

Значај хроничне бактеријске инфекције у настанку и развоју атеросклерозе

Кап. mr sc. med. Петар Поповић^{*}, mr sc. med. Биљана Драшковић-
Павловић^{*}, мајор mr sc. med. Драган Динчић[†], кап. др Слободан
Обрадовић[†]

Војномедицинска академија, ^{*}Институт за медицинска истраживања,
[†]Клиника за ургентну медицину, Београд

К л ј у ч н е р е ч и : атеросклероза; инфекција; хронична болест; chlamydomphila
pneumoniae; citokini; helicobacter pylori.

Key words: arteriosclerosis; infection; chronic disease; chlamydomphila
pneumoniae; cytokines; helicobacter pylori.

Атеросклероза је дуго сматрана дегенеративним процесом који је праћен карактеристичним нагомилавањем липида у зиду крвог суда. Данас се, на основу нових сазнања, атеросклероза дефинише као хронична инфламација са присуством и активном улогом макрофага и лимфоцита, измењеним бројем и функцијом ћелија глатких мишића и екстраћелијским и интраћелијским нагомилавањем липида (1, 2). Нажалост, наведене хистопатолошке карактеристике атеросклерозе не указују на етиолошки фактор, нити расветљавају сам ток патогенетског процеса (2). Прихваћено је, међутим, да се атеросклероза развија услед присуства инфламације у зиду крвог суда, која је последица хроничне иритације, без обзира на врсту стимулуса који до иритације доводи (3). Хронична иритација може бити последица деловања различитих физичких, метаболичких, инфективних или неких агенса из спољашње средине, услед чега постоји више теорија које покушавају да објасне етиопатогенезу атеросклерозе (4).

Многобројне студије су показале да се присуство атеросклерозе, код великог броја болесника, не може објаснити утицајем традиционалних фактора ризика (пушење, дислипидемија, хипертензија, шећерна болест). Истовремено, превенција и терапија примењена са циљем елиминације наведених фактора ризика, током протеклих 25 година, није дала задовољавајуће резултате (5).

Поред познатих фактора ризика који могу допринети хроничној иритацији, јасно је да присуство инфекције, која стимулише локалну и системску инфламаторну реакцију, може имати улогу у настанку и развоју атеросклерозе. Сама идеја о улози инфекције у етиопатогенези атеросклерозе датира још са краја XIX века, након чега је запостављена током више деценија (5). Овај приступ привукао је више пажње када је, пре 20 година, експериментно показано да се код пилића инфицираних вирусом развијају васкуларне лезије идентичне хуманој атеросклерози (6). Новије епидемиолошке, патолошке и клиничке студије указују на значајну повезаност присуства појединих микроорганизама и развоја атеросклерозе код људи (5, 7–9).

Подаци који указују на значајну улогу инфекције у етиопатогенези атеросклерозе добијени су на различите начине: истраживањима на експерименталним (животињским) моделима и изолованим ћелијским линијама (*in vitro*), епидемиолошким студијама, компарацијом серопозитивности према појединим микроорганизмама у присуству и одсуству болести, односно у различитим стадијумима болести, идентификацијом самих микроорганизама у атеросклеротским лезијама, и испитивањима ефекта специфиче антимикробне терапије.

Потврда значаја инфекције у настанку и/или прогресији атеросклерозе отворила би нове могућности у

превенцији и терапији, док би у том случају ерадикација инфективног агенса могла довести до стабилизације, а вероватно и до регресије болести. На основу истраживања, током последњих година, повезаност са развојем атеросклеротских лезија показана је за више микроорганизама, који по правилу проузрокују дуго-трајне инфекције са најчешће супклиничким током (5, 8, 9).

Chlamydia pneumoniae (*C. pneumoniae*), грамнегативни микроорганизам из породице *Chlamydia*, као искључиви интрацелуларни паразит најчешће инфицира алвеоларне макрофаге и може проузроковати инфекције респираторног система (атипичне пнеумоније, бронхитисе, фарингитисе и синуситисе), које су често супклиничког тока. На основу детекције специфичних антитела сматра се да је присутна код око 50% популације (зависно од географског подручја), чешће код мушкараца, пушача и у старијој животној доби. Последњих година значај инфекције *C. pneumoniae* у развоју атеросклерозе потврђен је у више од 20 студија (9, 10).

