

Цитомегаловирус и атеросклероза

Кап. mr sc. med. **Петар Поповић***, mr sc. med. **Биљана Драшковић-Павловић***, мајор mr sc. med. **Драган Динчић†**,
кап. dr **Слободан Обрадовић†**

Војномедицинска академија, *Институт за медицинска истраживања,
†Клиника за ургентну медицину, Београд

К л ј у ч н е р е ч и : инфекција, cytomegalovirus; arterioskleroza;
kardiovaskularne bolesti; slobodni radikali.

Key words : cytomegalovirus infections; arteriosclerosis;
cardiovascular diseases; free radicals.

Атеросклероза, која може бити основа за настанак тешких клиничких стања, као што су исхемијске болести и хеморагије у виталним органима, водећи је узрок смрти у савременом свету. Услед тога пажња многих лабораторија и великог броја истраживача усмерена је на изучавање биологије и физиологије појединих популација ћелија, односно зида крвног суда као целине, као и на расветљавање узрока настанка и патогенезних механизма самог атеросклерозног процеса. Међутим, контакт зида крвног суда са великим бројем различитих молекула и ћелија који су саставни део крви у многоме отежава јасно сагледавање узрочно-последичних веза у настанку и развоју атеросклерозне болести. Услед тога атеросклероза се данас сматра болешћу мултифакторске етиологије, док су патогенезни механизми њеног развоја компликовани и још увек недовољно разјашњени (1, 2). Прихваћено је, међутим, да се атеросклероза развија услед присуства инфламације у зиду крвног суда која је последица хроничне иритације, без обзира на врсту стимулуса који до иритације доводи (3).

Код великог броја оболелих настанак и развој атеросклерозне болести не може се објаснити присуством традиционалних фактора ризика (пушење, дислипидемија, хипертензија, шећерна болест) (4). Новије епидемиолошке, патолошке и клиничке студије указују на значајну улогу појединих микроорганизама, који својим присуством могу да стимулишу локални и/или системски инфламаторни одговор и на тај начин допринесу прогресији инфламаторног процеса у зиду крвног

суда и настанку развијене атеросклерозне лезије. Према подацима у савременој литератури повезаност са развојем атеросклерозне болести показана је за више бактерија и вируса, међу којима се истичу они микроорганизми чије присуство, по правилу, карактерише дуготрајна инфекција супклиничког тока (4–6).

У овом раду дат је преглед савремених сазнања која се односе на значај вирусних инфекција у настанку и развоју атеросклерозе. Највећи део рада посвећен је улози цитомегаловирусне инфекције, али су наведени и други вируси за које у литератури постоје подаци о повезаности са настанком појединих кардиоваскуларних болести.

Сама идеја о улози инфекције у етиопатогенези атеросклерозе датира још са краја деветнаестог века, након чега је више деценија запостављена (4). Овај приступ привукао је више пажње када је, пре више од 20 година, експериментно показано да пилићи инфицирани вирусом развијају васкуларне лезије идентичне хуманој атеросклерози, што је уједно био и први пут да је у литератури потврђена повезаност вирусне инфекције са развојем атеросклерозног процеса (7). Наиме, аутори су здраве пилиће, као и оне након инокулације херпес вируса (изазивача Марекове болести) подвргли дијети богатој холестеролом, након чега су жртвовани, а њихови крвни судови анализирани. За разлику од неинфицираних пилића код којих су нађене минималне промене, код пилића инфицираних вирусом уочене су значајне, макроскопски видљиве атеросклерозне ле-

зије, које су додатно биле развијеније код животиња на дијети богатој холестеролом. Хистопатолошки лезије су биле истоветне унапредовалим атеросклерозним плаковима на хуманим артеријама, а сачињавали су их фибозна капа и атероматозно језгро. Касније је показано да се сами антигени вируса налазе у деловима крвних судова који су захваћени атеросклерозним лезијама, као и да се развој атеросклерозе, у наведеном моделу, може спречити претходном имунизацијом експерименталних животиња (7). Поред тога, испитујући маханизме проатеросклерозног деловања вируса показано је да у култури ћелије глатких мишића инфициране херпес вирусом, изазивачем Марекове болести или *Herpes simplex* вирусом (HSV), појачано акумулишу холестерол и естре холестерола (8). Убрзо затим је показано да и хумане ћелије глатких мишића инфициране HSV појачано акумулишу естре холестерола (9), што је, како је недавно утврђено, последица вирусом посредоване инактивације ензима одговорних за њихову разградњу (10). Поред тога, тромбоцити и гранулоцити лакше адхеришу за инфициране ендотелне ћелије (4), док сам HSV може да активира и коагулациону каскаду (11), чиме се олакшава настанак тромбозе, односно тзв. компликоване атеросклеротске лезије.

