

Получена: 15 марта 2020 / Принята: 2 июня 2020 / Опубликовано online: 30 июня 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.3.007

УДК 616.12-001.91

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Майра И. Мадиева¹, Гузьяль Д. Абилямжинова¹

¹Кафедра внутренних болезней,
Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Павлодар, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами смерти во всем мире. Основной причиной развития ССЗ является атеросклероз (АС). Несмотря на значительное снижение традиционных факторов риска, заболеваемость АС остается высокой. Данный факт указывает на наличие неизвестных факторов, участвующих в патогенезе АС. Поскольку атеросклероз связан с хроническим воспалительным ответом, было изучено участие вирусных и бактериальных инфекций в его развитии. Вклад инфекционных агентов в развитии атеросклероза и, соответственно, ССЗ становится все более узнаваемым и может стать потенциальной терапевтической целью.

Цель: систематизировать и оценить вклад инфекционных факторов в развитие и прогрессирование атеросклероза, как фактора сердечно-сосудистых катастроф по данным литературы.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базах PubMed, The Cochrane Library, Medscape и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет с 2010 по 2020 годы. Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках. Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 2010 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. В ходе поиска было найдено 147 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 96 источников.

Результаты: Проведен анализ связи инфекционного процесса и развития атеросклеротического поражения сосудистого русла. Было определено влияние различных инфекционных агентов на каждый этап развития и дестабилизации атеросклеротической бляшки, оценены попытки противомикробной терапии ССЗ.

Выводы: Инфицирование и носительство патогенных микроорганизмов оказывает влияние на развитие и прогрессирование атеросклеротических осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, проводимая в клинических испытаниях противомикробная терапия ССЗ не показала положительных результатов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инфекция, вирусы, бактерии, кишечная микрофлора.

Abstract

MODERN CONCEPTS OF THE ROLE OF INFECTIOUS AGENTS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES. LITERATURE REVIEW.

Maira I. Madiyeva¹, Guzyal D. Abilmazhinova¹

¹Department of Internal Medicine,
Pavlodar branch of «Semey Medical University» NJSC",
Pavlodar, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide. The main cause for the development of CVD is atherosclerosis (AS). Despite a significant reduction in traditional risk factors, the incidence of CVD remains high. This fact indicates presence of unknown factors involved in the pathogenesis of AS. Since atherosclerosis is associated with a chronic inflammatory response, the participation of viral and bacterial infections in its development has been studied. The contribution of infectious agents to the development of atherosclerosis and, accordingly, CVD is becoming more recognizable and may become a potential therapeutic target.

Purpose: to systematize and evaluate the contribution of infectious factors to the development and progression of atherosclerosis as a factor in cardiovascular catastrophes according to the literature.

Search strategy: Search for publications was conducted in the databases PubMed, The CochraneLibrary, Medscape, and GoogleScholar. The search depth was 10 years from 2010 to 2020. Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies conducted in large populations; meta-analyzes and systematic reviews; articles in English and Russian. Exclusion criteria: articles describing single cases and series of cases; materials published before 2010, materials that do not have evidence, summaries of reports, abstracts and newspaper articles. During the search 147 sources were found. Ninety six of them were selected and analyzed for a detailed study.

Results: An analysis was made of the connections of the infectious process and the development of atherosclerotic lesions of the vascular bed. The effect of various infectious agents on each stage of the development and destabilization of atherosclerotic plaque was determined, and the attempts at anti-infection therapy for CVD were evaluated.

Conclusions: It was summarized that infection and carriage of pathogenic microorganisms affects the development and progression of atherosclerotic complications, cardiovascular diseases. However, anti-infection therapy in CVD in clinical trials did not show positive results.

Key words: coronary heart disease, atherosclerosis, infection, viruses, bacteria, gut microbiota.

Түйіндеме

ЖҮРЕК ҚАНТАМЫР ЖҮЙЕСІ АУРУЛАРЫНЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ АГЕНТТЕРДІҢ РӨЛІ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ.

Майра И. Мадиева¹, Гузьяль Д. Абильмажинова¹

¹ Ішкі аурулар кафедрасы,
«Семей медицина университеті» ҚеАҚ, Павлодар қалалық филиалы,
Павлодар қаласы, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Жүрек қантамыр жүйесі аурулары (ЖҚА) дүние жүзі бойынша негізгі өлімділік себебі болып табылады. ЖҚА дамуының негізгі себебі-атеросклероз (АС). Дәстүрлі қауіп факторларының төмендеуіне қарамастан, АС-мен аурушандық жоғары болып қалады. Бұл факт АС патогенезіне қатысатын белгісіз факторлардың бар екендігін көрсетеді. Атеросклероздың вирусты және бактериальды инфекцияның дамуына қатысатын созылмалы қабыну жауабымен байланысты екені белгілі. Инфекционды агенттердің атеросклероздың дамуындағы үлесі және соған сәйкес ЖҚА танымалдырақ әрі потенциалды терапиялық мақсатқа айналуы мүмкін.

Мақсаты: Әдебиеттерге сәйкес жүрек қантамыр жүйесі ауруларының қауіп факторлары ретінде атеросклероздың үдеуі мен дамуына инфекциялық факторлардың үлесін жүйелеу және бағалау.

Іздеу стратегиясы: PubMed, The Cochrane Library, Medscape и Google Scholar базасында іздеу жүргізілді. Зерттеуге 2010 жылдан 2020 жылға дейін 10 жыл аралығы алынды. Зерттеу алынғандар: көптеген популяцияға жүргізілген рандомизирленген және когорттық зерттеу есебі; мета-анализдер және жүйелік шолулар; ағылшын және орыс тіліндегі статьялар. Зерттеуге алынбағандар: жалғыз бір жағдайды және жағдайлар сериясын сипаттайтын статьялар, 2010 жылдан бұрын жарияланғандар, дәлелді базасы жоқ материалдар, баяндамалар түйіні, тезистер және газеттегі статьялар. Іздеу барысында 147 ақпарат көзі анықталады, олардың ішінде анығырақ зерттелуге 96 ақпарат көзі таңдалып зерттелінді.

Нәтижелер: Бұл шолуда инфекциялық процестің байланысы мен тамырлы төсектің атеросклеротикалық зақымдалуының дамуы туралы талдау жасалды. Инфекционды агенттердің атеросклероздық түйіншектердің әрбір кезеңдерінің дамуына және дестабилизациясына әсері анықталды, ЖҚА кезінде инфекцияға қарсы емдеу әрекеттері бағаланды.

Қорытындылар: Атеросклероздық асқинулардың жүрек қантамыр ауруларының дамуына және үдеуіне патогендік микроорганизмдердің инфицирленуінің және тасымалдаушылығының әсері түйінделді. Дегенмен, ЖҚА қарсы инфекциялық емдеу шаралары клиникалық зерттеуде оң нәтиже көрсетпеді.

Түйінді сөздер: жүрек ишемиялық ауруы, атеросклероз, инфекция, вирустар, бактериялар, ішек микрофлорасы.

