Обзоры литературы

УДК 616.127-005.8-022

А.М. Лебедева, Е.В. Марюхнич, Т.М. Албакова, Р.М. Албакова, Н.Б. Рязанкина, Е.В. Рыжкова

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Кафедра кардиологии и лаборатория атеротромбоза ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

Лебедева Анна Михайловна, канд. мед. наук, доцент, науч. сотр., orcid.org/0000-0001-5274-7200;
Марюхнич Елена Викторовна, мл. науч. сотр., orcid.org/0000-0001-9833-1227;
Албакова Тамара Магометбашировна, ассистент, orcid.org/0000-0002-9493-5290;
Албакова Роза Магометбашировна, ассистент, orcid.org/0000-0003-1938-2814;
Рязанкина Надежда Борисовна, канд. мед. наук, мл. науч. сотр., orcid.org/0000-0001-6570-8008;
Рыжкова Евгения Викторовна, лаборант, orcid.org/0000-0003-3629-0591

Прогрессирование и дестабилизация атеросклеротической бляшки являются основной причиной развития острого инфаркта миокарда. При этом в последние годы получены убедительные данные о том, что основной причиной, вызывающей прогрессирование атеросклероза, является хроническая воспалительная реакция и активация иммунных клеток внутри атеросклеротических бляшек. Однако причины, провоцирующие воспаление в бляшке, несмотря на их важность, остаются в значительной степени неизвестными. Ранее были получены данные о роли вирусных и бактериальных инфекций в атерогенезе, тем не менее результаты работ крайне противоречивы. Среди вероятных триггеров воспалительной реакции особое место занимает группа герпесвирусов человека и прежде всего цитомегаловирус. Они являются наиболее распространенными вирусами в популяции и часто хронически персистирующих в организме, что коррелирует с хроническим воспалением при атеросклерозе. В настоящем обзоре мы рассмотрим полученные нами и другими исследователями данные о цитомегаловирусной активации при ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: атеросклероз; острый инфаркт миокарда; вирус герпеса; цитомегаловирус; функция эндотелия.

Для цитирования: Лебедева А.М., Марюхнич Е.В., Албакова Т.М., Албакова Р.М., Рязанкина Н.Б., Рыжкова Е.В. Цитомегаловирусная инфекция у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (2): 159–66. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-2-159-166

Для корреспонденции: Лебедева Анна Михайловна, e-mail: asya.lebedev@mail.ru

A.M. Lebedeva, E.V. Maryukhnich, T.M. Albakova, R.M. Albakova, N.B. Ryazankina, E.V. Ryzhkova

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Department of Cardiology and Laboratory of Atherothrombosis of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of Health of the Russian Federation, Delegatskaya ulitsa, 20, stroenie 1, Moscow, 127473, Russian Federation

Oncology Gerontology 2025; 13: 17
DOI: 10.15407/oncogen.2025.13.p17-24

Ольга М. Ковальчук, Сергій Ф. Ус, Анастасія Ростислав, Ярослав Ковальчук
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Ольга О. Ткач, доктор наук, Ганна Ковальчук
Інститут онкології НАМН України, Київ, Україна

Тетяна М. Ліщенко, доктор наук, Ігор Ковальчук
Інститут онкології НАМН України, Київ, Україна

Ірина М. Ліщенко, доктор наук, Ростислав Ковальчук
Інститут онкології НАМН України, Київ, Україна

Тетяна М. Ковальчук, доктор наук, Ігор Ковальчук
Інститут онкології НАМН України, Київ, Україна

Марина О. Ковальчук, доктор наук, Ростислав Ковальчук
Інститут онкології НАМН України, Київ, Україна

Оцінка ризиків виникнення ускладнень у хворих на рак молочної залози, ускладнений ураженням лімфовузлів, на тлі ожиріння, цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії

