

УДК 616.13.002.2-004.6

Цитомегаловирус в плазме больных острым коронарным синдромом

Е. А. Никитская¹, Ж.-Ш. Гривель²⁺, Е. В. Марюхнич¹, А. М. Лебедева¹, О. И. Иванова¹, П. П. Саввинова¹, А. В. Шпектор¹, Л. Б. Марголис², Е. Ю. Васильева^{1*}

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, лаборатория атеротромбоза, 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1, Россия

²Отдел межклеточных взаимодействий, Национальный институт детского здоровья и развития человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер Национальных институтов здоровья, Бетезда, Мэриленд, США

⁺ В настоящее время работает в Медицинском и исследовательском центре Сидра, Доха, Катар

*E-mail: vasilievahelena@gmail.com

Поступила в редакцию 02.09.2015

Принята к печати 24.02.2016

РЕФЕРАТ О существовании взаимосвязи между развитием острого коронарного синдрома (ОКС) и признаками локальной и системной воспалительной реакции, включающей повышение в крови воспалительных маркеров, таких, как С-реактивный белок (СРБ), известно уже более 100 лет. Традиционно воспалительную реакцию при атеросклерозе объясняют реакцией иммунной системы на липопротеиды низкой плотности. Тем не менее ряд данных указывает на возможное участие цитомегаловируса (ЦМВ) в активации воспаления при атеросклерозе и его прогрессировании с развитием ОКС. Однако доказательства были косвенными и сводились, главным образом, к связи прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) с титром антител к ЦМВ. Мы предположили, что при обострении ИБС может происходить реактивация вируса с его выходом в кровоток. Цель нашей работы состояла в сравнении количества ДНК ЦМВ в плазме крови пациентов с различными формами ИБС и у здоровых добровольцев. Обследовано 150 человек (97 с различными формами ИБС и 53 здоровых добровольца). Методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) определено количество копий ДНК ЦМВ в плазме крови. Показано, что количество копий генома ЦМВ в плазме больных ОКС значительно выше, чем у здоровых доноров ($p = 0.01$). Количество копий ДНК ЦМВ коррелировало с уровнем СРБ в плазме. Эти результаты указывают на возможную взаимосвязь между активацией ЦМВ и обострением атеросклероза, что приводит к развитию ОКС. Определение содержания ЦМВ в плазме больных ИБС в динамике может помочь в разработке новых подходов к лечению больных коронарным атеросклерозом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА вирусы герпеса человека, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, полимеразная цепная реакция, цитомегаловирус.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ВГЧ – вирусы герпеса человека; вч-СРБ – С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца; ЦМВ – цитомегаловирус.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий часто приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), проявляющейся стенокардией или безболевой ишемией миокарда. Это заболевание может тянуться годами в виде хронических форм ИБС (ХИБС), иногда резко обостряясь, что клинически манифестирует в виде нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда (ОИМ). Эти клинические проявления принято объединять под названием острый коронарный синдром (ОКС). Предполагается,

что морфологическим субстратом такого обострения является воспаление с последующим разрывом атеросклеротической бляшки и тромбообразованием [1–3]. Несмотря на то что уже второе столетие, со времен Вирхова, обсуждается роль воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза [4], полной ясности в причинах этого воспаления нет. Сам факт воспаления подтверждается наличием макрофагов и лимфоцитов в бляшках, повышением уровня воспалительных цитокинов у больных атеросклерозом и др. [5–10]. Согласно наиболее признанной теории,