Библиографическая ссылка:

Мадиева М.И., Абильмажинова Г.Д. Современные представления о роли инфекционных агентов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 3 (Т.22). С. 42-54. doi:10.34689/SH.2020.22.3.007

Madieva M.I., Abilmazhinova G.D. Modern concepts of the role of infectious agents in the development of cardiovascular diseases. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 3, pp. 42-54. doi:10.34689/SH.2020.22.3.007

Мадиева М.И., Абильмажинова Г.Д. Жүрек қантамыр жүйесі ауруларының дамуындағы инфекциялық агенттердің рөлі. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 3 (Т.22). Б. 42-54. doi:10.34689/SH.2020.22.3.007

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Ежегодно от ССЗ умирают 17,5 миллиона человек. Ожидается, что к 2030 году смертность от ССЗ возрастет до 25 миллионов человек в год [85]. Показатель смертности от ССЗ в Казахстане в 2018г. составил 167,28 на 100 тысяч населения, что в 1,7 раза выше, чем в странах Европы [85,1,3]. Инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт являются основными проявлениями ССЗ, как ведущих причин смертности населения развитых стран мира. Основной причиной развития инфаркта миокарда и инсульта является атеросклероз (АС). Таким образом, можно утверждать, что если удастся найти эффективные средства предотвращения его развития и прогрессирования, то станет возможным повышение продолжительности и качества жизни людей. Хотя эпидемиологические исследования показали, что такие классические факторы риска, как повышенное содержание липидов в крови [6,17,66], повышенное артериальное давление [17], курение [17, 8], ожирение [17,33,45,49,51], а также сахарный диабет [21, 50, 70] приводят к ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемическому цереброваскулярному поражению, этиология данных заболеваний до конца не изучена. В последние годы эти традиционные факторы риска были эффективно снижены, но заболеваемость АС все еще высока [44,70,84]. И у 30–50% пациентов с АС отсутствуют эти классические факторы риска, что указывает на то, что и другие неизвестные факторы участвуют в его патогенезе [2,17]. Поскольку атеросклероз связан с хроническим воспалительным ответом, было изучено участие вирусных и бактериальных инфекций в атерогенезе [2,17,46]. Многие исследователи показали, что инфекция тесно связана с ССЗ. Эпидемиологические данные показали, что такие патогенные микроорганизмы, как *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis* [18,43,61,69,89,91,93], цитомегаловирус (ЦМВ) [27,31,82,92], *Helicobacter Pylori*, вирус гриппа А, вирус гепатита С (ВГС) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) участвуют в возникновении и развитии АС [10,25,34,36,57,86]. Одни из последних исследований свидетельствуют о том, что микрофлора кишечника также играет роль в развитии АС [2,76,80]. Несколько клинических исследований показали, что микрофлора кишечника и её дисбаланс связаны с ИБС и ее основными факторами риска, включая сахарный диабет 2 типа (СД2). Вклад кишечной микрофлоры в развитие СД2 и ИБС становится все более узнаваемым и может стать потенциальной терапевтической целью [76,80].

Цель данного обзора литературы систематизировать и оценить вклад инфекционных факторов в развитие и прогрессирование атеросклероза, как фактора сердечно-сосудистых катастроф, по данным литературы.

Стратегия поиска

Поиск источников проводился в базах PubMed, The Cochrane Library, Medscape и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет с 2010 по 2020 годы. Критерии

включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском и русском языках. Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; материалы, опубликованные ранее 2010 года, материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи. В ходе поиска было найдено 147 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 96 источников.

Результаты

В современном мире выделяют несколько теорий развития АС: липопротеидной инфильтрации, дисфункции эндотелия, аутоиммунная, моноклональная, перекисная, генетическая и гормональная. Ряд авторов склоняется к их сочетанию. Однако в последнее время многие ученые отводят большую роль инфекционной теории развития АС [2,17,46,76,80].

Патобиологические механизмы развития атеросклероза

Инфекционные агенты давно вовлечены в возникновение, прогрессирование, нестабильность, разрыв и тромбоз атеросклеротической бляшки. Гипотеза «ответ на повреждение» концептуализирует атеросклероз как путь хронического воспаления и накопления липидов в ответ на повреждение эндотелия [57]. Хотя эпидемиологические исследования, демонстрирующие связь между инфекционными агентами и атеросклерозом, противоречивы, один из наиболее убедительных аргументов в пользу «инфекционной гипотезы» основан на общем субстрате развития атеросклероза и инфекционных заболеваний - хронического воспаления [57,60]. Во многих исследованиях предлагается «прямые» (инвазия клеток, вызывающая ускоренный рост бляшек за счет локальных эффектов) и «косвенные» механизмы (системная экспрессия воспалительных цитокинов, которые катализируют развитие бляшек), с помощью которых инфекционные агенты способствуют атерогенезу. Здесь будут рассмотрены некоторые из ключевых механизмов, участвующих в «инфекционной гипотезе» атеросклероза.

Местные механизмы

Многочисленные исследования показали наличие бактериальных и вирусных микроорганизмов в атеросклеротической бляшке. Инфекционные агенты могут находиться в латентном состоянии или размножаться в таких клетках, как макрофаги, создавая хроническую воспалительную среду. Большинство вовлеченных организмов являются внутриклеточными микробами, которые оказывают свое воздействие изнутри клетки, избегая иммунных механизмов организма [13,57,60,64]. Основные местные патогенные эффекты различных микробов перечислены в таблице №1.

Формирование повреждения: активация эндотелия, миграция лейкоцитов и образование липидного ядра.

Поражение монослоя эндотелиальных клеток вследствие воздействия стрессовых факторов, избытка

ЛПНП или гипергликемией приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), хемоаттрактантных цитокинов и индукции молекул адгезии, которые обеспечивают проникновение и миграцию воспалительных клеток в субинтимальное пространство. Было показано, что множественные инфекционные агенты, включая *Ch. pneumoniae*, ЦМВ,

пародонтальные микроорганизмы, ВИЧ, ВГС, грипп, индуцируют экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках [4,24,57]. Также исследователями было показано, что выделяемый *P. gingivalis* Heatshock-белок 60 (HSP 60) индуцирует увеличение выработки адгезивных агентов и окисленных рецепторов ЛПНП эндотелием сосудов у мышей [30,57].

Таблица 1.

Местные проатеросклеротические механизмы при хронических инфекциях. (N.V.K. Pothineni et al., 2017)

Фаза атерогенеза	Патогенные микроорганизмы	Патогенетические эффекты
Формирование повреждения - Активация эндотелия - Миграция лейкоцитов - Формирование липидного ядра	CMV, Cp, Pg, HIV, HCV, Influenza Cp, Pg, CMV, HIV, Influenza Cp, CMV HIV, Pg	↑ Экспрессия молекул адгезии ↑ Продуцирование MCP-1 - Способствование окислению ЛПНП ↑ Экспрессия рецепторов мусорщиков → ↑ Поглощение окисленных ЛПНП - способствование притоку пенистых клеток
Прогрессирование повреждения Пролиферация ГМК	Cp, CMV Pg, CMV	- Резистентность к апоптозу - Продукция факторов роста
Дестабилизация повреждения - Разрыв - Тромбоз	Cp, Hp Cp, HIV, CMV Cp, CMV, HSV	- Изменение вазомоторного тонуса - Продукция MMPs - Антикоагуляция → прокоагулянтная среда

Местные проатеросклеротические механизмы при хронических инфекциях.
 CMV, cytomegalovirus; Cp, Chlamydia pneumoniae; Pg, Porphyromonas gingivalis; HIV, ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; HCV, ВГС, вирус гепатита С; Hp, Helicobacter pylori; HSV, ВПГ, вирус простого герпеса; MCP-1, моноцитарный белок хемоаттрактанта - 1; ЛПНП, липопротеиды низкой плотности; MMPs, матриксные металлопротеиназы; ГМК, гладкомышечные клетки.

Рисунок 1. Местные проатеросклеротические механизмы при хронических инфекциях. (N.V.K. Pothineni et al., 2017)

Phase of atherogenesis	Pathogen	Pathogenic effect
Lesion formation - Activation of endothelium - Migration of leucocytes - Formation of lipid core	CMV, Cp, Pg, HIV, HCV, Influenza Cp, Pg, CMV, HIV, Influenza Cp, CMV HIV, Pg	↑ Expression of adhesion molecules ↑ Production of MCP-1 - Promotes oxidation of LDL ↑ Expression of scavenger receptors → ↑ uptake of ox-LDL - Promote influx of foam cells
Lesion progression Proliferation of SMC	Cp, CMV Pg, CMV	- Resistance to apoptosis ↑ production of growth factors
Lesion instability - Rupture - Thrombosis	Cp, Hp Cp, HIV, CMV Cp, CMV, HSV	- Altered vasomotor tone ↑ production of MMPs - Anticoagulant → Pro-coagulant milieu

Summary of postulated local effects of infectious agents in atherogenesis.
 CMV, cytomegalovirus; Cp, Chlamydia pneumoniae; Pg, Porphyromonas gingivalis; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; Hp, Helicobacter pylori; HSV, herpes simplex virus; MCP-1, macrophage chemoattractant protein-1; LDL, low density lipoprotein; ox-LDL, oxidized LDL; MMPs, matrix metalloproteinases.

