

Алексеева Я. В., Ребенкова М. С., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Рябов В. В.

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»
«Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск

ВЫЯВЛЕНИЕ КАРДИОТРОПНЫХ ВИРУСНЫХ АНТИГЕНОВ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФАТАЛЬНЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атеросклероз, кардиотропные вирусы.

Ссылка для цитирования: Алексеева Я. В., Ребенкова М. С., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Рябов В. В.

Выявление кардиотропных вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий у пациентов с фатальным инфарктом миокарда. Кардиология. 2019;59(7):38–43.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить частоту выявления кардиотропных вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий (КА) у пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда (ИМ) при помощи иммуногистохимического исследования (ИГХИ). *Материалы и методы.* Объектом исследования являлись фрагменты атеросклеротических бляшек КА пациентов, умерших от ИМ 1-го типа. Для оценки вирусных антигенов в парафиновых срезах проводилось ИГХИ согласно стандартному протоколу. ИГХИ выполнено с мышиными моноклональными антителами к вирусам простого герпеса 6-го типа, энтеровируса, парвовируса В19, аденовируса, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и кроличьими поликлональными антителами к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов. Для визуализации антигенов использовалась система детекции HRP-DAB (Spring Biosciences). *Результаты.* ИГХИ парафиновых срезов атеросклеротических бляшек КА проведено у 12 пациентов. У всех выявлена экспрессия вирусных антигенов. Наиболее часто встречались антигены вируса простого герпеса 6-го типа – у 10 пациентов и энтеровируса – у 5. Антигены аденовируса, парвовируса В19, вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса не выявлены ни в одном из случаев. *Выводы.* Полученные данные показывают, что в атеросклеротических бляшках КА у пациентов с фатальным исходом ИМ во всех случаях выявлены вирусные антигены. Различия по частоте выявления и типу вирусных антигенов в обусловивших инфаркт и неосложненных атеросклеротических бляшках не выявлены.

Alekseeva Ya. V., Rebenkova M. S., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V. V.

Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

DETECTION OF ANTIGENS OF CARDIOTROPIC VIRUSES IN ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN PATIENTS WITH FATAL MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: myocardial infarction; coronary atherosclerosis; cardiotropic viruses.

For citation: Alekseeva Ya. V., Rebenkova M. S., Gombozhapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V. V. Detection of Antigens of Cardiotropic Viruses in Atherosclerotic Plaques in Patients with Fatal Myocardial Infarction. 2019;59(7):38–43.

SUMMARY

Aim. To assess the frequency of detection of cardiotropic virus antigens in coronary artery atherosclerotic plaques in patients with fatal myocardial infarction (MI). *Materials and methods.* We examined fragments of coronary plaques of 12 patients with fatal type 1 MI. Immunohistochemistry (IHC) of plaques was performed with the paraffin blocks using antibodies to Herpes simplex virus (HSV)-1, HSV-2, HSV-6, cytomegalovirus (CMV), parvovirus B19, adenovirus, Epstein-Barr virus and enteroviruses. *Results.* According to the IHC all patients had virus antigens. The most common virus agents in fragments of coronary plaques were HSV-6 (10 patients) and enteroviruses (5 patients). Antigens of CMV, parvovirus B19, adenovirus, Epstein-Barr virus were not detected in any case. *Conclusions.* In this study viral antigens in coronary artery atherosclerotic plaques were found in all victims of fatal MI. There was no difference in the frequency of detection and type of viral agents between plaques in culprit arteries and uncomplicated atherosclerotic plaques.

Information about the corresponding author: Alekseeva Yana V. – graduate student. E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении патогенеза атеросклероза, нельзя отметить, что мы полностью расшифровали механизмы прогрессирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ). В настоящее время концепция многофакторности заболевания

является общепризнанной. Вместе с тем ясно, что помимо традиционных факторов риска, основой прогрессивного развития болезни является иммунное воспаление, широко обсуждается и продолжается поиск новых молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в его основе [1].