Серолошка испитивања, међутим, нису показала значајну повезаност инфекције различитим типовима HSV и присуства атеросклерозе код људи, мада су хистопатолошке студије показале присуство HSV1 и HSV2 вируса у одређеном, не великом проценту испитиваних оболелих крвних судова (12). Тако је, на пример, у једној студији, имунохистохемијским испитивањем показано присуство HSV1 у 10% атеросклерозно измењених каротидних артерија (13). На експериментном моделу развоја атеросклерозе на кунућу недавно је показан убрзани развој лезије уколико постоји инфекција HSV4 (14).

Слично другим херпес вирусима инфекција цитомегаловирусом (CMV) је врло честа у општој популацији. Серолошке студије показују присуство специфичних антитела код 15% адолесцената, 50% људи старијих од 35 година, односно код више од 70% старијих од 65 година (6, 15). Код имунокомпетентних особа вирус се налази у латентној фази, без активне репликације. Инфекција у том случају протиче асимптоматски, а тачно место његовог перзистовања није познато. Међутим, у условима имунске слабости долази до активне репликације вируса и појаве значајних системских манифестација.

Серолошка испитивања показују повезаност присуства специфичних антитела према CMV са настанком и развојем атеросклерозне болести. Наведена повезаност нарочито је значајна када је у питању висок титар антитела (изнад 1:800) (16), а према једном истраживању он је присутан код 70% људи са значајно развијеном атеросклерозом, односно у 45% оних без атеросклерозе (12). Досадашња испитивања указују да је CMV инфекција значајнија за развој атеросклерозе на каротидним, у од-

носу на коронарне артерије (13), с обзиром на то да је показано да серопозитивни болесници имају већи ризик за настанак стенозе на наведеним артеријама (15). Серолошка испитивања показала су нарочито значајну улогу CMV у настанку рестенозе након перкутане транслуменске коронарне ангиопластике. Наиме, током 6 месеци праћења након ангиопластике рестеноза се развила код 43% серопозитивних особа, а само код 8% серонегативних (17). Најзад, убрзана атеросклероза на трансплантату, која лежи у основи хроничног одбацивања, три пута је чешћа код серопозитивних особа у односу на серонегативне (12). Треба рећи да је хронично одбацивање један од главних фактора који ограничава време преживљавања трансплантата, а CMV инфекција је значајан фактор ризика за његов настанак (6, 15). На основу класа детектованих антитела (IgG и IgA, али не и IgM) верује се да је за настанак атеросклерозе важна хронична, латентна вирусна инфекција (17), мада неки аутори указују на значајну улогу периодичних активација вирусне репликације (18). На основу серолошких испитивања поједини аутори су закључили да је повишени ниво антитела према CMV, односно присуство вируса значајно за развој атеросклерозе само уколико је истовремено повишен и ниво липопотеина (а) (Lp(a)) и фибриногена (19).

Хистопатолошким истраживањима доказано је присуство CMV код 50–90% измењених крвних судова зависно од студије, односно методе коришћене за детекцију. Међутим, иако је присуство вируса у атеросклерозом захваћеним крвним судовима значајно, код 47% (20) односно 57% (5) испитаних CMV се у значајном проценту налази и у незахваћеним крвним судовима. Присуство вируса у зиду крвног суда можда је од још већег значаја када се ради о атеросклерози на трансплантираном органу. Наиме, према једној студији вирус је детектован у 67% испитаних крвних судова болесника са убрзаним развојем посттрансплантационе атеросклерозе, а само код 30% оних са њеним одложеном јављањем (12). Иако атеросклерозу на трансплантату карактеришу више дифузне, концентричне лезије на којима ретко долази до калцификације, чиме се она разликује од "природне или спонтане атеросклерозе", искуства са CMV инфекцијом код болесника са трансплантацијом практично су указале на могућност да наведени вирус може утицати и на развој атеросклерозе независно за трансплантацију и стања имуносупресије. Коришћењем сензитивних метода као што је реакција ланчања полимеразом (PCR) показано је значајно чешће присуство вируса у више унапредовалим у односу на мање унапредовале лезије (21). У складу са тим је и податак да су антигени вируса нарочито често присутни у плаковима са већ насталом тромбозом (13). У самом зиду крвног суда CMV инфекције су нарочито подложне ћелије глатких мишића (18), али је он детектован и у ендотелним ћелијама и макрофагима (12, 15).