Также было обнаружено, что повышенная продукция моноцитарного белка-1 хемоаттрактанта (MCP-1) продуцируется многими патогенными микроорганизмами, включая *Ch. pneumoniae*, пародонтальными организмами, ЦМВ, ВИЧ и вирусом гриппа А [47,57]. Накопление липидов в субэндотелиальных слоях происходит путем интернализации рецепторов окисленных ЛПНП, что в значительной степени опосредовано специализированными рецепторами, такими как лектиноподобный рецептор ок-ЛПНП-1 (LOX-1),

рецепторы SR -AI / II, SRBI, CD36 и TLR. 10. Было обнаружено, что *Chlamydia pneumoniae* связывается и активирует TLR in vitro и усиливает экспрессию LOX-1 in vivo [12,57]. Было показано, что белок Nef ВИЧ-1 нарушает отток АТФ-связывающего кассетного транспортера А1-зависимого холестерина из макрофагов человека и способствует образованию пенистых клеток [57]. Известно также, что вирус ВИЧ-1 способствует трансэндотелиальной миграции липидов, а также ингибирует обратную трансэндотелиальную миграцию. Липополисахарид, продуцируемый *P.*

gingivalis, также увеличивает экспрессию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерлейкина (IL) -1b, IL-10 и IL-12 как в макрофагах, так и в пенистых клетках. Таким образом, существует связь жизнедеятельности ряда вирусов с холестерином. Исследования взаимосвязи вирусной инфекции и макрофагальной активности показали, что в результате внутриклеточного вторжения патогенных микроорганизмов нарушается отток холестерина, а это ведет к вирус-зависимому увеличению внутриклеточного содержания холестерина и повышению риска развития АС [2,57]. Таким образом, можно выделить два ключевых звена: макрофаги и холестерин. Макрофаги играют центральную роль в патогенезе АС, а также являются хозяевами для вирусов герпеса [2,57], гриппа [2], мышинного лейкоза [2], коревой оспы [2], Эпштейна — Барр [2], Эбола [2], Денге [2], кори [2], вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [2,57]. Известно также, что эти вирусы зависят от холестерина, введу необходимости для их репликации. При воспроизводстве вируса происходит истощение клеточного холестерина, что приводит к разрушению клеточных мембран [2].

Дестабилизация и тромбоз атеросклеротической бляшки:

Повсеместно известно, что повышение сосудистого тонуса, т.е. спазм сосудов, способствует острым коронарным явлениям. *Liuba и соавторы* [57] показали, что у мышей и свиней, инфицированных *Ch. pneumoniae* отдельно или коинфицированных *H. pylori*, эти инфекции изменяют сосудистый тонус. Еще одним механизмом, который давно известен, является переход от антикоагулянтной к прокоагулянтной среде, наблюдаемый в эндотелиальных клетках сосудов человека, инфицированных *S. pneumoniae*, ЦМВ и вирусом простого герпеса (ВГП). *Nakaya K. и соавторы* [58] сообщили, что ВГП-инфекция эндотелия привела к заметному увеличению индуцированной тромбином адгезии тромбоцитов с сопутствующим снижением секреции простациклина в ответ на тромбин, в то время как инфицированные ЦМВ эндотелиальные клетки могут проявлять прокоагулянтный ответ через активацию провоспалительного каскада [58]. Моноциты, инфицированные ЦМВ и *Ch. pneumoniae*, имеют усиленное свертывание, обусловленное повышенной секрецией тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [58]. Инфицирование вирусом гриппа также повышает уровень PAI-1 и снижает экспрессию эндотелиальной синтетазы оксида азота. Матричные металлопротеиназы (MMP) участвуют в истончении фиброзной оболочки и дестабилизации бляшек. *Ch. pneumoniae* через активацию рецепторов, окисленных ЛПНП увеличивает уровни MMP-2 и MMP-9. Также было показано, что компонент гликопротеина-120 ВИЧ-1 повышает уровни MMP-2 и MMP-9 в клетках микрососудов головного мозга, а также белок Tat ВИЧ-1 активирует MMP-9 в моноцитах [52]. По данным *Naga Venkata K Pothineni* и соавторов, у пациентов с ВГС отмечалось увеличение числа острых коронарных событий по сравнению с пациентами с отрицательным результатом на ВГС [57]. Аналогичные результаты были

зарегистрированы и у пациентов с ВИЧ [57, 75]. Повышенная нестабильность бляшек в результате вызванного инфекцией увеличения активности ММП может частично объяснить эти клинические результаты. Эти исследования указывают увеличение частоты сосудистых событий у пациентов с хроническими инфекциями.

Системные механизмы:

Независимо от инфекционных агентов, обнаруженных *in situ* в бляшке, инфекции вызывают системное воспаление посредством высвобождения цитокинов и активируют иммунную систему. Интерферон альфа, который вырабатывается в ответ на вирусные инфекции, является мощным активатором воспаления в атеросклеротической бляшке. Исследования показали, что вирусные белки гепатита С инициируют провоспалительное состояние, стимулируя несбалансированное соотношение цитокинов Т-хелперов (Th) 1 / Th2[57]. Также было показано, что другие вирусы, такие как ЦМВ и грипп, повышают уровни интерферона-γ, ИЛ и ФНО- α в плазме и усиливают дифференцировку моноцитов [14]. Недавние исследования показывают, что микроорганизмы пародонта, такие как *P. gingivalis* и *Actinomyces comitans*, стимулируют ответы подгруппы Th17 как в селезенке, так и в атеросклеротических бляшках, что, в свою очередь, увеличивает высвобождение множества мощных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6, и ИЛ-17[11,57].

Также исследователями было обнаружено, что *P. gingivalis* увеличивает аортальную индукцию гена рецептора воспалительного белка NLRP3[33], ВИЧ-1, а также ВГС активируют воспалительные процессы в моноцитах человека, что приводит к вышеупомянутым эффектам активации системного воспаления [15]. *S. pneumoniae* и грипп, уменьшают противовоспалительные свойства ЛПВП, способствуя косвенному прогрессированию атеросклероза [23].

Роль микробиома кишечника в развитии сердечно-сосудистых заболеваний:

Микробиом кишечника включает в себя триллионы бактерий в желудочно-кишечном тракте и представляет собой сложное сообщество, метаболическая активность и взаимодействие, с иммунной системой которого, выходят за пределы самого кишечника [68,78]. Предполагается, что взаимодействия между хозяином и микробиомом, включающие воспалительные и метаболические пути, способствуют патогенезу множества иммуноопосредованных заболеваний и метаболических состояний, таких как ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания (независимо от возраста, пола и генетики хозяина) [55,58,68,78], включая атеросклероз, дислипидемию, гипертонию и сердечную недостаточность.[37,88].

Воздействие микробиома на вышеуказанные заболевания и состояния могут быть как прямыми (через метаболиты), так и косвенными (через иммунную систему) [55, 59]. Так кишечные микроорганизмы генерируют такие микробные продукты, как уремические токсины [54], желчные кислоты [74], триметиламин- N- оксид (ТМАО) [7], короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) [39], липополисахариды (LPS) [39], оксид азота [39], витамин К [39], комплекс

витаминов В [57], гормоны кишечника [17] и нейротрансмиттеры [53], которые могут изменять метаболизм хозяина и влиять на организм в целом. Например, было показано, что восприимчивость к атеросклерозу может быть перенесена путем трансплантации микробиома на мышиную модель [22]. Интересно, что исследование Mitra et al. показали, что микробиом демонстрирует различия между симптоматическими и бессимптомными атеросклеротическими бляшками, причем бессимптомные бляшки имеют взаимосвязь со следующими микроорганизмами: Porphyromonadaceae, Bacteroidaceae Microsoccasaeae и Streptococcasaeae [56]. Напротив, симптоматические атеросклеротические бляшки содержат повышенное количество патогенных семейств микробов, включая Helicobacteraceae, Neisseriaceae и Thiotrichaceae [56]. Кроме того, отдельные исследования показали, что дисбактериоз кишечника связан с потенцированием воспаления, что связано с развитием атеросклероза [16]. В последнее время также показана взаимосвязь изменений в микробиоме кишечника и ее метаболитов с гипертензией и сосудистой дисфункцией [40,35]. Также была обнаружена взаимосвязь развития и прогрессирования сердечной недостаточности с определенными кишечными микробными видами, такими как Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и Streptococcus viridans [71]. Некоторые исследования показали, что пациенты с инсультом и транзиторной ишемической атакой имеют измененную кишечную микрофлору с повышенным содержанием условно-патогенных микроорганизмов, включая Enterobacter, Megasphaera, Oscillibacter и Desulfovibrio [90]. Кроме того, кишечный микробиом обладает способностью вносить существенный вклад в изменение липидного состава крови [20], что может влиять на развитие ИБС. Например, Firmicutes, такие как Lactobacillus reuteri, связаны с более высоким уровнем ЛПВП [73], в то время как род Eggerthella связан со сниженным уровнем холестерина ЛПВП [20].