Ураження лімфовузлів є ключовим фактором прогнозування ускладнень у хворих на рак молочної залози, поєднаного з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією. Ці фактори сприяють хронічному запаленню, порушенню метаболізму та ангіогенезу, що ускладнює перебіг захворювання та лікування. Дослідження спрямовані на оцінку впливу цих факторів на ризики ускладнень, зокрема лімфедеми, інфекційних ускладнень та рецидивів. Ретроспективний аналіз 1 000 пацієнток з раком молочної залози, ускладненим ураженням лімфовузлів, показав, що ожиріння, цукровий діабет 2 типу та артеріальна гіпертензія суттєво погіршують прогноз. Ожиріння асоціювалося з ризиком лімфедеми (ВР = 1,45; 95 % ДІ: 1,12–1,78; p = 0,003), цукровий діабет 2 типу — з ризиком інфекційних ускладнень (ВР = 1,62; 95 % ДІ: 1,25–2,01; p = 0,001), артеріальна гіпертензія — з ризиком рецидивів (ВР = 1,38; 95 % ДІ: 1,05–1,71; p = 0,021). Ці дані підкреслюють необхідність індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів з ураженням лімфовузлів, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією, з метою мінімізації ризиків ускладнень та покращення прогнозу.

Keywords: лімфовузлове ураження, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ускладнення.

Cite this article as: Ковальчук О.М., Ус С.Ф., Ростислав А., Ковальчук Я., Ткач О.О., Ковальчук Г., Ліщенко Т.М., Ліщенко І.М., Ковальчук Т.М., Ковальчук М.О. Оцінка ризиків виникнення ускладнень у хворих на рак молочної залози, ускладнений ураженням лімфовузлів, на тлі ожиріння, цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії. Oncology Gerontology. 2025; 13: 17–24. DOI: 10.15407/oncogen.2025.13.p17-24

Funding: Grant 20 Kyiv Academic University.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Received: 20.12.24
Accepted: 20.01.25

Вступ

В основі значущих клінічних ускладнень у хворих на рак молочної залози (РМЗ) лежить ураження лімфовузлів (ЛВ), що суттєво впливає на прогноз, ефективність терапії та якість життя пацієнтів. Ожиріння, цукровий діабет 2 типу (ЦД2) та артеріальна гіпертензія (АГ) ускладнюють перебіг захворювання, впливають на фармакокінетику, імунорезистентність, ангіогенез. Сучасні обмежені дослідженнями, переважно ретроспективними, не дають повного уявлення про ризики ускладнень у пацієнтів з ураженням лімфовузлів на тлі ожиріння, ЦД2 та АГ [1, 2]. Ці фактори сприяють хронічному запаленню, порушенню метаболізму та ангіогенезу, що ускладнює перебіг захворювання та лікування. Дослідження, спрямовані на оцінку впливу цих факторів на ризики ускладнень, зокрема лімфедеми, інфекційних ускладнень та рецидивів, мають вирішальне значення для розробки ефективних стратегій лікування. Рання оцінка ризиків дозволяє мінімізувати ускладнення, покращити прогноз та якість життя пацієнтів. Ураження лімфовузлів, ожиріння, ЦД2 та АГ мають значущий вплив на прогнозування ускладнень у хворих на РМЗ. Ці фактори сприяють хронічному запаленню, порушенню метаболізму та ангіогенезу, що ускладнює перебіг захворювання та лікування. Дослідження, спрямовані на оцінку впливу цих факторів на ризики ускладнень, зокрема лімфедеми, інфекційних ускладнень та рецидивів, мають вирішальне значення для розробки ефективних стратегій лікування. Рання оцінка ризиків дозволяє мінімізувати ускладнення, покращити прогноз та якість життя пацієнтів. Ожиріння, ЦД2 та АГ ускладнюють перебіг захворювання, впливають на фармакокінетику, імунорезистентність, ангіогенез. Сучасні обмежені дослідженнями, переважно ретроспективними, не дають повного уявлення про ризики ускладнень у пацієнтів з ураженням лімфовузлів на тлі ожиріння, ЦД2 та АГ [1, 2]