На повезаност *C. pneumoniae* и атеросклерозе најпре су, још пре десет година, указали налази значајно повишених нивоа специфичних антитела против наведене бактерије код болесника са клинички испољеном коронарном болешћу (у 50–80% случајева) у односу на присуство у популацију здравих (у <20% случајева) (11). До данас постоји више од 30 публикованих серолошких студија, које указују на значај хроничне инфекције у развоју коронарне атеросклеротске болести, с обзиром на детекцију високог титра специфичних антитела класа IgG и IgA уз најчешће одсуство повећања нивоа антитела класе IgM (12, 13). Поједини аутори сматрају да је ниво специфичних антитела класе IgA бољи показатељ хроничне *C. pneumoniae* инфекције у односу на ниво антитела класе IgG (9). Међутим, серолошка испитивања код болесника са акутним инфарктом миокарда показала су значајно вишу учесталост антитела класе IgM у односу на болеснике са коронарном болешћу, али без инфаркта, указујући на могућност да егзацербација инфекције може проузроковати акутни коронарни догађај (14). Серолошка испитивања, међутим, не показују разлику у односу на узапоређивало, односно саму тежину болести (15).

Поред наведених серолошких испитивања, у више од 20 студија је врло осетљивим методама показано присуство *C. pneumoniae* у самим атеросклеротским лезијама (9). Различитим методама је *C. pneumoniae* детектована у коронарним артеријама, каротидним артеријама, абдоминалној аорти, периферним артеријама и у значајном проценту у стенотичним аортним залисцима (који нису последица реуматске болести) у односу на неизмењене залистке (16). Упоредјујући атеросклерозом захваћене и незахваћене крвне судове уочено је често присуство *C. pneumoniae* у измењеним крвним судовима, док се она врло ретко може детектовати у здравим, атеросклерозом незахваћеним крвним судо-

вима. Тако је студија, коју су спровели Chang и Rivera, показала присуство бактерије у 79% оболелих (71/90) и у само 4% здравих крвних судова (1/24) (17), док је друга група аутора показала нешто ређе присуство бактерије у оболелим, у 52% (257/495), и скоро истоветно ретко присуство бактерије у здравим крвним судовима, у 5% испитаних (6/188) (7). Мада је доказана и у раним стадијумима, њено присуство у самим лезијама углавном се везује за развијене, односно узапоређивале стадијуме атеросклерозе, независно од анатомске локализације (15). Наиме, у наведеној студији показано је присуство *C. pneumoniae* у 86% случајева са тешком, а само у 6% са средње узапоређивалом атеросклерозом (15). Већа повезаност инфекције са узапоређивалим лезијама у крвним судовима говори у прилог њеног већег значаја у прогресији, у односу на иницијацију атеросклерозе, мада подаци добијени на експериментном моделу куниха указују да *C. pneumoniae* може бити и иницијатор атеросклеротског процеса (18). Као интрацелуларни паразит, у зиду крвног суда, *C. pneumoniae* је детектована у макрофагама, ендотелиним ћелијама и ћелијама глатких мишића за које је и експериментно показана повећана осетљивост према инфекцији (5, 19). *C. pneumoniae* је детектована и у моноцитима из периферне крви, чиме се може објаснити пут њеног транспорта из плућа до крвних судова, мада није искључена могућност директне инфекције (20).