Како долази до инфекције хелија крвног суда још увек није познато, мада могућност директне инфекције вирусом није искључена. Међутим, према досадашњим истраживања сматра се да моноцити периферне крви садрже латентни вирус и расејавају га када дође до њихове активације. Наиме, праћењем болесника након трансплантације матичних хелија хематопоезе из костне сржи дошло се до закључка да вирус инфицира хелије мијеломоноцитне лозе, односно прекурсоре моноцита, а да до активирања појединих вирусних гена долази након трансформације моноцита периферне крви у ткивне макрофаге. Експериментне студије су показале да се латентни вирус из моноцита може активисати контактом са ендотелним хелијама, хелијама глатких мишића или оксидованим LDL (Ox-LDL) партикулама, што се може догодити на месту општења крвног суда, чиме се и омогућава инфекција самих хелија зида крвног суда (22).

Механизми проатеросклерозног деловања цитомегаловируса су вишеструки (табела 1). Ради лакшег

активност многих гена чији продукти активно учествују у инфламаторним реакцијама (цитокини, молекули адхезије) (24, 25). На тај начин CMV индукује секрецију значајних проинфламаторних цитокина (TNF- α , IL-1 и IL-6) од стране инфицираних хелија (4), као и испољавање интерцелуларног адхезијског молекула-1 (ICAM-1) (инфициране ендотелне хелије), чиме се олакшава адхезивност тромбоцита и леукоцита. Инфициране хелије, продукцијом наведених цитокина, омогућавају активацију околних (неинфицираних) хелија у смислу испољавања молекула адхезије (26). У експериментном моделу показано је да CMV инфекцију прати и повећање серумских концентрација појединих цитокина (IL-2, IL-4 и IFN- γ) (27), што отвара могућност не само за локално већ и за системско проинфламаторно деловања вируса. Такође је уочено да и интрацелуларна бактерија *Chlamidia pneumoniae*, чији је значај у етиопатогенези атеросклерозе велики (4–6, 15), своје ефекте у смислу активације инфициране хелије делом обезбеђује путем активности NF-kB чиме

Табела 1

Механизми деловања латентне цитомегаловирусне инфекције на процес атеросклерозе

Активирање локалних и системских инфламаторних процеса
Поремећај метаболизма липида
Повећање прокоагулантне активности
Стимулација миграције и пролиферације хелија глатких мишића

разумевања повезаности CMV инфекције са развојем атеросклерозе најпре треба подсетити да се код већине инфицираних особа вирус налази у латентној, односно фази мировања, а да до умножавања вируса праћеног распадењем инфициране хелије долази само у стањима имунске слабости. Међутим, и док је у фази мировања, без активног умножавања, CMV стимулише деобу инфициране хелије, а тиме посредно омогућава и сопствено умножавање. Наиме, потврђено је да су поједини, тзв. тренутни (IE) гени вируса активни и када се он налази у латентној фази, док до активације тзв. раних и касних гена долази само у случају умножавања вируса. Према подацима из литературе, CMV своју улогу у атеросклерози испољава баш током фазе мировања, и то управо због активности наведених тренутних (IE) гена (22).

Испитивањем сигналних молекула који се сматрају одговорним за дуготрајни опстанак CMV у организму уочено је да његово присуство доводи до значајне стимулације ослобађања арахидонске киселине, што је последица активности ензима фосфолипазе A2 (23). Затим, услед активације циклооксигеназе долази до стварања слободних кисеоничких радикала (ROS) (24). Тако настали кисеонички радикали затим доводе до активације мултипотентног транскрипцијског фактора (NF-kB) који омогућавају активност самих вирусних гена и његово умножавање, али истовремено и

може довести до активације CMV гена и реинфекције (28). Наиме, показано је да *C. pneumoniae* инфекција појачава активност CMV латентних гена доводећи до реактивације вирусне инфекције па самим тим и инфламације, што објашњава налаз епидемиолошких студија да је удружена инфекција наведеним микроорганизмима чешће удружена са атеросклерозном болешћу у односу на присуство само једног од њих (29). Слично томе, испитујући серолошку позитивност према *C. pneumoniae*, и CMV, XSV1, XSV2 и хепатитис А вирусима, једна студија је показала да је склоност настанку атеросклеротске болести утолико већа уколико је особа серолошки позитивна за већи број наведених микроорганизма, односно да је ефекат њиховог присуства у погледу утицаја на развој атеросклерозе кумулативан (22).