связано с определением либо признаков латентной инфекции (по данным выделения вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из атеросклеротических бляшек), либо ранее перенесенной инфекции (по данным выявления противовирусных антител в крови) [6, 12, 13]. В нашей предыдущей работе мы также показали, что распределение ДНК различных герпесвирусов в ткани атеросклеротических бляшек у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и интактных артериях пациентов без ИБС достоверно не различается [14]. В связи с этим в последние годы нами и другими авторами были исследованы признаки не только наличия, но и активации вирусов герпеса у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. В данных работах впервые была выявлена достоверная взаимосвязь между активной цитомегаловирусной инфекцией и наличием ОИМ [15, 16]. Однако механизм влияния цитомегаловирусной инфекции на развитие острых форм ИБС в настоящее время не изучен. Одной из гипотез является возможная передача содержимого вирусных частиц через экстраклеточные везикулы (ЭВ) – эндогенные переносчики транспортных белков и нуклеиновых кислот между клетками [17]. Так, недавно был выделен отдельный класс экстраклеточных везикул, вирусоподобных везикул, внутри которых были обнаружены вирусные нуклеиновые кислоты и белки. Было показано, что ЭВ могут участвовать в распространении вирусных инфекций в организме человека [18]. Кроме того, нами и другими авторами было показано, что количество ЭВ, особенно тромбоцитарного происхождения, повышается у больных с острыми формами ИБС [19, 20].

Еще одним важным фактором в развитии атеротромбоза является нарушение функций эндотелия при развитии атеросклеротического поражения [21, 22], что приводит к сдвигу в сторону вазоконстрикции и прокоагулянтной активности эндотелия [23] и связано с ухудшением прогноза у пациентов с ОИМ [24]. При этом в экспериментальных исследованиях доказана роль цитомегаловируса (ЦМВ) в нарушении функций эндотелия [25], а также выявлено негативное влияние инфицирования ЦМВ на функции эндотелия в клинических работах у здоровых добровольцев и пациентов без ИБС [26]. В настоящем обзоре будут детально рассмотрены полученные данные о взаимосвязи цитомегаловирусной инфекции с развитием ОИМ, а также возможные механизмы, лежащие в основе этого процесса.

Цитомегаловирусная инфекция у пациентов с ишемической болезнью сердца

Связь между цитомегаловирусной инфекцией и прогрессированием атеросклероза была исходно показана в целом ряде экспериментальных работ по заражению эндотелиальных клеток человека [27], а также на животных моделях [11]. Более того, для цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ, вирус герпеса человека V типа) также показано повышение уровня позднедифференцированных Т-лимфоцитов в крови пациентов с атеросклерозом коронарных и периферических артерий [28], а в нашей предыдущей работе мы определили положительную корреляцию между содержанием ДНК ЦМВ и дифференцировкой Т-лимфоцитов в атеросклеротических бляшках пациентов с атеросклерозом сонных артерий [29].

Однако при переходе от лабораторных работ к клиническим исследованиям были получены противоречивые результаты. Как показано в популяционных исследованиях, серопозитивность к ЦМВ выявляется у 60–99% популяции как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с атеросклерозом [30]. В ранних работах в стенках аорты и коронарных артерий выявлялась относительно низкая встречаемость цитомегаловирусной ДНК (менее 10%) как у пациентов с атеросклерозом [31], так и при аутопсии молодых жертв дорожно-транспортных происшествий [32], что подтверждается

также в работах других авторов [33]. Тем не менее, по данным дальнейших исследований, в тканях аорты и в атеросклеротических бляшках пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) или каротидную эндартерэктомию, ДНК ЦМВ встречалась чаще в участках с признаками атеросклероза, чем без него [34]. Так, Y. Shi et al. обнаружили, что ДНК ЦМВ также чаще выявлялась в участках с атеросклерозом по сравнению с контрольными образцами – 40% против 4 соответственно [35]. С этими результатами согласуются данные P. Radke et al., которые выявили ДНК ЦМВ в 30% образцов артерий с атеросклерозом у 53 пациентов с ИБС [36]. В небольших исследованиях при определении ДНК нескольких типов вирусов герпеса человека в коронарных артериях пациентов с атеросклерозом и без него достоверная корреляция с наличием бляшек выявлялась только для цитомегаловируса [37]. При исследовании с помощью полимеразной цепной реакции ДНК ЦМВ *Chlamidia pneumonia* и *Helicobacter pylori* у пациентов, умерших от инфаркта миокарда и от других причин, было показано преобладание частоты встречаемости только ЦМВ-инфекции у пациентов с инфарктом миокарда [38]. Кроме того, в исследовании R. Liu et al. чаще определялась ДНК ЦМВ в коронарных артериях пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) по сравнению с группой со стабильными формами ИБС [39], а концентрация вирусной ДНК в артериальной стенке пациентов, перенесших АКШ, была выше по сравнению с пациентами с ранним атеросклерозом [40], что коррелировало с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), выработкой молекул адгезии и цитокинов.