Наиболее изученным метаболитом микробиома в отношении сердечно-сосудистого риска является ТМАО. Источником ТМАО является триметиламин, который вырабатывается микробиотой кишечника из питательных веществ, содержащих L-карнитин или фосфатидилхолин, и впоследствии окисляется флавинодержащими монооксигеназами печени до ТМАО [73, 83]. Предшественники ТМАО способствуют образованию пенистых клеток и атеросклерозу на животных моделях, но не при добавлении антибиотиков в питьевую воду, что указывает на микробимзависимый механизм [83].

В знаковой работе группы Hazen метаболит ТМАО был идентифицирован как сильный предиктор ИБС [83]. В нескольких независимых когортах из США и Европы уровни ТМАО в плазме являлись статистически достоверными предикторами развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от данных причин [42,48,72,73,83].

В большинстве опубликованных работ, касающихся роли микробиома в развитии ИБС, исследовались преимущественно пациенты со стабильной ИБС [32,38,95]. Следовательно, проспективные

исследования, основанные на клинических событиях, а также исследования микробиома во время острых коронарных синдромов, должны быть приоритетными. В то время как непосредственный анализ содержания микробиома может быть затруднен для пациентов с острым коронарным синдромом, исследования метаболитов микробиома могут быть более целесообразными. Интересно, что повышенная бактериальная транслокация была отмечена у пациентов с острым инфарктом миокарда, при этом уровни LPS и D-лактата в крови были связаны с неблагоприятными исходами [94]. Кроме того, повышенные уровни ТМАО [48] были связаны с серьезными неблагоприятными сердечными событиями через 30 дней после острого коронарного синдрома, независимо от уровня тропонина Т. Было показано, что ТМАО влияет на реактивность тромбоцитов, что может иметь значение для острых тромбозомболических осложнений [96]. Следовательно, хотя анализ микробиома еще не готов для клинического использования в отделении неотложной помощи [77], микробиомзависимые биомаркеры, включая LPS и ТМАО, могут стать потенциальными терапевтическими мишенями у пациентов с ИБС.

Противоинфекционная терапия атеросклероза

Чтобы проверить гипотезу эффективности воздействия на инфекционные агенты, были проведены несколько испытаний противоинфекционной терапии на животных моделях атеросклеротических заболеваний, а также на людях.

Исследования на животных

Подавляющее большинство антиинфекционных исследований было сосредоточено на заражении *S. pneumoniae*. Макролидные антибиотики, нацеленные на *Ch. pneumoniae*, обладают противовоспалительными свойствами и теоретически могут способствовать стабильности атеросклеротических бляшек. Muhlestein и соавторы [57] инокулировали кроликам *S. pneumoniae* (в контроле с плацебо) и лечили этих животных азитромицином, оценивали развитие атеросклероза и утолщение интимы аорты. Они обнаружили, что *Ch. pneumoniae* ускоряет утолщение стенки интимы и степень атеросклероза аорты; при этом важно отметить, что лечение азитромицином уменьшало степень атеросклероза. Однако, эти данные были опровергнуты Rothstein с соавторами [57], которые сообщили об отсутствии влияния азитромицина на размер поражения аорты у мышей, инфицированных *S. pneumoniae* [57]. Madan и соавторы [57] исследовали эффект воздействия доксициклина на атеросклеротические поражения, вызванные *P. gingivalis*, на мышиную модель. Они обнаружили, что доксициклин снижает уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также развитие атеросклеротических повреждений. Другие оценивали эффект лечения метронидазолом до инокуляции *P. gingivalis* и продемонстрировали значительное снижение циркулирующих маркеров воспаления и размера атеросклеротических повреждений у мышей, которые были предварительно обработаны [57]. Ayada и соавторы [57] изучали влияние инфекции *H. pylori* у мышей, и выяснили, что *Helicobacter pylori*

способствовала увеличению размера и толщины пораженной аорты по сравнению с неинфицированными контролями. Затем эти авторы указывали на снижение атерогенных эффектов H. pylori при лечении тройной лекарственной терапией (ласанопазол, амоксициллин, кларитромицин). Эти результаты исследований на животных вызывают интерес к изучению эффекта противомикробной терапии у людей.

Исследования у людей:

Возможная связь между противомикробной терапией и развитием или прогрессированием атеросклероза в исследованиях на животных привела к нескольким исследованиям на людях, чтобы исследовать возможную связь между противомикробной терапией и развитием атеросклероза у людей. Результаты некоторых основных испытаний приведены в таблице № 2.

Таблица 2.

Антибактериальные противоатеросклеротические вмешательства (N.V.K. Pothineni et al., 2017).

Исследование	Численность выборки	Антибиотик	Продолжительность лечения	Продолжительность наблюдения	Клинические данные	Результаты
CLARIFY	148	Кларитромицин	3 месяца	18 месяцев	ОКСбп ST	Снижение риска сердечно-сосудистых событий
ACADEMIC	302	Азитромицин	3 месяца	2 года	ИБС	Нет снижения риска сердечно-сосудистых событий
ACES	4012	Азитромицин	12 месяцев	4 года	ИБС	Нет снижения риска сердечно-сосудистых событий
ANTIBIO	872	Рокситромицин	6 недель	1 год	ОИМ	Нет снижения риска сердечно-сосудистых событий
AZACS	1439	Азитромицин	5 дней	6 месяцев	ОКС	Нет снижения риска сердечно-сосудистых событий
ISAR-3	1020	Рокситромицин	1 месяц	6–12 месяцев	после ЧКВ	Не предупреждает рестеноз у пациентов с низким титром Ch. pneumoniae, снижение риска рестеноза у пациентов с высоким титром Ch. pneumoniae
PROVE IT TIMI	4162	Гатифроксацин	18 месяцев	2 года	ОКС	Нет снижения риска сердечно-сосудистых событий
ROXIS	202	Рокситромицин	30 дней	6 месяцев	ОКСбпST	Нет снижения риска сердечно-сосудистых событий
WIZARD	7724	Азитромицин	3 месяца	3 года	ИБС	Нет снижения риска сердечно-сосудистых событий

ОКС, острый коронарный синдром; ОКСбпST, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ИБС, ишемическая болезнь сердца; ОИМ, острый инфаркт миокарда; ЧКВ, чрескожное коронарное вмешательство; сердечно-сосудистые события.

Таблица № 2. Антибактериальные противоатеросклеротические вмешательства (N.V.K. Pothineni et al., 2017)

Study	Sample size	Antibiotic	Treatment duration	Follow-up duration	Clinical setting	Outcome
In support of anti-infective therapy preventing atherosclerosis						
CLARIFY	148	Clarithromycin	3 months	18 months	ACS (Non-Q)	Reduced risk of ischaemic CV events
Against anti-infective therapy preventing atherosclerosis						
ACADEMIC	302	Azithromycin	3 months	2 years	CHD	No reduction in CV events
ACES	4012	Azithromycin	12 months	4 years	CHD	No reduction in cardiac events
ANTIBIO	872	Roxithromycin	6 weeks	1 year	AMI	No reduction in cardiac events
AZACS	1439	Azithromycin	5 days	6 months	ACS	No reduction in ischaemic CV events
ISAR-3	1020	Roxithromycin	1 month	6–12 months	Post-PCI	No prevention of re-stenosis in patients with low C. pneumoniae titers; Reduced risk of restenosis in patients with high Chlamydia pneumoniae titers
PROVE IT TIMI	4162	Gatifloxacin	18 months	2 years	ACS	No reduction in cardiac events
ROXIS	202	Roxithromycin	30 days	6 months	ACS (Non-Q)	Reduced risk of death and reinfarction
WIZARD	7724	Azithromycin	3 months	3 years	CHD	No reduction in cardiac events

ACS, acute coronary syndrome; CHD, coronary heart disease; AMI, acute myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.