На основу лабораторијских и клиничких налаза о повезаности инфекције *C. pneumoniae* и прогресије атеросклеротске болести у неколико студија су праћени ефекти специфичне антибиотске терапије. У једној од њих, у којој је испитиван ефекат примене азитромицина, болесници са коронарном болешћу су, на основу концентрације специфичних антитела према *C. pneumoniae*, подељени у три групе: групу са недетектабилним, групу са повећаним и групу са значајно повећаним титром специфичних антитела. Затим је део болесника из групе са значајно повећаном концентрацијом антитела примио специфичну антибиотску терапију, а део плацебо. Након 18 месеци праћења акутни коронарни синдром се јавио код 28% болесника у групи са јако повећаним титром антитела без терапије, у 15% у групи са повећаним титром и код 7% болесника у групи са одсуством специфичних антитела. Међутим, код болесника са значајно високим титром антитела који су примили антибиотску терапију акутни коронарни синдром јавио се у само 8% случајева, што одговара групи болесника са недетектабилним титром специфичних антитела (21). Поред наведене, треба истаћи и недавно завршену мултицентарску студију у којој је испитиван ефекат рокситромицина (ROXIS - студија), чија је примена код болесника са нестабилном ангином или инфарктом без појаве Q-таласа (независно од титра специфичних антитела) показала повољне ефекте како током првих 30 дана, тако и током вишемесечног праћења у смислу значајног смањења смрт-

ног исхода или појаве новог акутног коронарног синдрома (22). Међутим, и сами аутори наглашавају да доношење дефинитивних закључака отежава сазнање да поред антимикробног испитивани макролидни антибиотици испољавају и значајан антиинфламаторни ефекат, односно да могу повољно деловати и независно од ерадикације бактерије.

Механизам отпочињања и/или олакшавања прогресије атеросклеротског процеса услед (слика 1) хроничне инфекције са *C. pneumoniae* није потпуно разја-

то, продуктовани слободни радикали, цитокини и испољени адхезиони молекули имају велики значај у започињању и одржавању инфламације у зиду крвног суда (1, 2). Поред тога, присуство *C. pneumoniae* олакшава процес коагулације, чиме може довести до настанка тзв. компликоване лезије и зачепљења крвног суда. Наиме, липополисахарид (ЛПС) *C. pneumoniae*, иако мање токсичан у поређењу са ЛПС-ом других грамнегативних бактерија, уграђен у мембранама инфицираних ћелија или секретован у крвоток може да покрене



Сл. 1 – Могући механизми деловања хроничне бактеријске инфекције на настанак и прогресију атеросклеротске болести.

шњен, али на основу постојећих података може се разматрати неколико могућности. Најпре, показано је да инфициране ендотелне ћелије показују знаке активације која се манифестује ослобађањем слободних радикала и секрецијом цитокина (фактора некрозе тумора- α – TNF- α и интерлеукина-1, IL-1) (10) и хемокина (макрофагни хемотактички протеин-1 – MCP-1 и интерлеукин-8, IL-8) (23). Недавно је показано и појачано испољавање важних адхезионих молекула: Е-селектина (CD62-E); интерцелуларног адхезионног молекула-1 (ICAM-1) и васкуларног адхезионног молекула-1 (VCAM-1), (24), чиме инфициране ћелије значајно олакшавају и започињање и одржавање инфламаторног процеса. Експериментна (*in vitro*) инфекција хуманих ћелија глатких мишића, изолованих из бронхија, изазива продукцију интерлеукина-6 (IL-6) и базног фактора раста фибробласта (bFGF, енгл. basic fibroblast growth factor), док нема утицаја на продукцију тзв. фактора раста пореклом из тромбоцита (PDGF, енгл. platelet derived growth factor) (25). Као што је позна-

коагулациону каскаду, док инфициране ендотелне ћелије испољавањем ткивног фактора и повећаном адхезентношћу за тромбоците олакшавају настанак тромбозе (5).

Постоје подаци који указују да и антигена структура *C. pneumoniae* може бити важна, с обзиром на то да присуство антитела према појединим антигенима показује значајнији степен корелације са прогресијом атеросклерозе у односу на само присуство бактерије (26). У складу са тим су и подаци о генетској предиспозицији зависно од присуства појединих алела молекула главног комплекса ткивне подударности (HLA) класе I и класе II (5), што у великој мери и одређује према којим ће антигенима бактерије бити успостављена имунска реакција. Могућности за евентуално покретање аутоимунске реакције услед унакрсног препознавања антигена отворена је недавним открићем да су у плаковима хуманих каротидних артерија присутни лимфоцити Т који се активирају након препознавања молекула *C. pneumoniae*, тзв. протеина топлотног шока

(HSP енгл. *Heat shock proteins*) (27). Наиме, услед значајне структурне сличности између бактеријских и хуманих HSP молекула идентификовани лимфоцити Т су реактивни и са хуманим HSP молекулама, чиме се отварају врата даљем одржавању инфламације услед аутоимунске реакције.