Однако при сопоставлении после эндартерэктомии титра антител к ЦМВ в крови и ДНК ЦМВ в атеросклеротических бляшках по данным полимеразной цепной реакции N. Hagiwara и K. Toyoda не получили ожидаемого ими результата, связанного с увеличением титра антител по мере нарастания степени стеноза [41]. В исследовании J. Melnick et al. цитомегаловирусная ДНК также выявлялась с одинаковой частотой (в 25% случаев) в стенке артерий различных сосудистых бассейнов как с признаками атеросклероза, так и без них [33]. В исследовании E. Xenaki et al. ДНК ЦМВ определялась в трети случаев (34,6%) в сосудистой стенке пациентов, перенесших АКШ вне зависимости от наличия или отсутствия атеросклеротического поражения [13]. Более того, D. Virok et al. не выявляли корреляции между наличием ДНК ЦМВ и структурой атеросклеротических бляшек в сонных артериях, несмотря на 50% случаев обнаружения вирусной ДНК в сосудистой стенке [42]. В нашей предыдущей работе мы также показали, что ДНК ЦМВ определяется в стенке коронарных артерий как у пациентов, умерших вследствие инфаркта миокарда, так и у пациентов, умерших от травм без статистически значимых различий [14].

Учитывая приведенные работы, возможно предположить, что цитомегаловирусная инфекция может находиться в стенке сосудов в латентном состоянии, что достоверно не влияет на развитие и прогрессирование атеросклероза. В связи с этим были начаты работы по исследованию активации цитомегаловирусной инфекции у пациентов с атеросклерозом.

Продуктивная цитомегаловирусная инфекция у пациентов с ишемической болезнью сердца

Исходно активность ЦМВ оценивали по данным титра антител к вирусу в крови пациентов. Так, в исследовании E. Adam et al. достоверно больший титр антител к цитомегаловирусу был выявлен у пациентов, перенесших АКШ по сравнению с пациентами без ИБС, но с факторами риска атеросклероза (54% против 26, $p < 0{,}01$) [43]. Похожие результаты были получены и при оценке титра антител к ЦМВ по отношению к результатам толщины комплекса интима-медиа по данным ультразвукового

исследования сонных артерий [12, 44]. В исследовании ARIC также было показано, что титр антител к ЦМВ пропорционален увеличению толщины интима-медиа сонных артерий [12], что соответствовало данным других исследователей при многофакторном анализе с учетом сердечно-сосудистых факторов риска [44]. Отдельно было показано достоверное влияние титра антител к ЦМВ-инфекции на толщину комплекса интима-медиа и развитие атеросклероза сонных артерий у пациентов с подавленной репликацией ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии [9]. Как было показано в дальнейшем, серопозитивность и высокие титры IgG антител, специфичных против ЦМВ в крови пациентов с ОКС, хронической ИБС, инсультом, заболеванием периферических артерий и сахарным диабетом, были ассоциированы с частотой развития сердечно-сосудистых событий [45]. При исследовании 120 пациентов с ИБС (60 ОИМ, 60 с нестабильной стенокардией) и 60 здоровых добровольцев, у иранской когорты было выявлено преобладание антител к ЦМВ у больных с ОИМ и нестабильной стенокардией по сравнению с контрольной группой. В то же время группа ОИМ и нестабильной стенокардии достоверно не различались между собой по уровню антител к разным типам ВГЧ [6]. Была также выявлена корреляция между риском развития ИБС и смертностью вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем титра антител к ЦМВ [7, 46], особенно у пожилых пациентов старше 65 лет [47]. В исследовании A. Timoteo et al. также определялось влияние высокого титра антител к ЦМВ на развитие комбинированных сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов с ОКС в течение 30 дней (17% против 11) и 6 мес (50% против 15) от исходной госпитализации [48]. Более того, в исследовании S. Epstein et al. впервые была выявлена взаимосвязь между повышенным титром антител к ЦМВ и частотой развития рестенозов в течение 6 мес после чрескожного коронарного вмешательства у 75 пациентов с симптоматической ИБС [49], что может определять причинно-следственную связь между инфицированием ЦМВ и развитием атеросклероза у пациентов.

