

ИММУНИТЕТ И ИНФЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Лукач А.А.¹, Миняйло О.А.Д Коновалов В.Ж.
Ольховиков А.И.¹, Кунгуров Н.В.², Герасимова
Е.М.², Евстигнеева Н.П.², Бейкин Я.Б.³

¹ ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Россоцздрава

² Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии

³ МУ Клинико-диагностический Центр, г. Екатеринбург

Резюме. Обследовано 198 больных с гиперпластическими процессами репродуктивной системы, из которых 131 (66,16%) были инфицированы хламидиями и уреаплазмами. Средний возраст обследованных женщин составил 42,7±1,35 лет. Методом ПЦР выделены различные инфекционные агенты (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) из цервикального канала шейки матки и операционного материала (биоптаты удаленных тканей миомы, аденомиоза, гиперплазии эндометрия). У инфицированных больных было отмечено снижение числа моноцитов и нейтрофилов в анализе крови, активности фагоцитоза моноцитов, нейтрофилов и бактерицидной активности лейкоцитов. Одновременно отмечено снижение CD20⁺, CD8⁺ и rFAS CD95 лимфоцитов. Анализ цитокинсинтезирующей способности CD3⁺ лимфоцитов показал снижение как спонтанного, так и стимулированного ответа (p < 0,001). Наиболее слабый спонтанный и стимулированный ответ был со стороны CD3⁺/IL-4⁺ лимфоцитов. Анализ полученных результатов показывает, что у женщин с гиперпластическими процессами репродуктивной системы имеются нарушения системного иммунитета и цитокинсинтезирующей функции CD3⁺ лимфоцитов, которые коррелируют с инфекционными факторами.

Ключевые слова: иммунитет, CD3⁺ лимфоциты, цитокины, гиперпластические процессы, инфекция.

Lukach A.A., Minyailo O.A., Konovalov V.I., Olkhovikov A.L., Kungurov N. V., Gerasimova N.M., Evstigneeva N.P., Beykin Ya.B.

IMMUNITY AND INFECTION IN WOMEN WITH HYPERPLASTIC STATES OF IMMUNE SYSTEM

Abstract. One hundred and ninety-nine patients with hyperplastic processes of reproductive system were examined, and 131 (66.16%) of them were found to be infected with Chlamydia or Ureaplasma. The mean age of female patients was 42,7±1,35 years. Different infectious agents (e.g. *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) were identified in cervical canal of uterine cervix and surgical specimens (biopsy samples of excised myoma, adenomyosis or endometrial hyperplasia). The infected patients were found to have decreased monocytes and neutrophils in blood counts, lower phagocytic activity of monocytes and neutrophils, and decreased bactericidal activity of leukocytes. Other findings included lower CD20⁺, CD8⁺, and rFAS CD 95 lymphocytes. Assessment of cytokine-synthesizing activity of CD3⁺ lymphocytes showed a decrease in both spontaneous and stimulated response (p < 0,001). A weakest spontaneous and stimulated response was found in CD3⁺/IL-4⁺ lymphocytes. Analysis of results obtained shows systemic immune

disorders and impaired cytokine-synthesizing activity of CD3⁺ lymphocytes correlating with infection factors in the women with hyperplastic processes of reproductive system. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 2-3, pp 223-228)

Введение

В работах *in vitro* показано, что *Chlamydia pneumoniae* способны инфицировать, выживать и размножаться в клетках стенки сосудов человека и что *Chlamydia pneumoniae* может провоцировать клеточно-опосредованный цитокиновый ответ, который наблюдается как системно, так и локально. Эффект этот может быть результатом прямой колонизации стенок сосудов в процессе инфекции. Известно, что структурные компоненты хламидий, в частности липополисахариды, индуцируют синтез цитокинов, что приводит к хроническому воспалению сосудистого эндотелия [4, 5, 8, 9, 10]. Успешное размножение (*in vitro*) хламидий в макрофагах, эндотелии и гладкомышечных клетках подтверждает гипотезу о способности возбудителя инфицировать эти клетки. В некоторых исследованиях [1, 2, 5] показано, что наличие очагов хронического гнойного воспаления в яичниках и маточных трубах, обусловленного, в частности, хламидийной или микоплазменной инфекцией, может в определенных условиях послужить источником острого воспаления.

Целью настоящей работы явилось исследование состояния иммунитета у больных с гиперпластическими процессами репродуктивной системы, инфицированных хламидиями и уреоплазмами.

Материалы и методы

В основу работы положены данные проспективного исследования больных с гиперпластическими процессами репродуктивной системы инфицированных хламидиями и уреоплазмами — 131 (66,16%) из 198 обследованных. Все больные с гиперпластическими процессами репродуктивной системы были разделены на три группы: пациентки с миомой матки (1 группа, n = 82), гиперплазией эндометрия (2 группа, n = 57), и аденомиозом и наружным эндометриозом (3 группа, n = 59). Все больные наблюдались в гинекологическом отделении городской клинической больницы № 40 г. Екатеринбурга (главный врач — д.м.н. Ф.И. Бадаев). В качестве контрольной группы — 20 здоровых пациенток без выделения инфекционных агентов. Исследование биоматериала методами полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа проводилось в лабораториях ПЦР-диагностики (зав. — канд. мед. наук Н.П. Евстигнеева) и иммунологии (зав. - канд. мед. наук Н.К. Левчик)

Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии (директор -д.м.н., проф. Н.В. Кунгуров).