Не треба, међутим, занемарити и могућност посредног деловања инфекције *C. pneumoniae* повећањем нивоа протеина акутне фазе, фибриногена и С-реактивног протеина (CRP) (13, 28). Затим, дуготрајно присуство *C. pneumoniae* удружено је са присуством дислипидемије (повећањем концентрације триглицерида и укупног холестерола уз смањење нивоа заштитног HDL холестерола у серуму), која је потврђени фактор ризика за развој атеросклеротске болести (13, 29). Везивање бактеријских липополисахарида за LDL молекуле повећава њихову имуногеност и токсичност за ендотел. Поред тога, показано је да присуство антитела према *C. pneumoniae* повећава атерогеност липопротеина(а) (Lp(a)) (30), односно присуство инфекције и повишеног нивоа Lp(a) има синергистичко деловање, а један од механизма показаног синергистичког деловања је стварање имунских комплекса (антитело - Lp(a)), који затим могу довести до активације, односно дисфункције ендотела (30).

Helicobacter pylori (*H. Pylori*), микроаерофилни бацил спиралног облика, насељава слuzницу желуца и може бити узрочник гастритиса, улкусне болести и карцинома желуца (31). Према епидемиолошким студијама *H. Pylori* је присутан код скоро свих болесника са верификованим улкусом дуоденума, у 60% случајева прати улкусну болест желуца и у око 50% различите облике диспепсије без присуства улкуса (16). За разлику од *C. pneumoniae*, у литератури постоји мање података који указују на повезаност атеросклерозе и *H. Pylori* инфекције.

Серолошке студије, у којима је испитивана повезаност присуства *H. Pylori* и постојања и степена узнапредовалости атеросклеротске болести дале су контроверзне закључке. Неке указују да постоји значајна повезаност (32), док друге негирају директни значај инфекције, истичући значај истовременог присуства инфекције и других, већ потврђених, фактора ризика (33, 34), што отежава интерпретацију резултата и доношење дефинитивних закључака. Различити подаци могу, међутим, бити и последица постојања више сојева *H. Pylori* различите вируленције, с обзиром на то да је значајна повезаност са развојем атеросклерозе показана само за сојеве веће вируленције. Нажалост, уобичајеним дијагностичким (серолошким) методама детектује се присуство бактерије независно од степена њене вируленције (9).

Сама *H. Pylori* није детектована у атеросклеротски измењеним, нити у здравим крвним судовима, чиме се искључује могућност њеног директног проинфламаторног деловања у самим лезијама (9, 16). Услед тога

могућа улога *H. Pylori* у процесу атеросклерозе највероватније је посредна. У том смислу једна група аутора је претпоставила да би повишени ниво фибриногена и повећан број леукоцита могли бити фактори који омогућавају деловање бактерије на атеросклеротски процес (28). Поред тога, показано је да присуство *H. Pylori* утиче на повећање нивоа хомоцистеина, који затим може довести до дисфункције ендотела и на тај начин олакшати развој инфламаторног процеса у зиду крвног суда (35). Наиме, дуготрајно присуство *H. Pylori* у гастроинтестиналном тракту доводи до настанка синдрома маласорпције са следственом дефицијенцијом фолата и витамина В групе, неопходних кофактора за конверзију хомоцистеина у метионин, услед чега долази до отежаненог уклањања и нагомилавања хомоцистеина (16).

Са друге стране, истраживања других аутора су указала на значај продукције антитела према појединим бактеријским антигенима. Тако је уочена значајна повезаност присуства специфичних антитела која препознају раније споменуте HSP молекуле, односно протеине топлотног шока са степеном развоја атеросклерозе (36). Истовремено, постоји корелација између присуства наведених антитела и хроничне *H. Pylori* инфекције (37). Значај присуства *H. Pylori* и одржавања повећаног титра антитела према HSP молекулама доказан је у једној студији која је показала да након антибиотског третмана и ерадикације бактерије долази до значајног смањења нивоа наведених антитела (37). Истовремено треба нагласити да присуство ових антитела није удружено са постојањем других (ауто)антитела, односно да се не ради о поликлонској, неспецифичној стимулацији (38). Најзад, студије на близанцима потврђују да антитела према HSP молекулама јесу последица деловања фактора средине као што је излагање инфекцији.