Значение вирусной инфекции в развитии и прогрессировании иммунного воспаления при атеросклерозе вызывает наибольшее количество противоречий [2–4]. Изучение вирусной гипотезы является одним из многообещающих направлений, которое, возможно, позволит найти принципиально новые цели при атеросклерозе [5, 6].

Известен большой спектр вирусных инфекций, которые либо ассоциированы с развитием атеросклероза, либо повышают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [2, 7, 8]. Исследования, изучающие взаимосвязь между вирусами и атеросклерозом, можно разделить на 3 группы: первая группа исследователей устанавливает влияние при коронарном атеросклерозе [5, 9], вторая – при церебральном [10, 11], и третья работает с такими проявлениями, как атеросклероз мезентериальных артерий при хронической абдоминальной ишемии и облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей [12]. Однако результаты выполненных исследований до сих пор неоднозначны. Неуклонно растет количество исследований, демонстрирующих повышение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений после острых инфекций. К примеру, выявлен более высокий риск развития мозгового инсульта в течение года после острого эпизода опоясывающего герпеса [11]. В противоположность данным взглядам существует достаточное количество работ, отрицающих наличие взаимосвязи атеросклероза и вирусной инфекции. В одной из них при сравнении частоты выявления вирусной ДНК цитомегаловируса в интактных и атеросклеротически измененных артериях методом полимеразной цепной реакции не было получено статически значимых различий [7, 13]. Возможно, одной из причин разногласий является отсутствие в настоящее время стандартизированного подхода к выполнению исследований, позволяющих установить взаимосвязь между атеросклеротическим процессом и вирусной инфекцией.

По данным литературы, для выявления вирусов использовались различные методики и биологические материалы. Результаты недавно проведенного мета-анализа, который включал 17 исследований, анализирующих влияние вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов и различных проявлений атеросклероза, показали, что наиболее часто использовали иммуноферментный анализ и иммуноблоттинг сыворотки крови [10]. Исследований, применяющих иммуногистохимические методы для выявления вирусных антигенов во фрагментах тканей сердца человека, недостаточно [6, 14–16], поэтому представляет большой интерес изучение фрагментов АСБ с использованием данной методики у пациентов с фатальным инфарктом миокарда (ИМ).

Цель исследования: определить частоту выявления кардиотропных вирусных антигенов в АСБ коронарных артерий (КА) у пациентов с фатальным ИМ при помощи иммуногистохимического исследования (ИГХИ).

Материалы и методы

Объектом исследования являлись фрагменты АСБ у пациентов, умерших от ИМ 1-го типа за период с 2013 по 2015 г. (n=12). К критериям исключения относились ИМ 2–5-го типов, инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), онкологические заболевания, клапанные пороки, требующие хирургической коррекции, а также случаи, когда ИМ не являлся причиной смерти. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии (г. Томск, протокол №128 от 23.12.2014 г.). В настоящей работе подписание информированного согласия пациента не представлялось практически возможным, что не исключает возможности проведения исследования согласно Хельсинкской декларации («информированное согласие», пункт 32).

Аутопсию проводили в течение 24 ч после смерти пациента, материал фиксировали в 10% забуференном формалине в течение суток, после чего следовала стандартная гистологическая проводка и заливка в парафин в аппарате Thermo Scientific Excelsior ES.

Материал хранили в архиве в виде парафиновых блоков и окрашенных гематоксилином и эозином гистологических препаратов, срок хранения составлял от 3 до 5 лет. Для определения давности и локализации ИМ проводили микроскопию окрашенных гематоксилином и эозином срезов миокарда. Морфологическую оценку АСБ осуществляли согласно классификации типов (стадий) атеросклеротических поражений Stary (1995). С парафиновых блоков были изготовлены микротомные срезы с помощью микротомы Thermo Scientific HM355S для проведения ИГХИ. Фрагменты с АСБ были получены из правой коронарной, огибающей и передней нисходящей артерий. Полученные образцы АСБ всех пациентов разделены на группы инфарктсвязанных и инфарктнесвязанных КА. Для выявления вирусных антигенов проводили ИГХИ согласно стандартному протоколу с использованием мышинных моноклональных антител к вирусам простого герпеса 6-го типа (C3108-103), энтеровируса (5-D8/1), парвовируса В19 (R92F6), аденовируса, вируса Эпштейна–Барр (CS1-4), цитомегаловируса (DDG/CCH2) и кроличьих поликлональных антител к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов. Для визуализации антигенов использовалась система детекции HRP-DAB (Spring Biosciences).