Из таблицы № 2 видно, что большинство исследований противомикробной терапии на людях не показали какой-либо значительной кардиопротекции. Тем не менее, все испытания были неоднородными по выбору лечения, продолжительности и сердечно-сосудистых конечных точек. В начальных испытаниях на людях использовались короткие курсы лечения макролидными антибиотиками. Крупнейшими исследованиями антибиотикотерапии при атеросклерозе были PROVE IT TIMI (оценка правастатина или аторвастатина и противомикробная терапия) и ACES (исследование азитромицина и коронарных событий), и в каждом из них было зарегистрировано более 4000 пациентов. В исследовании ACES использовался азитромицин, в то время как в исследовании PROVE IT-TIMI использовался гатифлоксацин. Не было никакой разницы в конечных точках событий ишемической болезни сердца или сердечной смерти ни в одном из этих испытаний.

Во многих исследованиях было установлено, что среди вирусных инфекций ВГС и ВИЧ имеют значительную связь с ишемической болезнью сердца. Последние достижения в противомикробной терапии привели к возможности полного излечения от ВГС. Приводит ли достижение устойчивого вирусологического ответа к анти-ВГС-терапии к снижению атеросклеротических сердечно-сосудистых конечных точек – это вопрос, на который еще предстоит ответить. В эпоху терапии интерфероном исследования показали снижение частоты ишемического инсульта [отношение рисков (ОР) 0,62] и острых коронарных событий (ОР 0,77) у пациентов, которые достигли устойчивого вирусологического ответа в течение 8 лет наблюдения [28,29]. Влияние новых антивирусных схем, которые имеют гораздо более высокий уровень вирусологического клиренса, на конечные точки сердечно-сосудистой патологии еще предстоит изучить. У пациентов с ВИЧ влияние антиретровирусной терапии на сердечно-сосудистые исходы остается противоречивым. В рандомизированном исследовании «Стратегии управления антиретровирусной терапией» прерывание антиретровирусной терапии было связано с повышением уровня провоспалительных цитокинов и инфаркта миокарда, что позволяет предположить, что подавление вируса может привести к снижению воспаления и уменьшению количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [57]. Однако позднее большое проспективное исследование более чем 20 000 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию, показало, что риск возникновения инфаркта миокарда был значительно выше у пациентов, получавших ингибиторы протеазы, даже после учета традиционных факторов риска ССЗ [67]. Этот повышенный сердечный риск был обусловлен метаболической дисрегуляцией, вызванной ингибитором протеаз. Будут ли ингибиторы протеазы, одобренные в настоящее время для лечения ВГС, иметь сходный профиль риска сердечно-сосудистых заболеваний, еще предстоит определить.

В целом, в большинстве клинических испытаний противомикробных препаратов выбор антибиотиков,

схемы лечения и продолжительность лечения были адекватными, но оставались неэффективными. Отрицательные результаты этих исследований подчеркивают недостаточность нашего понимания сложных биологических взаимодействий в патобиологии атеросклероза. Говорить с уверенностью о том, что инфекционные агенты, возможно, не являются неотъемлемыми виновниками прогрессирования атеросклероза, а скорее сосуществуют и случайно отмечаются в атеросклеротических бляшках, не представляется возможным. Так, согласно данным, представленным 31 августа 2019г. на Конгрессе Европейского общества кардиологов впервые была доказана роль микроорганизмов в дестабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и потенцирование микроорганизмами развития острого коронарного синдрома (ОКС). В исследование были включены 30 пациентов с ОКС и 10 пациентов с ИБС и стабильной стенокардией. У всех участников с баллонов для ангиопластики и из образцов фекалий был выделен спектр живущих там микроорганизмов. Показано, что реакция воспаления в бляшках коронарных артерий развивалась при нарушении состава микрофлоры. У пациентов с ОКС в бляшках определялось повышенное количество бактерий типа Firmicutes, Fusobacteria и Actinobacteria, а у пациентов со стабильной ИБС – Proteobacteria и Bacteroidetes. Интересно, что развитие ОКС ассоциировалось не только с изменениями набора микроорганизмов в самих бляшках, но и с отличиями в составе кишечной микрофлоры. Патогенными были признаны бактерии типов Actinobacteria и Proteobacteria в атеросклеротических бляшках и бактерии типов Bacteroidetes и Firmicutes в кишечнике. Авторы также обратили внимание на исследования, показавшие ассоциацию частоты развития ОКС и кариеса зубов, что может быть объяснено дальнейшими исследованиями через нарушение микрофлоры атеросклеротических бляшек и полости рта. Хотя мощь исследования была небольшой, исследователи делают вывод, что по крайней мере у некоторых пациентов работает еще один механизм развития ОКС. В дальнейшем у этих пациентов планируется изучить эффект антибактериальной терапии против выявленных возбудителей [63].

Тем не менее, некоторые аргументы, объясняющие относительную неэффективность испытаний антибиотиков в снижении атеросклеротических конечных точек, могут быть оправданы. Первое, это наличие персистирующей низкоактивной инфекции, которая не реагирует на антибактериальную терапию, однако может способствовать прогрессированию атеросклероза. Во-вторых, конечными точками в большинстве клинических испытаний были сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с установленным сосудистым заболеванием, которое может или не может быть изменено антибиотикотерапией. В-третьих, проблема устойчивости к антибиотикам при частом использовании данной терапии при других, ранее имеющих, воспалительных заболеваниях не может быть должным

образом решена. Таким образом, хотя эксперименты на животных и несколько небольших клинических испытаний на людях показали многообещающую роль антибиотикотерапии, более масштабные исследования, как правило, были отрицательными.

Вакцинация и атеросклероз

Как обсуждалось выше, различные инфекции связаны с развитием и прогрессированием атеросклероза. Эта «гипотеза инфекции» поддается возможному изменению атеросклеротического процесса посредством лечения или профилактики инфекций. Учитывая это взаимодействие между инфекциями и атеросклерозом, несколько исследователей изучили влияние прививок против этих организмов на атеросклеротический процесс [65]. На моделях с животными было достоверно установлено прогрессирование АС вследствие воздействия *P. gingivalis*, в то время как иммунизация против него вызывала ослабление атеросклероза [57]. *Koizumi и соавторы* [57] продемонстрировали уменьшение размера атеросклеротического поражения аорты у мышей, инфицированных *P. gingivalis*, и снижение концентрации циркулирующих воспалительных цитокинов. *Streptococcus pneumoniae* - еще одна бактерия, которая связана с атеросклерозом [57], иммунизация против *S. pneumoniae* достоверно способствовала снижению накопления ЛПНП и соответственно уменьшению атеросклеротического поражения [19,57].

Обнадёживающие результаты исследований на животных привели к клинической оценке вакцин как средства снижения атеросклеротических сердечных событий. Противопневмококковая вакцинация в ряде исследований дала противоречивые данные, и в результате не смогла выявить достоверного положительного противоатеросклеротического воздействия [57,79]. Наиболее эффективной в отношении сердечно-сосудистых исходов оказалась вакцина против гриппа. Повышенная смертность и большее количество зарегистрированных случаев инфаркта миокарда отмечались в течение сезона гриппа [26]. Хотя механизм действия неизвестен, некоторые исследования показывают, что вакцинация против гриппа приводит к снижению сердечно-сосудистых событий, таких как острая ишемия, повторная госпитализация после ИМ и сердечно-сосудистая смерть [40,57,62,81]. Данные мета-анализа позволили в дальнейшем эффективно использовать вакцинацию против гриппа для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в США. Также, нет никаких доказательств негативного воздействия противогриппозной вакцины на реципиентов [33]. Американская кардиологическая ассоциация и Американский колледж кардиологов в настоящее время выступают за его использование противогриппозной вакцинации для вторичной профилактики сосудистых катастроф у лиц с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями (класс I, уровень B) [49].