Однако результаты сероэпидемиологических исследований также были противоречивы. Например, в проспективном контролируемом исследовании P. Ridker et al. не выявлено взаимосвязи между наличием антител к ЦМВ и риском атеротромботических событий. При этом высоту титра антител отдельно не оценивали [40]. При исследовании серологического ответа на инфицирование ЦМВ, *Chlamidia pneumonia* и *Helicobacter pylori* у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС достоверные корреляции с липидным профилем, вч-СРБ и развитием ИБС были выявлены только для *Chlamidia pneumonia* и *Helicobacter pylori* [50]. В крупном популяционном исследовании M. Mayr et al. также проводилось серологическое определение антител к ЦМВ, *Chlamidia pneumonia* и *Helicobacter pylori* в сравнении с оценкой атеросклероза сонных артерий и артерий ног, и достоверной связи между уровнем антител к ЦМВ и атеросклерозом также получено не было [6]. В работе S. Adler et al. при проведении многофакторного анализа 900 пациентов с учетом традиционных факторов риска ИБС, влияния серопозитивности по ЦМВ на развитие атеросклероза коронарных артерий выявлено не было [51].

Противоречивость описанных данных может быть связана с тем, что как серопозитивность по ЦМВ, так и наличие ДНК ЦМВ в тканях и клетках крови не позволяет оценить активность вирусной инфекции непосредственно при обострении атеросклероза. Так, антитела класса IgG, используемые в большинстве исследований в качестве наиболее простого скринингового метода обследования, сохраняются на высоком уровне в течение более 3 мес после эпизода активации ЦМВ. Таким образом, требуется определение более четких критериев для выявления активной продукции

цитомегаловируса у пациентов с ИБС, что было сделано в последующих работах [52].

Заключение

Детально изучено, что ОКС возникает вследствие дестабилизации атеросклеротической бляшки и атеротромбоза на ее поверхности. В ряду возможных триггерных факторов этого процесса особое место занимают вирусные агенты, в частности ЦМВ. Они являются наиболее распространенными вирусами в популяции, которые, с одной стороны, способны длительное время находиться в организме человека в латентном состоянии, что может коррелировать со стабильным течением ИБС, а с другой стороны, способны переходить в активное состояние, что может быть связано с развитием различных вариантов ОКС. Как показано, в основе дестабилизации атеросклеротической бляшки лежит воспалительная реакция и активация иммунных клеток внутри сосудистой стенки. Вирусные агенты, в частности ЦМВ, непосредственно активируют клетки иммунной системы, которые, в свою очередь, являются участниками воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке. Кроме того, выработка провоспалительных цитокинов клетками, инфицированными вирусами, способствует поддержанию и прогрессированию воспаления в атеросклеротической бляшке. Также переходу из стабильного состояния атеросклеротической бляшки в нестабильное и последующему тромбозу на ее поверхности способствует дисфункция эндотелия. Как стало известно, вирусные агенты, в том числе и ЦМВ, вносят свой вклад в эндотелиальную дисфункцию, способствуя сдвигу активности эндотелия в сторону вазоконстрикции и прокоагулянтного состояния.