Микроскопию проводили на прямом исследовательском микроскопе Axio Imager M2, Zeiss в светлом поле.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0. В таблицах и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в % от общего числа больных в группе (абс., %). Количественные признаки в связи с распределением, отличным от нормально-

го, представлены в виде $Me (Q_1; Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 – нижний квартиль, Q_3 – верхний квартиль.

Результаты

В исследование включены 12 пациентов, умерших от ИМ 1-го типа. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значения
Число пациентов	12 (100%)
Возраст, годы	80 (74; 87)
Пол (м/ж)	2/10
Рост, см	155,5 (152,75; 165,75)
Масса тела, кг	76 (63,7; 84)
ИМпST	10 (83,3%)
ИМбпST	2 (16,6%)
GRACE, %	10,5 (6,25; 20)
Время от начала симптомов до поступления, ч	9,5 (2,75; 24)
Тромболитическая терапия на ДГЭ	6 (50%)
Спасительное ЧКВ	2 (16,6%)
Локализация инфаркта миокарда	
• передний	7 (58,3%)
• нижний	3 (25%)
• циркулярный	2 (16,7%)
Поражение коронарного русла, стенозы более 70%	
• передняя нисходящая артерия	9 (75%)
• правая коронарная артерия	7 (58,3%)
• огибающая артерия	3 (25%)
Факторы риска развития ИБС	
• гипертоническая болезнь	12 (100%)
• ожирение	3 (25%)
Осложнения ИМ	
• ОШ Killip III-IV при поступлении	8 (66,6%)
• острая аневризма левого желудочка	2 (16,6%)
• рецидив ИМ	4 (33,3%)
Причины смерти	
• кардиогенный шок	9 (75%)
• разрыв миокарда	3 (25%)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот или медианы и межквартильного интервала – $Me (Q_1; Q_3)$. ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ДГЭ – догоспитальный этап; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; GRACE – шкала оценки риска смерти у пациентов с острым коронарным синдромом; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОШ – острая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Морфологическая характеристика АСБ

АСБ	Тип бляшки		Кровоизлияние	Разрыв покрышки	Инфильтрация
	5-й	6-й			
Инфарктсвязанных КА	0	12 (100%)	6 (50%)	4 (33%)	6 (50%)
Инфарктнесвязанных КА	9 (75%)	3 (25%)	3 (25%)	0	7 (58%)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. АСБ — атеросклеротические бляшки; КА — коронарные артерии.

Ретроспективный анализ историй болезни показал, что исходно пациенты госпитализированы в тяжелом состоянии, которое обусловлено поздним поступлением больных. ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) встречался наиболее часто и составил 83% случаев. Тромболитическую терапию на догоспитальном этапе выполнили 6 пациентам. У 2 из них, по результатам аутопсии, произошел разрыв свободной стенки левого желудочка при проходимой инфарктсвязанной КА, 2 пациентам с учетом отсутствия реперфузии после тромболитической проводили чрескожное коронарное вмешательство на инфарктсвязанной КА. Остальные пациенты с учетом коморбидности, позднего поступления и тяжести состояния получили консервативное лечение.

Морфологическая характеристика АСБ представлена в табл. 2. Как и предполагалось, в инфарктсвязанных КА встречались АСБ 6-го типа, с различными осложнениями. При изучении атером артерий, не связанных с коронарным осложнением, преимущественно встречались АСБ 5-го типа с умеренной инфильтрацией.