первичным триггером воспалительной реакции в сосудистой стенке считается субэндотелиальное накопление окисленных липопротеидов низкой плотности [11–13]. В то же время сообщается о присутствии в атеросклеротических бляшках различных бактерий и вирусов [14–19], которые также могут провоцировать воспалительную реакцию. Особое внимание привлекают герпесвирусы, прежде всего цитомегаловирус (ЦМВ). Во многих эпидемиологических работах обнаружена связь между заболеваемостью коронарным атеросклерозом, частотой развития острого инфаркта миокарда и уровнем антител к ЦМВ в крови [20, 21]. Это не позволяет, однако, оценить активность вирусной инфекции непосредственно при обострении атеросклероза. Исключение представляет работа S. Gredmark и соавт. [22], в которой показано, что РНК ЦМВ в моноцитах больных ОКС встречается чаще, чем у здоровых доноров и больных хроническими формами ИБС, что указывает на вероятную активацию этого вируса при ОКС. В то же время прямое определение содержания ЦМВ в плазме больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий ранее не проводили. Появление вируса в плазме может свидетельствовать о его активации [23–25]. В настоящей работе проведено сравнительное исследование ЦМВ в плазме больных различными формами ИБС и у здоровых добровольцев.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Характеристика групп больных и здоровых добровольцев

В исследовании приняли участие 150 человек, 97 из них – с ИБС и 53 здоровых добровольца. 71 пациент поступил в кардиореанимацию городской клинической больницы имени И.В. Давыдовского с диагнозом острый коронарный синдром, у 47 из них

диагностирован ОИМ с или без подъема сегмента ST в соответствии с Универсальным определением Европейского общества кардиологов [26], нестабильная стенокардия диагностирована в 24 случаях. 26 пациентов были госпитализированы в плановом порядке. ИБС диагностировали на основании клинической картины и положительных результатов стресс-теста, что впоследствии было подтверждено при проведении коронарографии [27]. У всех больных оценивали клинический прогноз, не зарегистрировано ни одного летального исхода, гемодинамически значимого кровотечения, инсульта или тромбоза стента. У двоих пациентов с ОКС при поступлении диагностирован кардиогенный шок, у двоих – острая сердечная недостаточность, у 12 – острая аневризма левого желудочка, у семи пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий повторялись приступы стенокардии.

Обследование здоровых добровольцев включало опрос, биохимический анализ крови, а также ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий, стресс-тест. По данным обследования в контрольной группе не было лиц с признаками атеросклероза.

Группы пациентов не отличались между собой по возрасту и полу, однако отличались по наличию таких факторов риска, как ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет (табл. 1).

Все участники подписали информированное согласие на участие в данном исследовании, проведение которого одобрено локальным этическим комитетом Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

Выделение вирусной ДНК из плазмы крови

У всех пациентов в течение 24 ч от момента госпитализации проводили забор 5 мл крови в пробирку с цитратом натрия. Образцы крови центрифугиро-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ИБС и здоровых добровольцев

Показатель	Пациенты с ОКС	Пациенты с ХИБС	Здоровые добровольцы	p
Число пациентов	71	26	53	
Средний возраст	64.4 ± 9.7	66.3 ± 10.6	61.3 ± 12.3	0.116
Мужчины	63.4 %	65.4 %	50.9 %	0.298
Курение	28.2 %	11.5 %	20.8 %	0.205
Гиперлипидемия	35.2 %	15.4 %	34.0 %	0.135
Ожирение	45.1 %	23.1 %	15.1 %	0.001*
Гипертензия	90.1 %	92.3 %	47.2 %	0.000*
Сахарный диабет	31.0 %	19.2 %	1.9 %	0.0002*

Представлены клинические характеристики всех трех групп пациентов.

*Отличия статистически значимы при $p < 0.05$.

Таблица 2. Праймеры и пробы ЦМВ

Зонд/Праймер	Нуклеотидная последовательность	5'-модификация	3'-модификация
Зонд	tacctggagtccttctgcgagga	CAL Fluor Red 610*	BHQ-2 **
Прямой праймер	aaccaagatgacaggtgatagg		
Обратный праймер	agcgtgacgtgcataaaga		

*CAL Fluor Red 610 – флуоресцентная метка на зонде.

**BHQ-2 – гаситель флуоресценции.

вали в течение 10 мин при 2500 об/мин, после чего отбирали плазму, замораживали в стерильных пробирках и хранили при температуре -80°C до дальнейшего использования.

Образцы размораживали, из плазмы выделяли ДНК по стандартному протоколу с использованием колонок QIAamp DNA Blood mini kit (Qiagen, Германия). Для элюции использовали 60 мкл специального буфера из этого же набора. До проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) образцы ДНК хранили при температуре -20°C .