Учитывая теоритические предпосылки о наличии связи атерогенеза с цитомегаловирусом, были проведены работы по изучению вирусных агентов как в атеросклеротической бляшке, так и в эндотелиальном слое интактных артерий. В других работах оценивалось наличие антител к ЦМВ. Однако полученные результаты оказались противоречивыми в обоих случаях. Вероятно, причина полученных противоречий заключалась в том, что наличие вирусного агента или антител к нему в сосудистой стенке или кровотоке не является достаточным триггером для дестабилизации атеросклеротической бляшки. В первом случае речь идет о выявлении латентной инфекции, во втором – о перенесенном заболевании. Как стало известно позже, именно активация вируса, а не просто наличие вирусных частиц или антител к нему, может оказывать влияние на дестабилизацию атеросклеротической бляшки. Активность вируса может быть оценена несколькими способами, например, по наличию РНК-вируса в клетках крови или ДНК-вируса в плазме крови. Действительно, в дальнейших исследованиях по изучению активности цитомегаловируса и выявлению его связи с сердечно-сосудистыми событиями были получены достоверные корреляции между активностью вирусной инфекции и атерогенезом. Однако для более полной информации о наличии связи между ЦМВ и атеротромбозом, для изучения механизмов влияния вируса на дестабилизацию атеросклеротической бляшки и последующее тромбообразование на ее поверхности необходимы дальнейшие исследования. Возможно, именно в раскрытии данных вопросов находятся ключи к выявлению нестабильных атеросклеротических бляшек и предотвращению развития ОКС.

Финансирование. Данная работа выполнена при поддержке гранта РНФ, соглашение № 18-15-00420.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z., Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ. J.* 2010; 74 (2): 213–20.
2. Hartvigsen K., Chou M.-Y., Hansen L.F., Shaw P.X., Tsimikas S. et al. The role of innate immuni-

ty in atherogenesis. *J. Lipid Res.* 2008; 50 (Suppl.): S388–93.