У всех пациентов выявлены вирусные антигены по данным ИГХИ (табл. 3). Наиболее часто встречались антигены вируса простого герпеса 6-го типа – у 10 пациентов (рис. 1, А) и энтеровируса – у 5 (рис. 1, Б). Антигены аденовируса, парвовируса В19, вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса не определялись. Экспрессия вирусных антигенов в группах инфарктсвязанных и инфарктнесвязанных КА не различалась, в основном была слабой или умеренной. Обращает внимание, что вирусные антигены встречались у одних паци-

Таблица 3. Иммуногистохимический анализ структуры вирусного поражения КА у пациентов с фатальным ИМ 1-го типа

Вирус	Инфарктсвязанная КА	Инфарктнесвязанная КА
ВПГ 1-го типа	2 (16,6%)	2 (16,6%)
ВПГ 2-го типа	3 (25%)	3 (25%)
ВПГ 6-го типа	7 (58,3%)	6 (50%)
Эпштейна–Барр	–	–
Цитомегаловирус	–	–
Энтеровирус	4 (33,3%)	5 (41,6%)
Аденовирус	–	–
Парвовирус В19	–	–

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот. КА – коронарные артерии; ИМ – инфаркт миокарда; ВПГ – вирус простого герпеса.

Рисунок 1. Экспрессия вируса герпеса 6-го типа в цитоплазме макрофага (А) и выраженная экспрессия энтеровируса в стенке сосуда (Б). Иммуногистохимическое исследование. Ув. 400

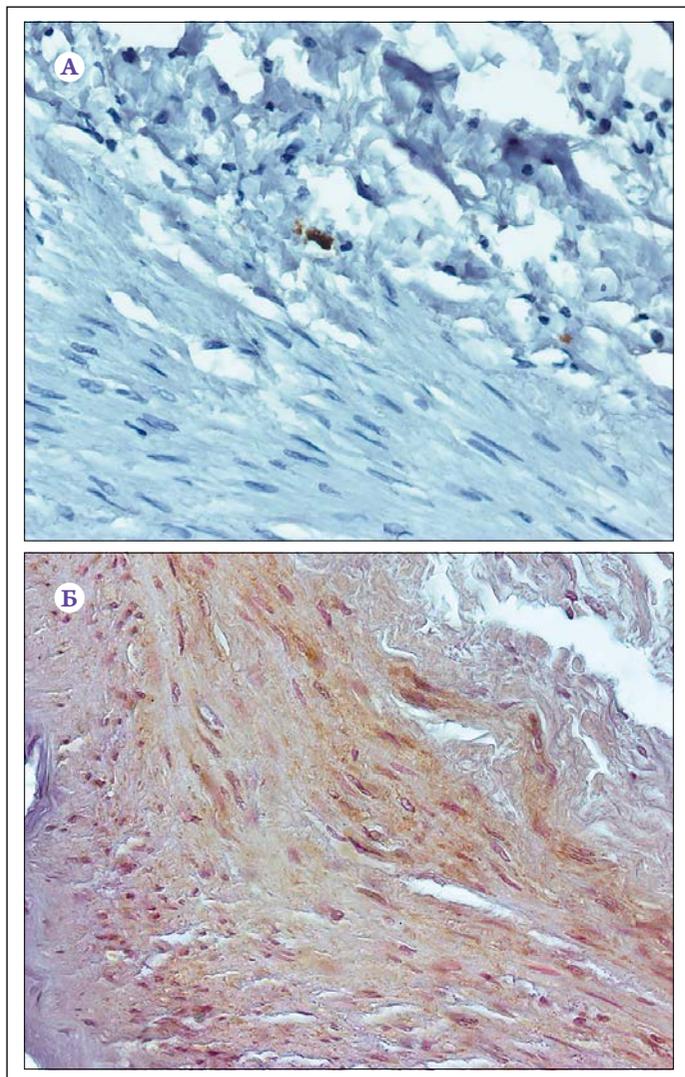
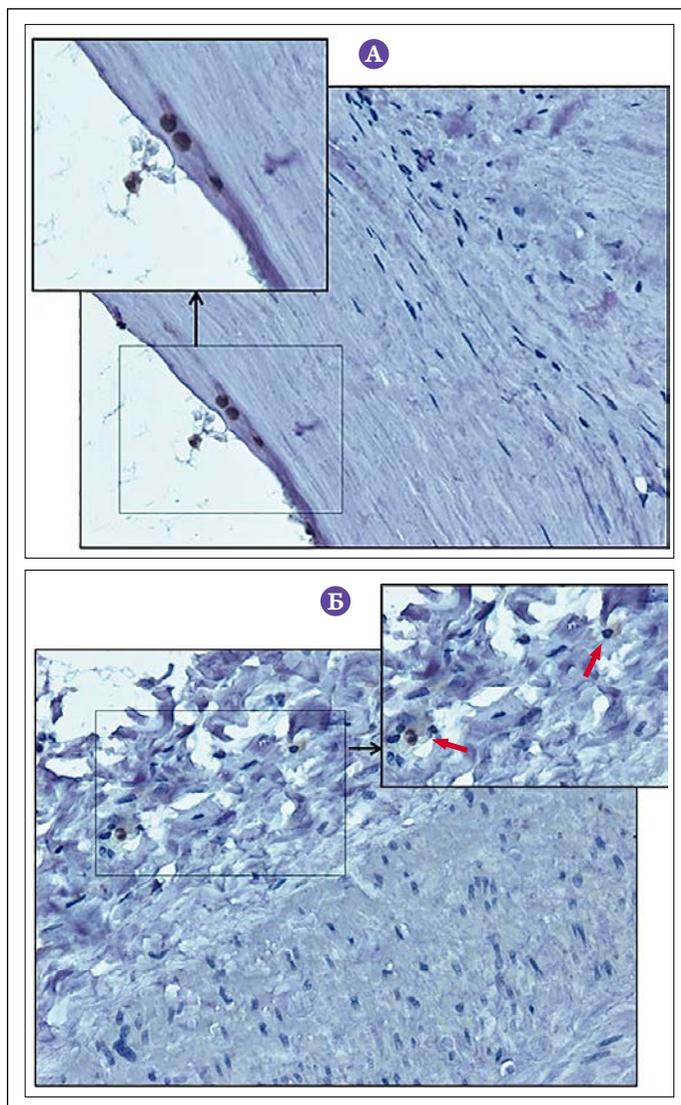