Количественная ПЦР-РВ

ЦМВ выявляли методом ПЦР-РВ (CFX 96 C1000 Touch Thermal Cycler, Bio-Rad, США) с использованием высокочувствительных праймеров и 5'-3'-гидролизуемого зонда к гену белка тегумента pp65 ЦМВ (табл. 2). Амплификацию оценивали по стандартной кривой с использованием различных разведений стандартов (Bioresarch technologies, США), а также смеси для ПЦР ToughMix (Quanta, США, Cat# 95147-250).

ПЦР-РВ проводили по стандартному трехступенчатому протоколу: 1-й шаг – денатурация при 95°C , 5 мин; 2-й шаг – 95°C , 30 с; 3-й шаг – 60°C , 60 с.

Далее происходило считывание сигнала флуоресценции.

Второй и третий шаги повторялись снова в течение 45 циклов. Флуоресценция, детектируемая до 37-го цикла, считалась специфичной. Результаты представлены в виде числа копий ДНК ЦМВ в 1 мкл плазмы крови пациента.

Измерение С-реактивного белка высокочувствительным методом (вч-СРБ)

У всех пациентов при поступлении определяли вч-СРБ, уровень которого коррелирует с риском возникновения сердечно-сосудистых событий [28]. Этот белок определяли в плазме крови с помощью автоматического анализатора (Siemens Dimension Xpand Plus, Германия) с использованием реактивов С-Reactive Protein Flex Reagent (Siemens #DF37, Германия).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполняли в программе Статистика 9.0. Все данные, полученные в исследовании, не имели признаков нормального распределения на основании теста Шапиро–Уилка и поэтому представлены с помощью медианы и интерквартильных интервалов. Вследствие непараметрического распределения для сравнения двух групп между собой использовали тест Манна–Уитни. При сравнении более двух групп применяли непараметрическую статистику с тестом Краскела–Уоллиса и ранговым тестом множественных сравнений. Также использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Небольшие концентрации ДНК ЦМВ (более 100 копий в 1 мкл плазмы крови) достаточно часто обнаруживали как у больных, так и у здоровых добровольцев. Частота обнаружения вируса в трех группах различалась статистически значимо и была самой высокой у пациентов с ОКС (табл. 3).

При сравнении количества копий ДНК цитомегаловируса в трех группах выявлены значимые различия между пациентами с ОКС и здоровыми добровольцами (213.15 [101.21–436.67] против 82.10 [18.58–188.67] соответственно, $p = 0.012$). При этом статистически значимых отличий между группой хронической ИБС и группой здоровых добровольцев не обнаружено. Результаты представлены на рис. 1. Кроме того, в данной когорте установлена статисти-

Таблица 3. Частота встречаемости ЦМВ в различных группах

	Здоровые добровольцы	Пациенты с ОКС	Пациенты с ХИБС	<i>p</i>
Количество вирус-положительных пациентов	46.15% (18/39)	77.08% (37/48)	55.56% (10/18)	0.013

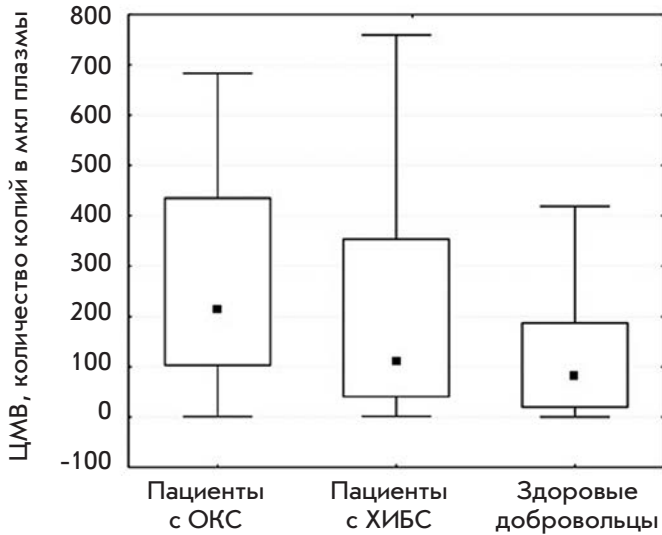


Рис. 1. Сравнение количества копий ДНК ЦМВ в плазме крови в исследуемых группах. Показана медиана с 25–75 перцентилями количества копий ДНК ЦМВ в указанных трех группах. Выявлены значимые различия между группой с ОКС и группой здоровых добровольцев ($p = 0.012$)