3. Grivel J.-C., Ivanova O., Pinegina N., Blank P.S., Shpektor A. et al. Activation of T lymphocytes in atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (12): 2929–37.
4. Humphrey L.L., Fu R., Buckley D.I., Freeman M., Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23 (12): 2079–86.
5. Rosenfeld M.E., Campbell L.A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 858–67.
6. Mayr M., Kiechl S., Willeit J., Wick G., Xu Q. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation.* 2000; 102 (8): 833–9.
7. Haider A.W., Wilson P.W.F., Larson M.G., Evans J.C., Michelson E.L. et al. The association of seropositivity to Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease: a prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (8): 1408–13.
8. Longenecker C.T., Sullivan C., Baker J.V. Immune activation and cardiovascular disease in chronic HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS.* 2016; 11 (2): 216–25.
9. Masiá M., Robledano C., Ortiz de la Tabla V., Antequera P., López N., Gutiérrez F. Increased Carotid intima-media thickness associated with antibody responses to varicella-zoster virus and cytomegalovirus in HIV-infected patients. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64327.
10. Stassen F.R., Vega-Córdova X., Vliegen I., Bruggeman C.A. Immune activation following cytomegalovirus infection: More important than direct viral effects in cardiovascular disease? *J. Clin. Virol.* 2006; 35 (3): 349–53.
11. Krebs P., Scandella E., Bolinger B., Engeler D., Miller S., Ludewig B. Chronic Immune reactivity against persisting microbial antigen in the vasculature exacerbates atherosclerotic lesion formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27 (10): 2206–13.
12. Sorlie P.D., Nieto F.J., Adam E., Folsom A.R., Shahar E., Massing M. A prospective study of cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (13): 2027–32.
13. Xenaki E., Hassoulas J., Apostolakis S., Sourvinos G., Spandidos D.A. Detection of cytomegalovirus in atherosclerotic plaques and nonatherosclerotic arteries. *Angiology.* 2009; 60 (4): 504–8.
14. Никитская Е.А., Гривель Ж.-Ш., Иванова О.И., Лебедева А.М., Шпектор А.В. и др. Исследование герпесвирусной ДНК в коронарных артериях пациентов, умерших в острой стадии инфаркта миокарда. *Креативная кардиология.* 2014; (4): 52–64 / Nikitskaya E.A., Grivel J.-C., Ivanova O.I., Lebedeva A.M., Shpektor A.V. et al. Detection of human herpes viruses DNA in coronary artery in patients who died in acute stage of myocardial infarction. *Creative Cardiology.* 2014; 4: 52–64 (in Russ.)
15. Gredmark S., Jonasson L., Van Gosliga D., Ernerudh J., Söderberg-Nauclér C. Active cytomegalovirus replication in patients with coronary disease. *Scand. Cardiovasc. J.* 2007; 41 (4): 230–4.
16. Никитская Е.А., Гривель Ж.-Ш., Марюхнич Е.А., Лебедева А.М., Иванова О.И. и др. Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом. *Acta Naturae.* 2016; 8 (2): 102–7/ Nikitskaya E.A., Grivel J.C., Maryukhnich E.V, Lebedeva A.M., Ivanova O.I. et al. Cytomegalovirus in plasma of acute coronary syndrome patients. *Acta Naturae.* 2016; 8 (2): 102–7 (in Russ.).
17. György B., Szabó T.G., Pásztói M., Pál Z., Misják P. et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: Emerging role of extracellular vesicles. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011; 68 (16): 2667–88.
18. Ahmed W., Philip P.S., Tariq S., Khan G. Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBERs) are present in fractions related to exosomes released by EBV-transformed cells. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e99163.
19. Jung C., Sörensson P., Saleh N., Arheden H., Rydén L., Pernow J. Circulating endothelial and platelet derived microparticles reflect the size of myocardium at risk in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2012; 221 (1): 226–31.
20. Vagida M., Arakelyan A., Lebedeva A., Grivel J.-C., Shpektor A. et al. Flow analysis of individual blood extracellular vesicles in acute coronary syndrome. *Platelets.* 2017; 28 (2): 165–73.
21. Gimbrone M.A., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016; 118 (4): 620–36.
22. Manchurov V., Ryazankina N., Khmara T., Skrypnik D., Reztsov R. et al. Remote ischemic preconditioning and endothelial function in patients with acute myocardial infarction and primary PCI. *Am. J. Med.* 2014; 127 (7): 670–3.
23. Vasilieva E., Urazovskaya I., Skrypnik D., Shpektor A. Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilation in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2009; 11 (3): 155–9.
24. Abdel Hamid M., Bakhoum S.W., Sharaf Y., Sabry D., El-Gengehe A.T., Abdel-Latif, A. Circulating endothelial cells and endothelial function predict major adverse cardiac events and early adverse left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Interv. Cardiol.* 2016; 29 (1): 89–98.
25. Gombos R.B., Brown J.C., Teefy J., Gibeault R.L., Conn K.L. et al. Vascular dysfunction in young, mid-aged and aged mice with latent cytomegalovirus infections. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 304 (2): H183–94.