Поред стимулативног ефекта на важне факторе инфламације, вирусна инфекција доводи и до метаболичких промена у зиду крвног суда, што укључује измењену активност естара холестерола, повећано преузимање LDL холестерола и смањење липолизне активности хелија. Тако је показано да инфициране хелије глатких мишића појачано испољавају рецептор за измењени LDL (Ox-LDL) (17), чиме је олакшано његово преузимање. Истовремено, смањење липолизне активности омогућава стварање липидима претоварених тзв. пенастих хелија. Потврђено је да за наведени феномен

није неопходна потпуна активација вируса, већ је довољна активност само појединих вирусних гена која постоји и када је вирус у латентној фази. Наиме, продукт једног од таквих, тренутних гена, тзв. IE72 гена, везује се за промотор и олакшава транскрипцију гена за рецептор чистач (SR) класе А (30).

Још су серолошке студије показале да је присуство антитела према CMV удружено са повећањем прокоагулантске активности и склоности тромбози (19). Детаљним истраживањима последица присуства CMV показано је да инфекција ендотелних ћелија доводи до промене њихових нормално антикоагулантских особина у прокоагулантске. Наиме, присуство вируса покреће секрецију снажног прокоагуланса, ткивног фактора, а на површини ендотелних ћелија долази до повећаног испољавања тромбина (прокоагуланс) уз смањење испољавања тромбомодулина (антикоагуланс). Истовремено, секреција von Willebrand-овог фактора и смањење продукције простациклина олакшавају адхезију тромбоцита за инфициране ендотелне ћелије (12, 15, 22). Поред тога, инфициране ендотелне ћелије слабије приањају за везивно ткиво базалне мембране услед чега може доћи до њихове ерозије и стимулације настанка тромбозе огоњеним влакнима екстраћелијског матрикса (15).

Већ је истакнута значајна улога CMV инфекције у настанку рестенозе након перкутане транслуменске коронарне ангиопластике (30). Код наведених болесника сужавање лумена захваћеног крвног суда последица је повећане и вероватно неадекватно контролисане пролиферације ћелија глатких мишића, а показана је и њихова олакшана миграција из медије у интиму крвног суда (22). Једно од објашњења за наведене промене може бити повећана секреција фактора раста, односно појачано испољавање рецептора за факторе раста на инфицираним ћелијама. Тако је показано да инфициране ћелије глатких мишића појачано испољавају рецептор за фактор раста пореклом из тромбоцита (PDGF) (22), што може бити објашњење за њихову миграцију и пролиферацију. Са друге стране, заговорници тзв. моноклонске теорије атерогенезе, још су раније показали да је неадекватно појачана пролиферација ћелија глатких мишића праћена повећаним присуством продукта прото-онкогена p53 који је одговоран за контролу ћелијског циклуса и индукцију апоптозе. Присуство p53 молекула доказано је имунохистохемијски у ћелијама глатких мишића у скоро 40% случајева са насталом рестенозом (30). С обзиром на то да тзв. дивљи тип наведеног молекула који адекватно испољава функцију контроле ћелијског циклуса има веома кратак век и не може се открити имунохистохемијским методама, дошло се до закључка да се у наведеном случају ради о присуству измењеног молекула који није функционалан, али има дужи век. Међутим, показано је да продукт једног од вирусних тренутних гена, IE84, који је активан и у латентној фази инфекције, може да се веже за дивљи тип p53 молекула и тиме продужи његов век, што омогућава његово имунохи-