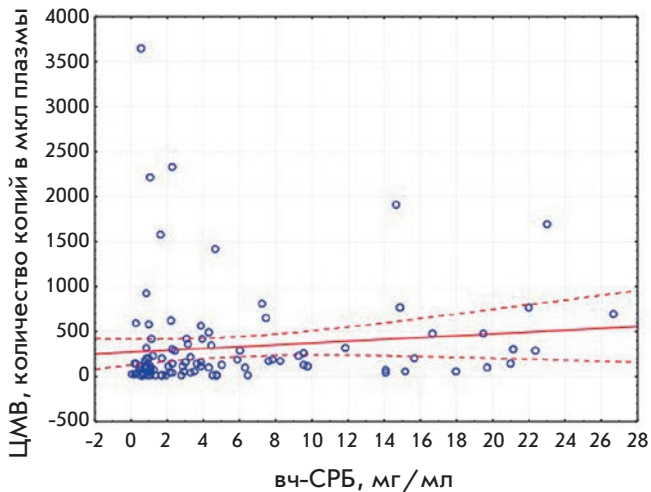


Рис. 2. Корреляция между количеством копий генома ЦМВ и уровнем вч-С-реактивного белка. Приведены результаты индивидуального анализа количества копий ЦМВ и уровня вч-СРБ. Показана корреляционная зависимость между показателями с 95% доверительными интервалами. При анализе исключены два значения, выпадающие из общего множества, которые примерно в 10 раз превышали средние значения в когорте. До исключения выпадающих значений коэффициент корреляции R был 0.25 ($p = 0.011$), после исключения $R = 0.30$ ($p = 0.002$)

чески значимая ($p = 0.002$) положительная корреляция между количеством копий ЦМВ и уровнем вч-СРБ (рис. 2).

Таким образом, нами показано, что встречаемость и количество копий ЦМВ в плазме крови больных острыми формами ИБС значимо выше, чем у здоровых. Различий между хроническими формами ИБС и контрольной группой не обнаружено.

Полученные нами данные показывают, что довольно часто небольшое количество вируса присутствует в плазме здоровых людей (см. табл. 3). Это согласуется с данными о серопозитивности взрослого населения разных стран по ЦМВ, полученными в результате эпидемиологических исследований [24, 29, 30]. Наши данные свидетельствуют о том, что количество копий ДНК ЦМВ может существенно возрастать при патологии: при ОКС оно более чем в 2 раза превышало количество у здоровых добровольцев. Наши результаты в целом согласуются с эпидемиологическими данными о корреляции между наличием ЦМВ и прогрессированием атеросклероза при учете титра антител к ЦМВ [31]. Так, в одном из эпидемиологических исследований выявлена корреляция между смертностью вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем титра антител к ЦМВ [17]. В исследовании ARIC также показано, что титр антител к ЦМВ пропорционален увеличению толщины интима-медиа сонных артерий [32]. Однако результаты сероэпидемиологических исследований противоречивы. Например, в проспективном контролируемом исследовании Р.М. Ridker и соавт. не выявлено взаимосвязи между наличием антител к ЦМВ и риском атеротромботических событий. При этом высоту титра антител отдельно не оценивали [33].