26. Simmonds J., Fenton M., Dewar C., Ellins E., Storry C. et al. Endothelial dysfunction and cytomegalovirus replication in pediatric heart transplantation. *Circulation.* 2008; 117 (20): 2657–61.
27. DuRose J.B., Li J., Chien S., Spector D.H. Infection of Vascular endothelial cells with human cytomegalovirus under fluid shear stress reveals preferential entry and spread of virus in flow conditions simulating atheroprone regions of the artery. *J. Virol.* 2012; 86 (24): 13745–55.
28. Betjes M.G.H., de Wit E.E.A., Weimar W., Litjens N.H.R. Circulating pro-inflammatory CD4posCD28null T cells are independently associated with cardiovascular disease in ESRD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25 (11): 3640–6.
29. Nikitskaya E., Lebedeva A., Ivanova O., Maryukhnich E., Shpektor A. et al. Cytomegalovirus productive infection is associated with acute coronary syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (8): e003759.
30. Roizman B., Whitley R.J. An inquiry into the molecular basis of HSV latency and reactivation. *Annu. Rev. Microbiol.* 2013; 67 (1): 355–74.
31. Gyorkey F., Melnick J.L., Guinn G.A., Gyorkey P., DeBakey M.E. Herpesviridae in the endothelial and smooth muscle cells of the proximal aorta in arteriosclerotic patients. *Exp. Mol. Pathol.* 1984; 40 (3): 328–39.
32. Yamashiroya H.M., Ghosh L., Yang R., Robertson A.L. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am. J. Pathol.* 1988; 130 (1): 71–9.
33. Melnick J.L., Hu C., Burek J., Adam E., DeBakey M.E. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J. Med. Virol.* 1994; 42 (2): 170–4.
34. Ibrahim A.I., Obeid M.T., Jouma M.J., Moasis G.A., Al-Richane W.L. et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in atherosclerotic plaques and in unaffected bypass grafts. *J. Clin. Virol.* 2005; 32 (1): 29–32.
35. Shi Y., Tokunaga O. Herpesvirus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. *Pathol. Int.* 2002; 52 (1): 31–9.
36. Radke P.W., Merkelbach-Bruse S., Dörge H., Naami A., Vogel G. et al. Direct evidence of cytomegalovirus in coronary atheromas of patients with advance coronary heart artery disease. *Med. Klin. (Munich).* 2001; 96 (3): 129–34.
37. Horváth R., Černý J., Benedík J., Hökl J., Jelínková I. The possible role of human cytomegalovirus (HCMV) in the origin of atherosclerosis. *J. Clin. Virol.* 2000; 16 (1): 17–24.
38. Izadi M., Zamani M.M., Sabetkish N., Abolhassani H., Saadat S.H. et al. The probable role of cytomegalovirus in acute myocardial infarction. *Jundishapur J. Microbiol.* 2014; 7 (3): e9253.
39. Liu R., Moroi M., Yamamoto M., Kubota T., Ono T. et al. Presence and severity of chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus infection in coronary plaques are associated with acute coronary syndromes. *Int. Heart J.* 2006; 47 (4): 511–9.
40. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J., Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation.* 1998; 98 (25): 2796–9.
41. Hagiwara N., Toyoda K., Inoue T., Shimada H., Ibayashi S. et al. Lack of Association between infectious burden and carotid atherosclerosis in japanese patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2007; 16 (4): 145–52.
42. Virok D., Kis Z., Kari L., Barzo P., Sipka R. et al. Chlamydophila pneumoniae and Human cytomegalovirus in atherosclerotic carotid plaques – combined presence and possible interactions. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2006; 53 (1): 35–50.
43. Adam E., Melnick J.L., DeBakey M.E. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis. *Cent. Eur. J. Public Health.* 1997; 5 (3): 99–106.
44. Nieto F.J., Adam E., Sorlie P., Farzadegan H., Melnick J.L. et al. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation.* 1996; 94 (5): 922–7.
45. Simanek A.M., Dowd J.B., Pawelec G., Melzer D., Dutta A., Aiello A.E. Seropositivity to cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States. *PLoS One.* 2011; 6 (2): e16103.
46. Ji Y.-N., An L., Zhan P., Chen X.-H. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (6): 6537–46.
47. Savva G.M., Pachnio A., Kaul B., Morgan K., Huppert F.A. et al. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population. *Aging Cell.* 2013; 12 (3): 381–7.
48. Timóteo A., Ferreira J., Paixão P., Aguiar C., Teles R. et al. Serologic markers for cytomegalovirus in acute coronary syndromes. *Rev. Port. Cardiol.* 2003; 22 (5): 619–31.
49. Epstein S.E., Zhou Y.F., Zhu J. Potential role of cytomegalovirus in the pathogenesis of restenosis and atherosclerosis. *Am. Heart J.* 1999; 138 (5 Pt 2): S476–8.
50. Al-Ghamdi A., Jiman-Fatani A.A., El-Banna H. Role of Chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori and cytomegalovirus in coronary artery disease. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2011; 24 (2): 95–101.
51. Adler S.P., Hur J.K., Wang J.B., Vetrovec G.W. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J. Infect. Dis.* 1998; 177 (1): 209–12.
52. Лебедева А.М. Цитомегаловирусная инфекция у пациентов с острым инфарктом миокарда и ее влияние на функцию эндотелия: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2017 / Lebedeva A.M. Cytomegalovirus infection in patients with acute myocardial infarction and its influence on endothelial function: Cand. Med. Sc. Diss. Moscow; 2017 (in Russ.).

Поступила 30.05.2018
Принята к печати 09.06.2018