HSP молекули припадају породици протеина који имају улогу носача у метаболички активним ћелијама, а њихово присуство у ћелији или на њеној површини може се изазвати различитим облицима стреса. Током еволуције наведени протеини нису се у значајној мери мењали тако да бактеријски и хумани HSP молекули показују око 60% структурне сличности, док у случају *H. Pylori* та сличност износи чак 75% (38). Недавно су на HSP молекулама детектовани епитопи које препознају специфична анти-HSP антитела, а показано је да они припадају наведеним, еволутивно конзервираним секвенцама, које су истоветне у бактеријским и хуманим молекулама (39).

Теоретски, свака бактеријска инфекција може имати за последицу продукцију антитела према епитопима HSP молекула која би, услед високог степена сличности бактеријских и хуманих молекула, могла бити патолошка иницирајући аутоимунски процес. На срећу то није случај с обзиром на кратко време трајања већине инфекција које се завршавају комплетном ерадикацијом бактерија из организма и следственим, зна-

чајним смањењем нивоа новопродукованих антитела. Међутим, када се ради о хроничној инфекцији, као што је то случај са *H. Pylori*, постоји континуирана стимулација имунског система која се, између осталог, може манифестовати и сталним одржавањем високог нивоа специфичних антитела.

Механизам патолошког деловања наведених антитела код атеросклерозе заснивао би се на следећем. Дуготрајна инфекција доводи до стимулације имунског система и продукције антитела, чији се повишени ниво услед континуиране стимулације одржава. Истовремено, потврђено је да ендотелне ћелије, макрофаге и ћелије глатких мишића, које се налазе у атеросклеротски измењеним деловима крвних судова, почев од најраније лезије, испољавају HSP молекуле на својој мембрани. HSP молекули нису испољени на ћелијама у зиду здравих крвних судова, док на ћелијама у атеросклеротским лезијама њихово испољавање може бити проузроковано различитим облицима стреса. Услед унакрсне реактивности антитела створена као реакција према бактеријским антигенима могу препознати и везати се за хумане молекуле испољене на ћелијама у плаку. На тај начин везана антитела могу значајно олакшати прогресију атеросклерозе, услед потенцирања инфламаторне реакције посредством активације компонената комплемента или антителима посредоване ћелијске цитотоксичности, што доводи до оштећења ћелијских мембрана (38, 40). Експериментно је потврђено да макрофаге изоловане из атеросклеротске лезије снажно испољавају HSP молекуле, те да присуство специфичних антитела може довести до распадања таквих ћелија и следственог ослобађања проинфламаторног интраћелијског садржаја (40).

На основу уочене повезаности самог присуства, а затим и титра антитела према HSP молекулама, не само са постојањем атеросклеротске болести, већ и са степеном прогресије и распрострањеношћу лезија, наведена антитела су предлагана и као поуздани дијагностички маркер (41).

Међутим, као што је већ речено, антитела против HSP молекула могу настати и услед присуства других бактерија. Експериментно је показано да имунизација животиња HSP молекулама *Micobacterium tuberculosis* (38) или примена тзв. Бе-Се-Же (BCG, *bacillus Calmette-Guerin*) вакцинације код кунића доводи до стварања на-

ведених антитела и настанка карактеристичних атеросклеротских промена у зиду крвног суда (42). Наведени експерименти су показали да је имунизација HSP протеинима довољна за настанак атеросклеротске лезије са свим хистопатолошким карактеристикама, осим формирања пенастих ћелија због чега је у случају ових животиња неопходна и хиперхолестеролемијска дијета (38, 42).