Рисунок 2. Экспрессия вируса герпеса 1-го типа (А) и вируса герпеса 2-го типа (Б) в цитоплазме лейкоцитов. Иммуногистохимическое исследование. Ув. 400.



ентов одновременно во всех исследованных фрагментах АСБ КА, а у других пациентов – либо изолированно в группе инфарктнесвязанных, либо в инфарктсвязанных КА.

У 6 пациентов обнаружена микст-инфекция. У 3 пациентов выявлена комбинация вируса простого герпеса 6-го типа с энтеровирусом, у 1 пациента – вируса простого герпеса 6-го типа с вирусом простого герпеса 2-го типа и энтеровирусом, а также у 2 пациентов микст-инфекция представлена вирусом простого герпеса 1, 2 (рис. 2) и 6-го типов. Выявленные вирусные антигены одинаково часто встречались как в инфарктсвязанных, так и в интактных артериях, выраженность экспрессии вирусных антигенов также не различалась.

Обсуждение

Предположение об инфекционной этиологии атеросклероза высказано еще в середине XIX века в работах Р. Вирхова, а позже в трудах А. Гилберта и Г. Леона.

Экспериментальные данные, показавшие взаимосвязь между вирусами и атеросклерозом, получены значительно позже. Так, в конце 70-х годов прошлого века у кур, страдающих болезнью Марек (нейролимфоматоз), при микроскопии артерий были выявлены изменения схожие с атеросклеротическими. Изучение *in vitro* продемонстрировало связь между накоплением холестерина и персистенцией в гладкомышечных клетках вируса герпеса группы В – возбудителя заболевания [17]. Выявление данной зависимости послужило отправной точкой в планировании и проведении многочисленных исследований, устанавливающих зависимость атеросклероза от наличия различных вирусных агентов.