хистохемијско доказивање. Истовремено, највероватније услед одстрањивања из једра, везивање IE84 за p53 доводи и до његове нефункционалности, чиме се омогућава пролиферација, односно спречава апоптоза инфицираних ћелија глатких мишића (15,22). Улога CMV инфекције у наведеном процесу потврђена је истовременим присуством вирусне ДНК у 85% ћелија са имунохистохемијски доказаним присуством, нефункционалног p53 молекула, а само у 27% ћелија са недоказивим, функционалним p53 молекулом (15). Насупрот овоме, једна група је показала да је проценат ћелија у апоптози већи код рестенозе у односу на примарну атеросклерозну лезију, а затим и да су васкуларне ћелије глатких мишића код атеросклерозне лезије осетљивије на индукцију апоптозе посредством активности p53 молекула у односу на ћелије здравог крвног суда (31). Са једне стране, то је и логично с обзиром на то да су ћелије осетљиве на индукцију апоптозе p53 молекулом само када се налазе у ћелијском циклусу, што је случај током прогресије атеросклерозе а нарочито током формирања рестенозе, када долази до њиховог неконтролисаног умножавања. Међутим, поставља се питање зашто су васкуларне ћелије глатких мишића у већој мери подложне апоптози посредованој p53 молекулом ако присуство CMV доводи до његове инактивације и на тај начин и омогућава њихово неконтролисано умножавање? Објашњење за то можда лежи у механизмима деловања p53 молекула на спречавање умножавања ћелије, односно индукције апоптозе. Наиме, показано је да се ради о потпуно одвојеним сигналним путевима, те да уколико p53 молекул спречи умножавање ћелије, то доводи до блокирања пута који би довео до, у том случају, неоправдане апоптозе исте ћелије. Међутим, уколико ћелија настави са процесом деобе, долази до активисања процеса апоптозе и таква ћелија умире (31). С обзиром на то да присуство CMV инактивише p53 молекул и тиме омогућава деобу инфициране ћелије, а истовремено постоји повећана склоност према p53 посредованој апоптози, може се претпоставити да је инактивација његове функције само делимична. Дакле, васкуларне ћелије глатких мишића код атеросклерозе су у већем броју у деоби, што их и чини појачано осетљивим према индукцији апоптозе p53 молекулом. Најзад, већи број ћелија у апоптози може довести до слабљења фиброзног омотача и настанка компликоване лезије, зашта посредно може бити одговорна делимична инактивација p53 молекула посредована производима IE84 гена CMV. Један од механизма p53 посредоване апоптозе је стимулација испољавања протина који везују и инактивирају факторе раста неопходне за преживљавање ћелије, као што је у случају васкуларних ћелија глатких мишића инсулину сличан фактор раста-1 (IGF-1) (31).

Недавно је показано да CMV инфекција има удела у прогресији атеросклерозе код људи код којих доминира хуморални имунски одговор, односно продукција антитела, док је значај мањи код оних са примарно ћелиј-

ским имунским одговором усмереним према вирусним антигенима (22). При томе, треба имати у виду да адекватан ћелијски одговор има већи значај у ерадикацији вируса у односу на хуморални одговор, који, уколико доминира, може омогућити постојање хроничне, латентне, асимптоматске инфекције. Остаје ипак нејасно да ли доминантни анти-*CMV* хуморални одговор можда и директно има удела у прогресији атеросклерозе, или само посредно, услед омогућавања хроничне вирусне инфекције. Треба рећи и то да *CMV* стимулише продукцију простагландина *E2* (*PGE2*) који својим деловањем фаворизује *Th2* цитокински одговор и продукцију антигенова, дакле, омогућава дуготрајну инфекцију, а тиме посредно и прогресију процеса атеросклерозе (32).

О евентуалним ефектима антивирусне терапије у етио-патогенези атеросклерозе практично говори за сада само једна, недавно завршена студија, која се односи на посттрансплантацијску атеросклерозу, у којој *CMV* има и најзначајније место. Наведена студија је показала повољан ефекат антивирусне терапије ганцикловиром, са значајним смањењем појаве атеросклерозе на трансплантираном срцу код серопозитивних болесника (33). Говорећи о ефектима антивирусне терапије, треба рећи и да је недавно показано да антиоксиданси спречавајући стварање оксидативних радикала, неопходне карике у сигналном ланцу којим вирус доводи до активације сопствених, али и гена инфициране ћелије, смањују све негативне последице *CMV* инфекције (24). У складу са са знањем да је циклооксигеназа укључена у процесе ставања оксидативних радикала, недавно је испитана и улога аспирина и индометацина и показано је да они, такође, супримирају пренос сигнале каскаде, али мање путем инхибиције циклооксигеназе, а више путем директне инактивације оксидативних радикала (32). Наведени резултати потврђују оправданост примене аспирина у превенцији атеросклерозе, проширујући његове ефекте од антитромбоцитних на антивирусне.