В отличие от вакцинации против экзогенных антигенов, обнаруженных на микробах, описанных выше, были проведены многочисленные исследования, посвященные вакцинации против эндогенных

антигенов. Наиболее часто изучаемые антигены включают нативный или модифицированный гомологичный ЛПНП, поскольку ЛПНП имеет наиболее сильную причинную связь с атеросклерозом. Иммунизация экспериментальных животных гомологичными нативными или модифицированными ЛПНП показала снижение атеросклеротического повреждения. Являясь основным компонентом ЛПНП, ApoB100 стал привлекательной мишенью для разработки антиатеросклеротической вакцины и способствовал значительным исследованиям в этой области [41,65].

Заключение:

Существует тесная эпидемиологическая связь между инфекциями и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хронические инфекции и атеросклероз имеют многократные биологические механизмы с многочисленными экспериментальными данными, подтверждающими проатеросклеротическую природу различных бактериальных и вирусных инфекций. Несмотря на статистическую корреляцию между инфекционными агентами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, противинфекционная терапия не смогла дать положительных результатов в борьбе с атеросклерозом. Ввиду отрицательных результатов клинических испытаний эффективности антибактериальной терапии на сердечно-сосудистые исходы, энтузиазм в отношении разработок противинфекционных методов лечения атеросклероза уменьшился. Однако последние данные, прозвучавшие на конгрессе Европейского общества кардиологов в августе 2019г., в отношении роли микроорганизмов в дестабилизации атеросклеротических бляшек, определение патогенных бактерий типа Firmicutes, Fusobacteria и Actinobacteria, Proteobacteria и Bacteroidetes, способствует новым исследованиям в этой области. В этой связи разработка новых противинфекционных методов терапии ССЗ может быть многообещающей.

Вклад авторов:

Мадиева М.И. - поиск литературы, написание манускрипта, работа с редакцией.

Абильмажинова Г.Д. - научное консультирование.

Конфликт интересов - авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование - при проведении данной работы не было финансирования каким-либо сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

Литература:

1. Бекбергенова Ж.Б., Умбетжанова А.Т. Оценка риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: адаптированное клиническое руководство. Республиканский центр развития здравоохранения РК, Нур-Султан, 2019. 72 с.
2. Купрюшин А. С., Чудаева Д. Г., Федорова М. Г., Латынова И. В., Вишнякова Ж. С., Купрюшина Н. В., Ефимов А.А. Современные представления о роли микроорганизмов в индуцировании и развитии

атеросклероза (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. № 12 (2). С. 113-117.

3. Мединформ. Медицинская статистика, 2018. URL: <http://www.medinfo.kz> (дата обращения 1.04.2020).

4. Adinolfi L.E., Restivo L., Zampino R., Guerrera B., Lonardo A., Ruggiero L., Riello F., Loria P., Florio A. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis // *Atherosclerosis*, 2012. Vol. 221. Issue 2. P. 496–502.

5. Afsar B., Vaziri N., Aslan G., Tarim K., Kanbay M. Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension // *J Am Soc Hypertens*, 2016. № 10. P. 954–961.

6. Ahola T.L., Kantola I.M., Puukka P., Kattainen A., Klaukka T., Reunanen A., Jula A.M. Positive change in the utilization of antihypertensive and lipid-lowering drugs among adult CHD patients in Finland: results from a large national database between 2000 and 2006 // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.*, 2010. № 17. P. 477–485.

7. Allayee H., Hazen S.L. Contribution of gut bacteria to lipid levels // *Circ Res.*, 2015. № 117. P. 750–754.

8. Asia Pacific Cohort Studies C Impact of cigarette smoking on the relationship between body mass index and coronary heart disease: a pooled analysis of 3264 stroke and 2706 CHD events in 378579 individuals in the Asia Pacific region // *BMC Public Health*, 2009. № 9, P. 294.

9. de Andrade J. et al. The effect of thiamine deficiency on inflammation, oxidative stress and cellular migration in an experimental model of sepsis // *J Inflamm (Lond)*, 2014. № 11. P. 11.

10. Blum A. Helicobacter pylori and atherosclerosis // *Isr Med Assoc J.*, 2015. № 17. P. 396–402.

11. Cai Y., Kobayashi R., Hashizume-Takizawa T.K.-O.T. Porphyromonas gingivalis infection enhances Th17 responses for development of atherosclerosis // *Arch Oral Biol*, 2014. № 59. P. 1183–1191.

12. Campbell L.A., Lee A.W., Rosenfeld M.E., Kuo C.C. Chlamydia pneumoniae induces expression of pro-atherogenic factors through activation of the lectin-like oxidized LDL receptor-1 // *Pathog Dis.*, 2013. № 69. P. 7195–7197.

13. Campbell L.A., Rosenfeld M.E. Infection and atherosclerosis development // *Archives of Medical Research Journal*, 2015. Vol. 46. Issue 5. P. 339–350.

14. Cassol E., Cassetta L., Alfano M., Poli G. Macrophage polarization and HIV-1 infection // *J Leukoc Biol*, 2010. № 87. P. 599–608.

15. Chattergoon M.A., Latanich R., Quinn J., Winter M.E., Buckheit 3rd R.W., Blankson J.N., Pardoll D., Cox A.L. HIV and HCV activate the inflammasome in monocytes and macrophages via endosomal Toll-like receptors without induction of type 1 interferon // *PLoS Pathog*, 2014. № 10(5).

16. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Kozarov E., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response // *Front Microbiol.*, 2015. № 6. P. 671.

17. Du Y., Zhang G., Liu Z. Human cytomegalovirus infection and coronary heart disease: a systematic review // *Virology journal*, 2018. № 15(1). P. 31.

18. Filardo S., Di Pietro M., Farcomeni A., Schiavoni G., Sessa R. Chlamydia pneumoniae-mediated inflammation in atherosclerosis: a meta-analysis // *Mediat Inflamm.*, 2015. № 2015. P. 378–658.

19. Frostegard J. Low level natural antibodies against phosphorylcholine: a novel risk marker and potential mechanism in atherosclerosis and cardiovascular disease // *Clin Immunol*, 2010. № 134. P. 47–54.

20. Fu J. et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids // *Circ Res.*, 2015. № 117. P. 817–824.

21. Gao N., Yuan Z., Tang X., Zhou X., Zhao M., Liu L., Ji J., Xue F., Ning G., Zhao J. et al. Prevalence of CHD-related metabolic comorbidity of diabetes mellitus in northern Chinese adults: the REACTION study // *J Diabetes Complicat.*, 2016. № 30. P. 199–205.

22. Gregory J.C. et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation // *J Biol Chem.*, 2015. № 290. P. 5647–5660.

23. Guo H., Gao J., Taxman D.J., Ting J.P.Y., Su L. HIV-1 infection induces interleukin-1b production via TLR8 protein-dependent and NLRP3 inflammasome mechanisms in human monocytes // *J Biol Chem*, 2014. № 289. P. 21716–21726.

24. Haidari M., Wyde P.R., Litovsky S., Vela D., Ali M., Casscells S.W., Madjid M. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice // *Atherosclerosis*, 2010. Vol.208. P. 90–96.

25. He C., Yang Z., Lu N.H. Helicobacter pylori-an infectious risk factor for atherosclerosis? // *J Atheroscler Thromb*, 2014. № 21. P. 1229–1242.

26. Hebsur S., Vakil E., Oetgen W.J., Kumar P.N., Lazarous D.F. Influenza and coronary artery disease: exploring a clinical association with myocardial infarction and analyzing the utility of vaccination in prevention of myocardial infarction // *Cardiovasc Med*, 2014. № 15. P. 168–175.