У складу са сазнањима која истичу значај хроничне инфекције у настанку и прогресији атеросклеротске болести, у неколико епидемиолошких студија проучаван је значај дуготрајних оралних (посебно периодонталних) бактеријских инфекција (9, 16, 43). Резултати наведених студија говоре у прилог повезаности хроничне оралне инфекције и присуства атеросклеротске болести. Потврђено је да се најчешћи узроци перидонталних инфекција *Porphyromonas gingivalis* и *Streptococcus sanguis* налазе у коронарним и каротидним атеросклеротским лезијама (43, 44). Иако о механизмима њиховог деловања у смислу настанка и прогресије атеросклеротске болести нема података у литератури, може се претпоставити да оно може бити директно у смислу активације ћелија зида крвног суда, али и индиректно преко активације системске инфламаторне реакције (повишени ниво фибриногена и CRP-a). Неки аутори сугеришу значај (ауто)антитела насталих услед имунске реакције према бактеријским антигенима, а потврђено је да хумани и HSP молекули *P. gingivalis* показују око 60% структурне сличности (45). Међутим, као и у случају других хроничних бактеријских инфекција, коинциденција са присуством других фактора ризика отежава доношење дефинитивних закључака.

Упркос постојању сада већ значајног броја студија које су проучавале повезаност инфекције са настанком и развојем атеросклеротске болести, већина аутора још увек се не одлучује на доношење дефинитивних закључака и углавном упућује на додатна истраживања којима би се искључио утицај, скоро увек истовремено присутних, других фактора ризика. Међутим, на основу чињеница изнетих у овом раду чини се да би серолошка и/или хистопатолошка провера присуства инфекције, као и евентуална примена адекватне терапије била оправдана и у том смислу би требало да заузме своје место у превенцији, али и у третману болесника са клинички испољеним обољењем насталим услед узнапредовале атеросклеротске болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
2. Popović P, Dinčić D, Popović-Milatović A, Banović T, Drašković-Pavlović B. Imunski i inflamatorni aspekti ateroskleroze. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57: 89–98.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–9.
4. Dinčić D. Molekulski pristup u savremenom shvatanju nastanka i razvoja procesa ateroskleroze. *Vojnosanit Pregl* 1997; 54: 55–60.
5. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1217–25.