Поред *CMV* и других вируса, посебно подтипова *HSV*, подаци у литератури говоре и о значају инфекције *Coxsackie B* вирусом који припада групи ентеновируса. Сазнања о повезаности инфекције наведеним вирусом и настанка инфаркта миокарда датирају још од пре 20 година (34). Нешто касније, код експериментних животиња, показан је и његов утицај на метаболизам липида (35). У ширим серолошким студијама повезаност са раз-

војем атеросклерозе код људи није потврђена, нити су вирусни антигени детектовани у атеросклерозним лезијама (6, 15). Међутим, једна скорашња публикација показала је да *Coxsackie B* вирус може код експериментних животиња да изазове артеритис коронарних артерија, што је добра подлога да се, уз присуство других фактора, развије атеросклеротска лезија (36). Поред тога, недавно је показана повезаност високог титра антигенова специфичних за антигене карактеристичне за групу ентеновируса и повећаног ризика за настанак акутног инфаркта миокарда (37). Није, међутим, искључено да је наведени налаз последица значајне улоге хуморалног имунског одговора, неvezано за саму врсту стимулуса, односно конкретни антиген према коме је тај одговор усмерен. У прилог таквом размишљању говоре и подаци да је атеросклероза у значајној мери потенцирана присуством хроничних аутоимунских болести типа системског еритематозног лупуса или реуматоидног артритиса, код којих велика количина циркулишућих имунских комплекса које сачињавају антигенови и молекули на коме се налази одговарајући антиген, неспецифично доводе до иритације и дисфункције ћелија зида крвног суда и на тај начин омогућавају настанак и олакшавају прогресију атеросклеротске болести. Повезаност са развојем атеросклерозе није показана ни за вирусе из групе аденовируса, иако је потврђен њихов значај у настанку миокардитиса, док евентуални значај хепатитиса *A* вируса тек треба да се детаљније истражи (22).

Подаци изнети у овом раду недвосмислено указују да, слично хроничним инфекцијама изазваним бактеријама (38), дуготрајно присуство латентне вирусне инфекције утиче на процес атеросклерозе. Међутим, висок степен прокужености опште популације, као и удруженост са присуством других фактора ризика отежавају јасније сагледавање и закључивање о томе колики је стварни допринос саме вирусне инфекције. Нажалост, за разлику од инфекција изазваних бактеријама, специфична и ефикасна терапија за сузбијање вирусних инфекција није широко приступачна. У том смислу нова сазнања о молекулским механизмима, који омогућавају дуготрајну вирусну инфекцију, али и њен утицај на ток атеросклеротске болести, треба да буду подстрек за даља истраживања са циљем изналажења приступачне и ефикасне терапије.

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. 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.
5. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350(9075): 430–6.