Иммунологические исследования с определением системного иммунитета и внутриклеточного синтеза цитокинов IL-2, IL-4, TNF α , IFN γ Т-лимфоцитами проводились на базе МУ Клинико-Диагностического Центра (главный врач — д.м.н., проф., Я.Б. Бейкин). Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколла-верографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию IL-2, IL-4, TNF α , IFN γ Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брэфельдина А при 37°C, в атмосфере 5% CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза цитокинов использовали РМА («Sigma», 50 нг/мл) плюс иономицин («Sigma», 50 мкг/мл). Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-СБЗ-моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва) и РЕ-конъюгированных анти-IL-2, IL-4, TNF α , и IFN γ -антител (Cattag). Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности лейкоцитов, завершенности фагоцитоза) использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ [3]. Для оценки цитокинсинтезирующей способности Т-лимфоцитов, а также идентификации функциональных субпопуляций Т-хелперов — Th1 и Th2, отличающихся спектром синтезируемых цитокинов, использовали метод окрашивания внутриклеточных цитокинов (intracellular cytokine staining — ICCS).

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере «Pentium-4». Все статистические процедуры проводили с использованием пакетов прикладных программ NCSS-2002, Microsoft Excel 97 (Microsoft). При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости менее 0,05. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью t-критерия (Student), а также с помощью двухвыборочного F-теста для дисперсии. Достоверность коэффициента корреляции определяли, сравнивая рассчитанные коэффициенты r с критическими показателями корреляции. Статистически незначимые коэффициенты корреляции при дальнейшем анализе не рассматривали

ТАБЛИЦА 1. ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА МЕТОДОМ ГЦР ОТ БОЛЬНЫХ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ В 1998-2006 гг.

Возбудители	1-я группа (n = 82)	2-я группа (n = 57)	3-я группа (n = 63)	Всего (n = 198)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	4 (4,9%)	8 (9,8%)	11 (5,5%)	23(11,6%)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	43 (52,4%)	20 (35,1%)	13(20,6%)	76 (38,4%)
<i>Chlamydia trachomatis</i> + <i>Ureaplasma urealiticum</i>	1 (1,2%)	8 (14,0%)	3 (4,7%)	12(6,0%)
<i>Candida</i>	2 (2,4)	3 (4,0%)	1 (1,6%)	6 (3,0%)
<i>Herpes simplex</i>	3 (3,6%)	4 (7,0%)	3 (4,7%)	10(5,0%)
<i>Cytomegalovirus</i>	2 (2,4%)	2 (3,5%)	-	4 (2,0%)
Всего	55 (67,0%)	45 (78,9%)	31 (49,1%)	131 (66,16%)

Результаты

Средний возраст обследованных женщин с гиперпластическими процессами репродуктивной системы составил 42,7±1,35 лет. У женщин с гиперпластическими процессами репродуктивной системы лейомиомы матки были обнаружены у 41,4% женщин. У 31,8% пациенток выявлены очаги аденомиоза и наружного эндометриоза различной степени выраженности, у 28,8% — гиперплазия эндометрия, включая железисто-кистозную, и фиброзно-железистые полипы полости матки. Изучение биоматериала из цервикального канала шейки матки больных методом ГЦР позволило получить следующие результаты: из 198 пациенток 35 (17,7%) выделена *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum* — у 76 (38,4%) и *Mycoplasma hominis* — у 12 (6,0%). При этом следует отметить, что выделение *Chlamydia trachomatis* отмечалось преимущественно до 2003 года. В последние годы наблюдается у женщин с гиперпластическими процессами репродуктивной системы преимущественное выделение *Ureaplasma urealiticum* (табл. 1).

При исследовании операционного материала (биоптаты удаленных тканей миомы, аденомиоза, гиперплазии эндометрия), полученного от 90 женщин, *Ureaplasma urealiticum* была выделена у 24 (26,6%), совместно с *Mycoplasma hominis* — у 12 (23,3%), *Chlamydia trachomatis* - у 21 (23,3%),

Herpes simplex — у 9 (10,0%), *Cytomegalovirus* — у 4 (4,4%), *Candida* — у 4 (4,4%) и ассоциации в том числе — у 7 (7,7%) пациенток. Все выделенные инфекционные агенты относятся к внутриклеточным патогенам, при которых антитела имеют второстепенное значение, а основная защита осуществляется с помощью цитотоксических Т-лимфоцитов.

Показатели системного иммунитета у больных гиперпластическими процессами репродуктивной системы представлены в таблице 2. Наибольшее снижение по сравнению с контрольной группой отмечено в отношении CD4⁺ и CD8⁺ ($p < 0,05$). Соотношение CD4/CD8 было наибольшим у больных с выделением инфекционных агентов — 2,18±0,09. При этом соотношение у больных с выделением из биоптата оперированных органов было выше — 2,36±0,06, по сравнению с контролем - 1,76±0,07 ($p < 0,001$).