Ранее герпесвирусную ДНК выявляли в бляшках и моноцитах крови методом ПЦР [34]. Melnick и соавт. [35] впервые показали, что ДНК ЦМВ содержится в стенках артерий больных атеросклерозом. Концентрация вирусной ДНК была выше в артериальной стенке пациентов, перенесших реконструктивные сосудистые операции (аортокоронарное шунтирование), по сравнению с пациентами с ранним атеросклерозом [36]. Позднее ЦМВ находили в атеросклеротических бляшках [37]. Нами также проведено исследование образцов, полученных от пациентов, умерших вследствие острого инфаркта и его осложнений, однако не выявили достоверных отличий в количестве копий ДНК ЦМВ в атеросклеротических бляшках и в коронарных артериях без макроскопических признаков атеросклероза [38].

Противоречивость этих данных может быть связана с тем, что как серопозитивность по ЦМВ, так и наличие ДНК ЦМВ в тканях и клетках крови не позволяют сделать вывод о репликации вируса.

В нашей работе количество копий ДНК ЦМВ определяли в плазме больных с различными формами ИБС. Присутствие вируса в плазме свидетельствует о продуктивной инфекции [23, 24, 29, 30]. Другим показателем продуктивной инфекции может служить появление РНК ЦМВ, которая была выявлена в мононуклеарах периферической крови [22]. В моноцитах крови больных ОКС количество РНК ЦМВ было значимо выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией и здоровых добровольцев ($p < 0.001$), при этом встречаемость РНК ЦМВ в моноцитах была относительно небольшой и составила 2% в группе здоровых добровольцев, 10% при ХИБС и 15% при ОКС [22]. В целом, эти данные согласуются с результатами нашей работы. Однако частота встречаемости вируса в наших группах была выше, возможно, за счет того, что моноциты крови не являются единственными клетками организма, выделяющими ЦМВ в плазму.

Морфологической основой ОКС является разрыв атеросклеротической бляшки, вероятно, вследствие протекающего в ней воспалительного процесса. В целом ряде работ с использованием гистохимических методов показано, что в бляшках имеются активированные лимфоциты и макрофаги [11, 12, 39–42]. Ранее мы использовали оригинальную методику выделения клеток в бляшке с сохранением их поверхностных антигенов и оценки с помощью проточной цитометрии [43]. Это позволило количественно оценить число активированных лимфоцитов ($CD8^+CD25^+$ и $CD8^+HLA-DR^+$) в бляшках, которое оказалось значимо выше, чем в крови. В других работах, в том числе и нашей группы, методом ПЦР в реальном времени в сосудах обнаружен ряд бактерий и вирусов, включая ЦМВ [38]. Это может быть причиной хронической активации иммунной системы в сосудах, стимулирующей развитие атеросклероза [44]. Какую роль в такой активации играют окисленные липопротеиды, а какую сами микроорганизмы, остается неясным. Нельзя исключить, что обнаружение вирусов в сосудах не имеет отношения к самому атеросклерозу. Они могут находиться в сосудистой стенке,

не играя никакой патогенетической роли в развитии этой патологии. Данные, полученные в настоящей работе, опровергают это предположение: повышенный уровень ДНК ЦМВ в плазме больных ОКС говорит о его повышенной репликации при обострении атеросклероза. Не ясно, играет ли основную роль в прогрессировании атеросклероза именно активация ЦМВ или другие микроорганизмы тоже могут участвовать в этом процессе. Не определено и соотношение двух факторов – размножения ЦМВ и гиперлипидемии. Возможна и комбинация обоих механизмов: при размножении ЦМВ в бляшке макрофаги могут более активно накапливать липопротеиды, которые, окисляясь, в свою очередь могут усиливать воспалительные реакции в стенке сосуда. Для ответа на эти вопросы необходимы дальнейшие исследования. Перспективным представляется, прежде всего, дальнейшее определение уровня ЦМВ в плазме больных различными формами коронарного атеросклероза и сопоставление содержания вируса с динамикой клинической картины заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами показано, что у больных ОКС происходит активация ЦМВ. При этом количество копий ДНК ЦМВ в плазме коррелирует с уровнем вч-СРБ – маркера системного воспаления. Можно предположить, что активация ЦМВ является одним из пусковых механизмов воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке, что приводит к нарушению ее целостности с последующим образованием тромба. Дальнейшее изучение механизмов воздействия ЦМВ на прогрессирование атеросклероза может быть полезно при разработке новых подходов к лечению ИБС. ●