6. *Kuvin JT, Kimmelstiel CD.* Infectious causes of atherosclerosis *Am Heart J* 1999; 137: 216–26.
7. *Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR.* Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978; 148:335–40.
8. *Fabricant CG, Hajjar DP, Minick CR, Fabricant J.* Herpesvirus infection enhances cholesterol and cholesteryl ester accumulation in cultured arterial smooth muscle cells. *Am J Pathol* 1981; 105: 176–84.
9. *Najjar DP, Pomerantz KB, Falcone DJ, Weksler BB, Grant AJ.* Herpes simplex virus infection in human arterial cells. Implications in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 89: 1317–25.
10. *Fabricant CG, Fabricant J.* Atherosclerosis induced by infection with Marek's disease herpesvirus in chickens. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 2): S465–8.
11. *Sutherland MR, Raynor CM, Leenknegt H, Wright JF, Prydzial EL.* Coagulation initiated on herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 13510–4.
12. *Cheng JW, Rivera NG.* Infection and atherosclerosis--focus on cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1310–6.
13. *Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW.* Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997; 96: 2144–8.
14. *Lin TM, Jiang MJ, Eng HL, Shi GY, Lai LC, Huang BJ, et al.* Experimental infection with bovine herpesvirus-4 enhances atherosclerotic process in rabbits. *Lab Invest* 2000; 80: 3–11.
15. *Gurfinkel E, Scirica B, Bozovich G.* Atherosclerosis and infection – have we forgotten something? *Eur Heart J* 1998; 19: 677–8.
16. *Blum A, Giladi M, Weinberg M, Kaplan G, Pasternack H, Laniado S, et al.* High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 81: 866–8.
17. *Zhou YF, Leon MB, Wacławiw MA, Popma JJ, Yu ZX, Finkel T, et al.* Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: : 624–30.
18. *Adam E, Melnick JL, DeBakey ME.* Cytomegalovirus infection and atherosclerosis. *Cent Eur J Public Health* 1997; 5(3): 99–106.
19. *Nieto FJ, Sorlie P, Comstock GW, Wu K, Adam E, Melnick JL, et al.* Cytomegalovirus infection, lipoprotein(a), and hypercoagulability: an atherogenic link? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: : 1780–5.
20. *Hendrix MG, Dormans PH, Kitslaar P, Bosman F, Bruggeman CA.* The presence of cytomegalovirus nucleic acid in arterial walls of atherosclerotic and nonatherosclerotic patients. *Am J Pathol* 1989; 134:1151–7.
21. *Hendrix MG, Salimans MM, van Boven CP, Bruggeman CA.* High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990; 136: 23–8.
22. *Epstein SE, Zhou YF, Zhu J.* Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999; 100: e20–8.
23. *AbuBakar S, Boldogh I, Albrecht T.* Human cytomegalovirus stimulates arachidonic acid metabolism through pathways that are affected by inhibitors of phospholipase A2 and protein kinase C. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166: 953–9.
24. *Speir E, Shibutani T, Yu ZX, Ferrans V, Epstein SE.* Role of reactive oxygen intermediates in cytomegalovirus gene expression and in the response of human smooth muscle cells to viral infection. *Circ Res* 1996; 79: 1143–52.
25. *Speir E.* Cytomegalovirus gene regulation by reactive oxygen species. Agents in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899: 363–74.
26. *Dengler TJ, Raftery MJ, Werle M, Zimmermann R, Schonrich G.* Cytomegalovirus infection of vascular cells induces expression of pro-inflammatory adhesion molecules by paracrine action of secreted interleukin-1beta. *Transplantation* 2000; 69: 1160–8.
27. *Zhou YF, Shou M, Harrell RF, Yu ZX, Unger EF, Epstein SE.* Chronic non-vascular cytomegalovirus infection: effects on the neointimal response to experimental vascular injury. *Cardiovasc Res* 2000; 45:1019–25.
28. *Miller SA, Selzman CH, Shames BD, Barton HA, Johnson SM, Harken AH.* Chlamydia pneumoniae activates nuclear factor kappaB and activator protein 1 in human vascular smooth muscle and induces cellular proliferation. *J Surg Res* 2000; 90(1): 76–81.
29. *Wanishsawad C, Zhou YF, Epstein SE.* Chlamydia pneumoniae-induced transactivation of the major immediate early promoter of cytomegalovirus: potential synergy of infectious agents in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000; 181: 787–90.
30. *Epstein SE, Speir E, Zhou YZ, Guetta E, Leon M, Finkel T.* The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet* 1996; 348 Suppl 1: s13–17.
31. *Bennet RM, Littlewood DT, Schwartz MS, Weissberg LP.* Increased sensitivity of human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaque to p53-mediated apoptosis. *Circ Res* 1997; 81: 591–9.
32. *Speir E, Yu ZX, Ferrans V, Huang ES.* Aspirin attenuates cytomegalovirus infectivity and gene expression mediated by cyclooxygenase-2 in coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; 83: 210–6.
33. *Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P, et al.* Impact of prophylactic immediate

- posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 1999; 100: 61–6.
34. Griffiths PD, Hannington G, Booth JC. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. Results from a prospective, epidemiologically controlled study. *Lancet* 1980; 1(8183): 1387–9.
35. Ilback NG, Mohammed A, Fohlman J, Friman G. Cardiovascular lipid accumulation with Coxsackie B virus infection in mice. *Am J Pathol* 1990; 136:159–67.
36. Leinonen M, Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 12–20.
37. Roivainen M, Alfthan G, Jousilahti P, Kimpimäki M, Hovi T, Tuomilehto J. Enterovirus infections as a possible risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2534–7.
38. Popović P, Drašković-Pavlović B, Dinčić D, Obradović S. Značaj bakterijske infekcije u nastanku i razvoju ateroskleroze. *Vojnosanit Pregl.* 2001; 58: 407–13.

Рад је примљен 21. XII 2000. год.