6. *Fabricant CG, Fabricant J, Minick CR, Litrenta MM.* Herpesvirus-induced atherosclerosis in chickens. *Fed Proc* 1983; 42: 2476–9.
7. *Danesh J, Collins R, Peto R.* Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350(9075): 430–6.
8. *Kuvin JT, Kimmelstiel CD.* Infectious causes of atherosclerosis *Am Heart J* 1999; 137: 216–26.
9. *Leinonen M, Saikku P.* Infections and atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 12–20.
10. *Carlisle SS, Nahata MC.* Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 615–22.
11. *Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al.* Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983–6.
12. *Ossewaarde JM, Feskens EJ, De Vries A, Vallinga CE, Kromhout D.* Chlamydia pneumoniae is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus are not. *Epidemiol Infect* 1998; 120: 93–9.
13. *Sessa R, Di Pietro M, Santino I, del Piano M, Varveri A, Dagianti A, et al.* Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerotic coronary disease. *Am Heart J* 1999; 137: 1116–9.
14. *Saikku P.* Epidemiologic association of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: the initial serologic observation and more. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 3: S411–3.
15. *Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O, Pahlson C, Mehta JL.* Relationship of Chlamydia pneumoniae infection to severity of human coronary atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101: 2568–71.
16. *Gurfinkel E, Scirica B, Bozovich G.* Atherosclerosis and infection – have we forgotten something? *Eur Heart J* 1998; 19: 677–8.
17. *Cheng JW, Rivera NG.* Infection and atherosclerosis – focus on cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1310–6.
18. *Muhlestein JB.* Chlamydia pneumoniae – induced atherosclerosis in a rabbit model. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 3: S505–7.
19. *Yamashita K, Ouchi K, Shirai M, Gondo T, Nakazawa T, Ito H.* Distribution of Chlamydia pneumoniae infection in the atherosclerotic carotid artery. *Stroke* 1998; 29: 773–8.
20. *Epstein SE, Zhou YF, Zhu J.* Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999; 100: e20–8.
21. *Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ.* Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404–7.
22. *Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellari B, Mautner B.* Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 121–7.
23. *Koike H, Dalhoff K, Rupp J, Muller A, Kreuzer J, Maass M, et al.* Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with Chlamydia pneumoniae. *Circulation* 2000; 101: 1760–3.
24. *Krull M, Klucken AC, Wuppermann FN, Fuhrmann O, Magerl C, Seybold J, et al.* Signal transduction pathways activated in endothelial cells following infection with Chlamydia pneumoniae. *J Immunol* 1999; 162: 4834–41.
25. *Rodel J, Woytas M, Groh A, Schmidt KH, Hartmann M, Lehmann M, et al.* Production of basic fibroblast growth factor and interleukin 6 by human smooth muscle cells following infection with Chlamydia pneumoniae. *Infect Immun* 2000; 68: 3635–41.
26. *Maass M, Gieffers J.* Cardiovascular disease risk from prior Chlamydia pneumoniae infection can be related to certain antigens recognized in the immunoblot profile. *J Infect* 1997; 35: 171–6.
27. *Mosorin M, Surcel HM, Laurila A, Lehtinen M, Karttunen R, Juvonen J, et al.* Detection of Chlamydia pneumoniae-reactive T lymphocytes in human atherosclerotic plaques of carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1061–7.
28. *Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, et al.* Association of *Helicobacter pylori* and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311(7007): 711–4.
29. *Laurila A, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P.* Chronic Chlamydia pneumoniae infection is associated with a serum lipid profile known to be a risk factor for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2910–3.
30. *Glader CA, Boman J, Saikku P, Stenlund H, Weinehall L, Hallmanns G, et al.* The proatherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing Chlamydia pneumoniae-specific IgG antibodies. *Eur Heart J* 2000; 21: 639–46.
31. *Pakodi F, Abdel-Salam OM, Debrenci A, Mozik G.* *Helicobacter pylori*. One bacterium and a broad spectrum of human disease! An overview. *J Physiol (Paris)* 2000; 94: 139–52.
32. *Markus HS, Mendall MA.* *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and

- carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 104–7.
33. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. Helicobacter pylori seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1998; 98: 845–50.
34. Bhakdi S. Pathogenesis of atherosclerosis: infectious versus immune pathogenesis. A new concept. *Herz* 2000; 25: 84–6.
35. Pellicano R, Broutet N, Ponzetto A, Megraud F. Helicobacter pylori: from the stomach to the heart. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1335–7.
36. Metzler B, Xu Q, Wick G. The role of (auto-) immunity in atherogenesis. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110: 350–5.
37. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, Hood S, McColl KE, Hillis WS. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of Helicobacter pylori and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998; 19: 387–94.
38. Wick G, Schett G, Amberger A, Kleindienst R, Xu Q. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? *Immunol Today* 1995; 16: 27–33.
39. Metzler B, Schett G, Kleindienst R, van der Zee R, Ottenhoff T, Hajeer A, et al. Epitope specificity of anti-heat shock protein 65/60 serum antibodies in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 536–41.
40. Schett G, Metzler B, Mayr M, Amberger A, Niederwieser D, Gupta RS, et al. Macrophage-lysis mediated by autoantibodies to heat shock protein 65/60. *Atherosclerosis* 1997; 128: 27–38.
41. Hansson GK. Immunological markers of atherosclerosis. *Lancet* 1993; 341(8840): 278.
42. Lamb DJ, Eales LJ, Ferns GA. Immunization with bacillus Calmette-Guerin vaccine increases aortic atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1999; 143: 105–13.
43. Scannapieco FA, Genco RJ. Association of periodontal infections with atherosclerotic and pulmonary diseases. *J Periodontal Res* 1999; 34: 340–5.
44. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 2): S534–6.
45. Maeda H, Miyamoto M, Hongyo H, Nagai A, Kurihara H, Murayama Y. Heat shock protein 60 (GroEL) from Porphyromonas gingivalis: molecular cloning and sequence analysis of its gene and purification of the recombinant protein. *FEMS Microbiol Lett* 1994; 124: 121–2.

Рад је примљен 28. IX 2000. год.