*Работа выполнена при поддержке мегагранта
Министерства образования и науки Российской
Федерации (№ 14.В25.31.0016).*

*Работа Ж.-Ш. Гривеля и Л.Б. Марголиса
поддержана внутренней программой
Национального института здоровья США.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hamm C.V., Murray C.J., Lopez A.D. // Lancet. 1997. V. 349. P. 1498–1504.
- Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., Caso P., Dudek D., Gielen S., Huber K., et al. // Eur. Heart J. 2011. V. 32. P. 2999–3054.
- Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömmström-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., et al. // Eur. Heart J. 2012. V. 33. P. 2569–2619.
- Вирхов Р. // Целлюлярная патология. /Пер. с нем. М.: Медицина, 1859. 480 с.
- Galkina E., Ley K. // Annu. Rev. Immunol. 2009. V. 27. P. 165–197.
- Harja E., Bu D.X., Hudson B.I., Chang J.S., Shen X., Hallam K., Kalea A.Z., Lu Y., Rosario R.H., Oruganti S., et al. // J. Clin. Invest. 2008. V. 118. № 1. P. 183–194.
- Muller W.A. // Circ. Res. 2009. V. 105. № 3. P. 223–230.
- Galkina E., Kadl A., Sanders J., Varughese D., Sarembock I.J., Ley K. // J. Exp. Med. 2006. V. 203. № 5. P. 1273–1282.
- Ait-Oufella H., Taleb S., Mallat Z., Tedgui A. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011. V. 31. № 5. P. 969–979.
- van Berkel T.J., Out R., Hoekstra M., Kuiper J., Biessen E., van Eck M. // Curr. Opin. Lipidol. 2005. V. 16. № 5. P. 525–535.