27. Heybar H., Alavi S.M., Farashahi Nejad M., Latifi M. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis in candidate of coronary artery bypass graft // *Jundishapur J Microbiol*, 2015. № 8(3).

28. Hsu Y.C., Ho H.J., Huang Y.T., Wang H.H., Wu M.S., Lin J.T., Wu C.Y. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection // *Gut*, 2015. № 64. P. 495–503.

29. Hsu Y.C., Lin J.T., Ho H.J., Kao Y.H., Huang Y.T., Hsiao N.W., Wu M.S., Liu Y.Y., Wu C.Y. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients // *Hepatology*, 2014. № 59. P. 1293–1302.

30. Huang C.Y., Shih C.M., Tsao N.W., Lin Y.W., Shih C.C., Chiang K.H., Shyue S.K., Chang Y.J., Hsieh C.K., Lin F.Y. The GroEL protein of Porphyromonas gingivalis regulates atherogenic phenomena in endothelial cells mediated by upregulating toll-like receptor 4 expression // *Am J Transl Res*, 2016. № 8. P. 384–404.

31. Jeong S.J., Ku N.S., Han S.H., Choi J.Y., Kim C.O., Song Y.G., Kim J.M. Anti-cytomegalovirus antibody levels are associated with carotid atherosclerosis and

inflammatory cytokine production in elderly Koreans // *Clin Chim Acta.*, 2015. № 445. P. 65–69.

32. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease // *Nat Commun.*, 2017. № 8(1). P. 845.

33. Kang M.Y., Hong Y.C. Inter-correlation between working hours, sleep duration, obesity, and 10-year risk for CHD // *Am J Ind Med.*, 2016. № 59. P. 338–339.

34. Kang S.G., Chung W.C., Song S.W., Joo K.R., Lee H., Kang D., Lee J.S., Lee K.M. Risk of atherosclerosis and helicobacter pylori infection according to CD14 Promotor polymorphism in healthy Korean population // *Gastroenterol Res Pract.*, 2013. № 2013. P. 570–597.

35. Karbach S.H. et al. Gut microbiota promote angiotensin II–induced arterial hypertension and vascular dysfunction // *J Am Heart Assoc.*, 2016. № 5. P. 9.

36. Karbasi-Afshar R., Khedmat H., Izadi M. Helicobacter pylori infection and atherosclerosis: a systematic review // *Acta Med Iran.*, 2015. № 53. P. 78–88.

37. Karlsson F.H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // *Nat Commun*, 2012. № 3. P. 1245.

38. Karlsson F.H., Fak F., Nookaew I., Tremaroli V., Fagerberg B., Petranovic D. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // *Nat Commun.*, 2012. № 3. P. 1245.

39. Kazemian N., Mahmoudi M., Halperin F., Wu J.C., Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges // *Microbiome*, 2020. № 8. P. 36–37.

40. Kim S. et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure // *Clin Sci (Lond)*, 2018. № 132. P. 701–718. 81

41. Kimura T., Tse K., Sette A., Ley K. Vaccination to modulate atherosclerosis // *Autoimmunity*, 2015. № 48. P. 152–160.

42. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat Med.*, 2013. № 19(5). P. 576–585.

43. Kreutmayer S., Csordas A., Kern J., Maass V., Almanzar G., Offterdinger M., Ollinger R., Maass M., Wick G. Chlamydia pneumoniae infection acts as an endothelial stressor with the potential to initiate the earliest heat shock protein 60-dependent inflammatory stage of atherosclerosis // *Cell Stress Chaperones*, 2013. № 18. P. 259–268.

44. Kucharska-Newton A., Griswold M., Yao Z.H., Foraker R., Rose K., Rosamond W., Wagenknecht L., Koton S., Pompeii L., Windham B.G. Cardiovascular disease and patterns of change in functional status over 15 years: findings from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *J Am Heart Assoc.*, 2017. № 6(3).

45. Kwagyan J., Retta T.M., Ketete M., Bettencourt C.N., Maqbool A.R., Xu S., Randall O.S. Obesity and cardiovascular diseases in a high-risk population: evidence-based approach to CHD risk reduction // *Ethn Dis.*, 2015. № 25. P. 208–213.

46. Lebedeva A.M., Shpektor A.V., Vasilieva E.Y., Margolis L.B. Cytomegalovirus Infection in Cardiovascular Diseases // *Biochemistry Moscow*, 2018. № 83. P. 1437–1447.

47. Lei L., Li H., Yan F., Li Y., Xiao Y. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide alters atherosclerotic-related gene expression in oxidized low-density-lipoprotein-induced macrophages and foam cells // *J Periodontol Res*, 2011. № 46. P. 427–437.

48. Li X.S., Obeid S., Klingenberg R., Gencer B., Mach F., Raber L. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors // *Eur Heart J.*, 2017. № 38(11). P. 814–824.

49. Lin G.M., Li Y.H., Lai C.P., Lin C.L., Wang J.H. The obesity-mortality paradox in elderly patients with angiographic coronary artery disease: a report from the ET-CHD registry // *Acta Cardiol.*, 2015. № 70. P. 479–486.

50. Lockyer M. Women with diabetes at greater risk of CHD than men // *Practitioner*, 2014. № 258. P. 7

51. Logue J. Obesity is an independent risk factor for death from CHD // *Practitioner*, 2011. № 255. P. 5.

52. Louboutin J-P., Agrawal L., Reyes BAS., Van Bockstaele E.J., Strayer D.S. HIV-1 gp120-induced injury to the blood-brain barrier: role of metalloproteinases 2 and 9 and relationship to oxidative stress // *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010. № 69. P. 801–816.

53. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics // *Bioessays*, 2011. № 33. P. 574–581.

54. Mahmoodpoor F., Saadat Y.R., Barzegari A., Ardalan M., Vahed S.Z. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis // *Biomed Pharmacother*, 2017. № 93. P. 412–419.

55. Matey-Hernandez M.L. et al. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia // *Physiol Genomics*, 2018. № 50. P. 117–26.

56. Mitra S. et al. In silico analyses of metagenomes from human atherosclerotic plaque samples // *Microbiome*, 2015. № 3. P. 38.

57. Naga Venkata K. Pothineni, Swathi Subramany, Kevin Kuriakose, Lily F. Shirazi, Francesco Romeo, Prediman K. Shah, Jawahar L. Mehta, Liuba P., Muhlestein J.B., Rothstein N.M., Blessing E., Madan M., Amar S., Ayada K., Miyamoto T., Koizumi Y., Caligiuri G. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. Review // *European Heart Journal*, 2017. Vol. 38. Issue 4. P. 3195–3201.

58. Nakaya K., Ikewaki K. Microbiota and HDL metabolism (Part 1) // *Curr Opin Lipidol.*, 2018. № 29. P. 18–23.

59. Nakaya K., Ikewaki K. Microbiota and HDL metabolism (Part 2) // *Curr Opin Lipidol*, 2018. № 29. P. 23–27.

60. Pant S., Deshmukh A., GuruMurthy G. S., Pothineni N. V., Watts T. E., Romeo F., Mehta J.L. // Inflammation and Atherosclerosis—Revisited. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2014. № 19(2). P. 170–178.

61. Patil K., Campbell L.A., Rosenfeld M.E., Paik J., Brabb T., O'Brien K.D., Maggio-Price L., Hsu C.C. Effects of Murine Norovirus on Chlamydia pneumoniae-accelerated

atherosclerosis in ApoE(–/–) mice // *Comp Med.*, 2016. № 66. P. 188–196.

62. Phrommintikul A., Kuanprasert S., Wongcharoen W., Kanjanavanit R., Chaiwarith R., Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome // *Eur Heart J.*, 2011. № 32. P. 1730–1735.

63. Pisano E. A different microbial signature in plaque and gut of patients presenting with ACS: a possible role for coronary instability // *ESC Congress*, Paris, 31 August, 2019.

64. Rosenfeld M.E. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms // *Curr Opin Pharmacol Journal*, 2013. № 13. P. 154–160.

65. Shah P.K., Chyu K.Y., Dimayuga P.C., Nilsson J. Vaccine for atherosclerosis // *J Am Coll Cardiol*, 2014. № 64. P. 2779–2791.