Согласно результатам нашего исследования, у всех пациентов в атеромах выявлены вирусные антигены. Однако гипотеза о том, что вирусная инфекция может потенцировать развитие нестабильности АСБ, пока не подтверждена. В таком случае обнаруженные вирус-

ные антигены являются следствием активации латентной инфекции на фоне стрессорной реакции или же полученные данные доказывают повсеместное вирусоносительство? Неизученными остаются и вопросы о влиянии вирусной инфекции на функциональное состояние макрофагов – ключевых клеток в формировании АСБ. Взаимосвязь между инфекцией, воспалением и липидными фракциями продолжает оставаться предметом исследовательского интереса [18, 19]. Проведенные работы показывают, что выраженность воспаления усиливает аномалии в липопротеинах, тем самым создавая «порочный» круг в прогрессировании атеросклеротического процесса. Кроме того, изучается влияние вирусов на активацию цитокинов, хемокинов и увеличение поглощения липопротеинов низкой плотности [20].

Наиболее часто во фрагментах АСБ у пациентов, умерших от ИМ 1-го типа, встречались антигены вируса простого герпеса 6-го типа. Данные литературы также указывают на повышенную распространенность представителей семейства герпес-вирусов в АСБ. Результаты проведенных исследований дают все больше оснований рассматривать вирусы герпеса как фактор риска прогрессирования атеросклероза [11]. Так, исследование D. Kotronias и N. Karpanos показало, что у пациентов с фатальным ИМ ДНК вируса простого герпеса 1-го типа встречалась в 43% случаев с преимущественной локализацией в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, а также в макрофагах и лимфоцитах АСБ. При этом в группе сравнения, которую составили молодые люди, погибшие от различных травм, ДНК вируса простого герпеса 1-го типа определялась в 25% случаев [9]. Однако, учитывая повсеместное вирусоносительство, особенно семейства вирусов герпеса [13], необходимо большее количество наблюдений как в исследуемой выборке, так и в группе контроля, для подтверждения вирусного влияния на атерогенез.

При планировании исследования одной из гипотез было выявление различий между экспрессией вирусных антигенов в АСБ инфарктнесвязанных и инфарктсвязанных КА. Полученные результаты продемонстрировали одинаковую частоту и выраженность экспрессии вирусных антигенов. Морфологическая оценка АСБ также не установила взаимосвязи между морфологическими характеристиками бляшки и наличием вирусных антигенов. Принимая во внимание небольшую выборку, интерес представляет изучение влияния вирусов на дестабилизацию АСБ с применением наиболее чувствительных методов, таких как полимеразная цепная реакция в реальном времени и гибридизация *in situ*.

Обращает внимание и высокий уровень микст-инфекции у одного пациента. Согласно полученным данным, у 50% пациентов выявлено сочетание энтеровируса

с вирусом простого герпеса 6-го типа. Микст-инфекция встречалась во фрагментах АСБ в пределах одной КА, а также выявлялись различные вирусные антигены у одного пациента при анализе всех фрагментов исследуемых КА. Сходные результаты были получены Y. Shi и O. Tokunaga при сравнении фрагментов аорты с наличием атеросклеротического повреждения и без него. Методом гибридизации *in situ* показано, что вирус простого герпеса 1-го типа, вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус встречались значительно чаще при наличии атеросклероза: 80, 80 и 40% случаев соответственно против 13, 13 и 4% [21].

Исследования показывают частое сочетание вируса Эпштейна–Барр с атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки. В недавно опубликованной работе сообщается о его выраженном влиянии на развитие острого ИМ. Было обнаружено, что ранний вирусный белок дезоксиуридинтрифосфатнуклеотидгидролаза (dUTPase), экспрессируемый вирусом Эпштейна–Барр при репликации, стимулирует секрецию моноцитами и макрофагами интерлейкина-6 и эндотелиальными клетками молекул межклеточной адгезии 1-го типа, запуская каскад провоспалительных медиаторов, и способствует развитию коронарных осложнений [5]. По результатам нашего исследования, ни у одного пациента, умершего от ИМ 1-го типа, не обнаружено антигенов вируса Эпштейна–Барр. Кроме того, не выявлялись антигены цитомегаловируса, аденовируса и парвовируса В19. Возможно, это связано с ограничениями метода иммуногистохимической идентификации вируса. В частности, используемые нами антитела являются специфичными для LMP-антигена вируса Эпштейна–Барр.