11. Geng Y.J., Libby P. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. V. 22. № 9. P. 1370–1380.
12. Kruth H.S. // *Curr. Opin. Lipidol.* 2002. V. 13. № 5. P. 483–491.
13. Zhu J., Nieto F.J., Horne B.D., Anderson J.L., Muhlestein J.B., Epstein S.E. // *Circulation.* 2001. V. 103. № 1. P. 45–51.
14. Padilla C., Lobos O., Hubert E., Gonzalez C., Matus S., Pereira M., Pereira M., Hasbun S., Descouvieres C. // *J. Periodontal Res.* 2006. V. 41. № 4. P. 350–353.
15. Rafferty B., Dolgilevich S., Kalachikov S., Morozova I., Ju J., Whittier S., Nowygrod R., Kozarov E. // *J. Atheroscler. Thromb.* 2011. V. 18. № 1. P. 72–81.
16. Lo J., Abbara S., Shturman L., Soni A., Wei J., Rocha-Filho J.A., Nasir K., Grinspoon S.K. // *AIDS.* 2010. V. 24. № 2. P. 243–253.
17. Pesonen E., El-Segaier M., Persson K., Puolakkainen M., Sarna S., Ohlin H., Pussinen P.J. // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009. V. 3. № 6. P. 447–454.
18. Roizman B., Pellet P.E. *Fields' Virology 5th ed.* N.Y.: Lippincott-Williams and Wilkins, 2007. P. 2479–2499.
19. Stowe R.P., Peek M.K., Cutchin M.P., Goodwin J.S. // *J. Med. Virol.* 2012. V. 84. № 11. P. 1797–1802.
20. Roberts E.T., Haan M.N., Dowd J.B., Aiello A.E. // *Am. J. Epidemiol.* 2010. V. 172. № 4. P. 363–371.
21. Simanek A.M., Dowd J.B., Pawelec G., Melzer D., Dutta A. // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 2. e16103.
22. Gredmark S., Jonasson L., van Gosliga D., Ernerudh J., Söderberg-Nauclér C. // *Scandinavian Cardiovasc. J.* 2007. V. 41. P. 230–234.
23. Tomtishen III J.P. // *Virology J.* 2012. V. 9. P. 22.
24. Ross S.A., Novak Z., Pati S., Boppana S.B. // *Infect. Disord. Drug Targets.* 2011. V. 11. P. 466–474.
25. Gimeno C., Solano C., Latorre J.C., Hernández-Boluda J.C., Clari M., Remigia M.J., Furió S., Calabuig M., Tormo N., Navarro D. // *J. Clin. Microbiol.* 2008. V. 46. P. 3311–3318.
26. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D., Lindahl B., Morrow D.A., Chaitman B.A., Clemmensen P.M., et al. // *Eur. Heart J.* 2012. V. 33. P. 2551–2567.
27. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., et al. // *Eur. Heart J.* 2013. V. 34. № 38. P. 2949–3003.
28. Lagrand L.K., Visser C.A., Hermens W.T., Niessen H.W., Verheugt F.W., Wolbink G.J., Hack C.E. // *Circulation.* 1999. V. 100. № 1. P. 96–102.
29. Tanabe K., Tokumoto T., Ishikawa N., Koyama I., Takahashi K., Fuchinoue S. // *Transplantation.* 1997. V. 64. № 12. P. 1721–1726.
30. Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W., Flanders W.D., Pass R.F., Cannon M.J. // *Clin. Infect. Dis.* 2006. V. 43. № 9. P. 1143–1151.
31. Ji Y.N., An L., Zhan P., Chen X.H. // *Mol. Biol. Rep.* 2012. V. 39. № 6. P. 6537–6546.
32. Nieto F.J., Adam E., Sorlie P., Farzadegan H., Melnick J.L., Comstock G.W., Szklo M. // *Circulation.* 1996. V. 94. № 5. P. 922–927.
33. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stamper M.J., Wang F. // *Circulation.* 1998. V. 98. № 25. P. 2796–2799.
34. Smieja M., Chong S., Natarajan M., Petrich A., Rainen L., Mahony J.B. // *J. Clin. Microbiol.* 2001. V. 39. № 2. P. 596–600.
35. Melnick J.L., Petrie B.L., Dreesman G.R., Burek J., McCollum C.H., DeBakey M.E. // *Lancet.* 1983. V. 2. № 8351. P. 644–651.
36. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Kundsin R., Shih J. // *Ann. Intern. Med.* 1999. V. 131. № 8. P. 573–577.
37. Izadi M., Fazel M., Saadat S.H., Nasseri M.H., Ghasemi M., Dabiri H., Aryan R.S., Esfahani A.A., Ahmadi A., Kazemi-Saleh D., et al. // *Cardiovasc. J.* 2012. V. 8. № 2. P. 42–46.
38. Никитская Е.А., Гривель Ж.-Ш., Иванова О.И., Лебедева А.М., Шпектор А.В., Марголис Л.Б., Васильева Е.Ю. // *Креативная кардиология.* 2014. № 4. С. 50–62.
39. Ferrante G., Nakano M., Prati F., Niccoli G., Mallus M.T., Ramazzotti V., Montone R.A., Kolodgie F.D., Virmani R., Crea F. // *Circulation.* 2010. V. 122. № 24. P. 2505–2513.
40. Nakajima T., Goek O., Zhang X., Kopecky S.L., Frye R.L., Goronzy J.J., Weyand C.M. // *Circ. Res.* 2003. V. 93. № 2. P. 106–113.
41. Liuzzo G., Stephen L., Kopecky S.L., Robert L., Frye, W., O'Fallon M. // *Circulation.* 1999. V. 100. № 21. P. 2135–2139.
42. Weyand C.M., Goronzy J.J., Liuzzo G., Kopecky S.L., Holmes D.R., Frye R.L. // *Mayo Clin. Proc.* 2001. V. 76. № 10. P. 1011–1020.
43. Grivel J.-C., Ivanova O., Pinagina N., Blank P.S., Shpektor A., Margolis L.B., Vasilieva E. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. V. 31. № 12. P. 2929–2937.
44. Margolis L. // *Am. J. Med.* 2015. V. 128. № 6. P. 562–566.