66. Shimizu R., Torii H., Yasuda D., Hiraoka Y., Furukawa Y., Yoshimoto A., Iwakura T., Matsuoka N., Tomii K., Kohara N. et al. Comparison of serum lipid management between elderly and non-elderly patients with and without coronary heart disease (CHD) // *Prev Med Rep.*, 2016. № 4. P. 192–198.

67. Smith C., Sabin C.A., Lundgren J.D., Thiebaut R., Weber R., Law M., Monforte A., Kirk O., Friis-Møller N., Phillips A., Reiss P., El Sadr W., Pradier C., Worm S.W. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study // *AIDS*, 2010. № 24. P. 1537–1548.

68. Sonnenburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism // *Nature*, 2016. № 535. P. 56–64.

69. Sorrentino R., Yilmaz A., Schubert K., Crother T.R., Pinto A., Shimada K., Arditi M., Chen S. A single infection with *Chlamydia pneumoniae* is sufficient to exacerbate atherosclerosis in ApoE deficient mice // *Cell Immunol.*, 2015. № 294. P. 25–32.

70. Southerland J.H., Moss K., Taylor G.W., Beck J.D., Pankow J., Gangula P.R., Offenbacher S. Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD // *Atherosclerosis*, 2012. № 222. P. 196–201.

71. Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease // *Circ Res.*, 2017. № 120. P. 1183–1196.

72. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatsuma-Boyle B. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease // *Circ Res.*, 2015. № 116(3). P. 448–455.

73. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // *N Engl J Med.*, 2013. № 368(17). P. 1575–1584.

74. Tang W.H.W., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease // *J Clin Invest.*, 2014. № 124. P. 4204–4211.

75. Theodoropoulos K., Mennuni M.G., Sartori S., Meelu O.A., Yu J., Baber U., Stefanini G.G., Matoris I., Moreno P., Dangas G.D., Mehran R., Sharma S.K., Kini A.S. Quantitative angiographic characterisation of coronary artery disease in patients with human immunodeficiency

virus (HIV) infection undergoing percutaneous coronary intervention // *EuroIntervention*, 2017. № 12. P. 1757–1765.

76. Tomoya Yamashita, Takuo Emoto, Naoto Sasaki, Ken-ichi Hirata. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease // *International Heart Journal*, 2016. Vol. 57 Issue 6 P. 663–671.

77. Trosæid M. Gut microbiota and acute coronary syndromes: ready for use in the emergency room? // *Eur Heart J.*, 2017. № 38(11). P. 825–827.

78. Trøseid M., Andersen G.Ø., Broch K., Hov J.R. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions // *EBioMedicine*, 2020. № 52. P. 102–649.

79. Tseng H.F., Slezak J.M., Quinn V.P., Sy L.S., Van den Eeden S.K., Jacobsen S.J. Pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction and stroke in men // *Jama*, 2010. № 303. P. 1699–1706.

80. Tuomisto S., Huhtala H., Martiskainen M., Goebeler S., Lehtimäki T., Karhunen P.J. Age-dependent association of gut bacteria with coronary atherosclerosis: Tampere Sudden Death Study // *PLoS One*. 2019. № 14(8).

81. Udell J.A., Zawi R., Bhatt D.L., Keshtkar-Jahromi M., Gaughran F., Phrommintikul A., Ciszewski A., Vakili H., Hoffman E.B., Farkouh M.E., Cannon C.P. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis // *JAMA*, 2013. № 310. P. 1711–1720.

82. Wang Z., Cai J., Zhang M., Wang X., Chi H., Feng H., Yang X. Positive expression of human cytomegalovirus Phosphoprotein 65 in atherosclerosis // *Biomed Res Int.*, 2016. № 2016. P.7.

83. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature*, 2011. № 472(7341). P. 57–63.

84. Weber C., Shantsila E., Hristov M., Caligiuri G., Guzik T., Heine G.H., Hofer I.E., Monaco C., Peter K., Rainger E. et al. Role and analysis of monocyte subsets in cardiovascular disease // Joint consensus document of the European Society of Cardiology (ESC) working groups “Atherosclerosis & Vascular Biology” and “thrombosis” *Thromb Haemost*, 2016. № 116. P. 626–637.

85. World Health Organization. URL: who.int/gho/publications/world_health, 2017/en/1 (дата обращения 1.04.2020).

86. Xu Y., Wang Q., Liu Y., Cui R., Lu K., Zhao Y. Association between helicobacter pylori infection and carotid atherosclerosis in patients with vascular dementia // *J Neurol Sci.*, 2016. № 362. P. 73–77.

87. Yamaguchi Y., Kurita-Ochiai T., Kobayashi R., Suzuki T., Ando T. Activation of the NLRP3 inflammasome in *Porphyromonas gingivalis*-accelerated atherosclerosis // *Pathog Dis*, 2015; P.73.

88. Yang T. et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension // *Hypertension*, 2015. № 65. P.1331–40.

89. Yazouli L.E., Criscuolo A., Hejazi H., Bouaaza M., Elmdaghri N., Alami A.A., Amraoui A., Dakka N., Radouani F. Molecular characterization of *Chlamydia pneumoniae* associated to atherosclerosis // *Pathog Dis.*, 2017. № 75. P.4.

90. Yin J. et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-

artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack // J Am Heart Assoc., 2015. № 4. P 11.

91. Zafiratos M.T., Manam S., Henderson K.K., Ramsey K.H., Murthy A.K. CD8+ T cells mediate Chlamydia pneumoniae-induced atherosclerosis in mice // Pathog Dis., 2015. № 73(7).

92. Zhang J., Liu Y.Y., Sun H.L., Li S., Xiong H.R., Yang Z.Q., Xiang G.D., Jiang X.J. High human cytomegalovirus IgG level is associated with increased incidence of diabetic atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients // Med Sci Monit., 2015. № 21. P. 4102–4110.

93. Zhao X., Bu D.X., Hayfron K., Pinkerton K.E., Bevins C.L., Lichtman A., Wiedeman J. A combination of secondhand cigarette smoke and Chlamydia pneumoniae accelerates atherosclerosis // Atherosclerosis, 2012. № 222. P. 59–66.

94. Zhou X., Li J., Guo J., Geng B., Ji W., Zhao Q. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction // Microbiome, 2018. № 6(1). P. 66.

95. Zhu Q., Gao R., Zhang Y., Pan D., Zhu Y., Zhang X. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease // Physiol Genomics, 2018. № 50(10). P. 893–903.

96. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z. Gut microbial metabolite TMAO enhances

platelet hyperreactivity and thrombosis risk // Cell., 2016. № 165(1). P. 111–124.

References:

1. Bekbergenova Zh.B., Umbetzhanova A.T. Otsenka riska i profilaktika serdetschno-circulatornykh zabolevanii: adaptirovannoe klinitscheskoe rukovodstvo [Risk Assessment and Cardiovascular Disease Prevention: Adapted Clinical Guidelines]. *Respublikanskii tsentr razvitiya zdorookhraneniya RK* [Center for Health Development of the Republic of Kazakhstan], Nur-Sultan, 2019. 72 p. [in Russian]

2. Kuprjuschin A. C., Tschudaewa D. G., Vedorowa M. G., Latynowa I. W., Wischnjakowa Zh. C., Kuprjuschina N. W., Evimow A.A. Cowremennye predstavleniya o roli mikroorganizmow w indutsirovanii i razvitii aterockleroza (obzor) [Modern views on the influence of microorganisms in the induction and development of atherosclerosis (review)]. *Caratowckii nauchno-meditsinskii zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research] 2016. № 12 (2). P. 113–117. [in Russian]

3. Medinform. Meditsinskaya statistika [Medinform. Medical statistics] 2018. URL: <http://www.medinfo.kz> (accessed 1.04.2020). [in Russian]

Контактная информация:

Мадиева Майра Изматовна – магистр медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г.Павлодар, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 140000, г. Павлодар, ул. Донентаева – 18.

E-mail: madieva_majra@mail.ru

Телефон: +8-747-438-42-56