Несмотря на проведенные исследования, роль вирусных инфекций в патогенезе атеросклероза остается спорной. Возможно, объяснение связано со способностью вирусов длительное время находиться в латентном состоянии после инфицирования, встраиваясь в структуру ДНК или РНК, влияя на синтез белка, тем самым компрометируя иммунную систему [22, 23]. Так, большинство исследователей объясняют проатерогенное влияние вирусной инфекции ее воздействием на моноциты, которые высвобождают провоспалительные цитокины и различные молекулы адгезии, а те в свою очередь способствуют повреждению эндотелия сосудистой стенки [5, 10, 11]. Есть мнение, что критичным во взаимосвязи с атеросклерозом является не наличие вируса, а его состояние латентности или размножения [2, 4]. Ввиду большого значения проблемы атеросклероза, изучение роли вирусных инфекций в качестве фактора риска развития ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения, а также периферических проявлений атеросклероза продолжает оставаться мультидисциплинарным перспективным направлением.

Выводы

По результатам иммуногистохимического исследования, в атеросклеротических бляшках коронарных артерий у пациентов с фатальным инфарктом миокарда во всех случаях были выявлены вирусные антигены, наиболее часто встречался вирус простого герпеса 6-го типа. Различия по частоте выявления вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках между инфарктсвязан-

ными и инфарктнесвязанными коронарными артериями не выявлены.

Благодарности. Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 16-04-01268.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gombozharova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Kzhyshkovskaya Yu.G., Ryabov V.V. CD68 and STABILIN-1 positive macrophages in postinfarction myocardial regeneration. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):56–61. [Russian: Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Ребенкова М. С., Кжышковская Ю. Г., Рябов В. В. CD68 и Стабилин-1 позитивные макрофаги в постинфарктной регенерации миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(11):56–61]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-56-61
- Nikitskaya E.A., Maryukhnic E.V., Savvinova P.P., Pinegina N.V., Shpektor A.V., Vasilieva E.Yu. et al. Human herpesviruses and atherosclerosis. Modern point of view. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015;2:54–62. [Russian: Никитская Е. А., Марюхнич Е. В., Саввинова П. П., Пинегина Н. В., Шпектор А. В., Васильева Е. Ю. и др. Вирусы герпеса человека и атеросклероз. Современный взгляд. *Креативная кардиология*. 2015;2:54–62]. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.05
- O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. Potential Infectious Etiologies of Atherosclerosis: A Multifactorial Perspective. *Emerging Infectious Diseases*. 2001;7(5):780–8. DOI: 10.3201/eid0705.010503
- Benditt EP, Barrett T, McDougall JK. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80(20):6386–9. PMID: 6312457
- Binkley PF, Cooke GE, Lesinski A, Taylor M, Chen M, Laskowski B et al. Evidence for the Role of Epstein Barr Virus Infections in the Pathogenesis of Acute Coronary Events. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54008. DOI: 10.1371/journal.pone.0054008
- Lawson JS, Glenn WK, Tran DD, Ngan CC, Duflo JA, Whitaker NJ. Identification of Human Papilloma Viruses in Atheromatous Coronary Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2015;2:17. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00017
- Rezaee-Zavareh MS, Tohidi M, Sabouri A, Ramezani-Binabaj M, Sadeghi-Ghahrodi M, Einollahi B. Infectious and coronary artery disease. *ARYA atherosclerosis*. 2016;12(1):41–9. PMID: 27114736
- Gholoobi A, Meshkat Z, Baghani A, Alavi MS, Mohammadpoor T, Momen-Heravi M et al. Comparison of the prevalence of enteroviruses in blood samples of patients with and without unstable angina. *ARYA atherosclerosis*. 2017;13(4):161–6. PMID: 29147125
- Kotronias D, Kapranos N. Herpes simplex virus as a determinant risk factor for coronary artery atherosclerosis and myocardial infarction. *In Vivo (Athens, Greece)*. 2005;19(2):351–7. PMID: 15796197
- Wu Y peng, Sun D dan, Wang Y, Liu W, Yang J. Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 Infection Increases Atherosclerosis Risk: Evidence Based on a Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2016;2016:1–9. DOI: 10.1155/2016/2630865
- Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. *PLOS Medicine*. 2015;12(12):e1001919. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001919
- Sorlie PD, Adam E, Melnick SL, Folsom A, Skelton T, Chambless LE et al. Cytomegalovirus/herpesvirus and carotid atherosclerosis: The atherosclerosis study. *Journal of Medical Virology*. 1994;42(1):33–7. DOI: 10.1002/jmv.1890420107
- Shestakova I.V., Malyshev N.A., Lebedev V.V., Sologub T.V., Agafonov V.M., Avdeeva M.G. et al. Herpes simple in adults. Guidelines. 2014;1–129. [Russian: Шестакова И. В., Мальшев Н. А., Лебедев В. В., Сологуб Т. В., Агафонов В. М., Авдеева М. Г. и др. Простой герпес у взрослых. Клинические рекомендации. 2014:1–129. Доступно на: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Herp_simp_adult.pdf]
- Andréoletti L, Ventéo L, Douche-Aourik F, Canas F, de la Grandmaison GL, Jacques J et al. Active Coxsackieviral B Infection Is Associated With Disruption of Dystrophin in Endomyocardial Tissue of Patients Who Died Suddenly of Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(23):2207–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.080
- Towbin JA, Vatta M. Myocardial Infarction, Viral Infection, and the Cytoskeleton. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(23):2215–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.08.034
- Sambiase NV, de Lourdes Higuchi M, Nuovo G, Gutierrez PS, Fiorelli AI, Uip DE et al. CMV and Transplant-Related Coronary Atherosclerosis: An Immunohistochemical, In Situ Hybridization and Polymerase Chain Reaction In Situ Study. *Modern Pathology*. 2000;13(2):173–9. DOI: 10.1038/modpathol.3880032
- Fabricant CG, Fabricant J, Minick CR, Litrenta MM. Herpesvirus-induced atherosclerosis in chickens. *Federation Proceedings*. 1983;42(8):2476–9. PMID: 6840298
- Lawson JS. Multiple Infectious Agents and the Origins of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2016;3:30. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00030
- Kutikhin A. G., Yuzhalin A. E., Brusina E. B., Tsitko E. A. The Role of Viruses in Atherosclerosis: Lessons from the Basic Investigations. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2013;2(69):66–72. [Russian: Кутихин А. Г., Южалин А. Е., Брусина Е. Б., Цитко Е. А. Роль вирусов в развитии атеросклероза: данные фундаментальных исследований. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013;2(69):66–72]
- Gargouri B, Nasr R, Mseddi M, benmansour R, Lassoued saloua. Induction of epstein-barr virus (EBV) lytic cycle in vitro causes lipid peroxidation, protein oxidation and DNA damage in lymphoblastoid B cell lines. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10(1):111. DOI: 10.1186/1476-511X-10-111
- Shi Y, Tokunaga O. Herpesvirus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. *Pathology International*. 2002;52(1):31–9. PMID: 11940204
- Mohamadpoor T, Nabavinia M, Gholoobi A, Alavi M, Meshkat Z. Enteroviruses in acute myocardial infarction. *Iranian Journal of Public Health*. 2012;41(8):71–4. PMID: 23113227
- Kandolf R, Klingel K, Zell R, Selink H-C, Raab U, Schneider-Brachert W et al. Molecular Pathogenesis of Enterovirus-Induced Myocarditis: Virus Persistence and Chronic Inflammation. *Intervirology*. 1993;35(1–4):140–51. DOI: 10.1159/000150305

Поступила 06.09.18 (Received 06.09.18)