При изучении показателей иммунитета у женщин с выделением инфекционных агентов было отмечено снижение числа моноцитов и нейтрофилов в анализе крови по сравнению с контролем - $p (F < f) = 0,012$ и $p (F < f) = 0,014$, соответственно. У пациенток с выделением *Ureaplasma urealiticum* и *Chlamydia trachomatis* выявлено снижение интегративного показателя активности фагоцитоза моноцитов и нейтрофилов и бактерицидной активности, представляющего собой

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ИНФИЦИРОВАННЫХ *UREAPLASMA UREALYTICUM* И *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* ($M \pm m, 10^9/л$)

Показатели	Контроль	Больные с выделением инфекционных агентов (n = 82)	Больные без выделения (n = 37)	p
CD3	1,38±0,06	1,04±0,08	1,19±0,07	< 0,001
CD4	0,83±0,08	0,59±0,07*	0,78±0,05	< 0,05
CD8	0,47±0,08	0,27±0,05*	0,46±0,05	< 0,05
CD16	0,21±0,02	0,24±0,06	0,20±0,03	> 0,05
CD4/CD8	1,76±0,07	2,18±0,09*	1,88±0,08	< 0,001

Примечания: p - больные с выделением инфекционных агентов в сравнении с контролем; * - различия между группами больных с выделением инфекционных агентов и без.

ТАБЛИЦА 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И ВЫДЕЛЕНИЕМ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПАТОГЕНОВ

Показатели	1-я группа n = 82		2-я группа n = 57		3-я группа n = 63		Всего больных n = 198	
	Внутри-клеточные патогены n = 55	Без выделения n = 27	Внутри-клеточные патогены n = 45	Без выделения n = 12	Внутри-клеточные патогены n = 31	Без выделения n = 28	С выделением n = 131	Без выделения n = 67
CD20	p = 0,013		-		p = 0,009		p = 0,03	
CD16	p = 0,0027		-		-		-	
CD3	-		-		p = 0,015			
rFAS CD95	p = 0,0053		-		-		p = 0,012	
CD8	-		p = 0,00089		-			
IgG	p = 0,039		-		-		-	
CA125	p = 0,02		-		-		-	
ЦИК	-		p = 0,04		p = 0,009		-	
АФ мф	-		-		-		p = 0,029	

Примечание: p - достоверные значения двухвыборочного F-теста для сравнения дисперсий двух генеральных совокупностей.

сумму показателей активности фагоцитоза моноцитов и нейтрофилов в абсолютных цифрах, перемноженную на показатель бактерицидности лейкоцитов и деленную на 100. Данный показатель [(АФмн+АФнф) абс./л x БА%/100] оказался равным $1,26 \pm 0,006$, по сравнению с больными без выделения инфекционных агентов — $1,64 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). Кроме того, у пациенток с выделением инфекционных агентов выявлено также снижение rFAS CD95 — $1,42 \pm 0,21$, по сравнению с контролем — $3,63 \pm 0,42$ [p ($F < f$) = 0,011]. При этом у пациенток с выделением указанных инфекционных агентов отмечены более высокие показатели IgM — p ($F < f$) = 0,00048, по сравнению с больными без выделения.

Иммунологические различия у женщин с гиперпластическими процессами репродуктивной системы и выделением инфекционных агентов представлены в таблице 3. В 1 группе наибольшие различия обнаружены со стороны клеточных факторов CD20 и rFAS CD95, которые были снижены, а также показателей CD16, IgG и CA 125, которые были повышены. В 2 группе основные различия получены за счет повышения числа CD8, а в 3 группе — за счет повышения CD3 лимфоцитов и снижения CD20 лимфоцитов. Следует отметить, что популяция CD20 лимфоцитов была снижена во всех трех группах. В целом, у больных с гиперпластическими процессами репродуктивной системы наиболее существенные различия были выявлены за счет снижения CD20 и rFasCD95 лимфоцитов и активности фагоцитоза моноцитов.

Одним из показателей функциональной активности лимфоцитов является их способность к выработке цитокинов. У больных с гиперпластическими процессами органов репродукции выявлено снижение спонтанной продукции провоспалительных цитокинов CD3⁺/IL-2⁺, CD3⁺/IFN γ ⁺ и повышение CD3⁺/TNF α ⁺. В ответ на стимуляцию отмечалось повышение внутриклеточного синтеза цитокинов, хотя и меньшее, чем в контрольной группе, CD3⁺/TNF α ⁺ ($p > 0,05$), CD3⁺/IL-2⁺ ($p < 0,05$) и CD3⁺/IFN γ ⁺ ($p > 0,05$). Со стороны CD3⁺/IL-4⁺ существенных различий не отмечено (табл. 4). Существенные различия у больных с выделением внутриклеточных патогенов и без выделения были отмечены только в отношении спонтанной продукции CD3⁺/TNF α ⁺.

Для оценки провоспалительного потенциала у больных нами использован интегративный показатель условно названный коэффициентом цитокинового воспаления (КЦВ). Данный коэффициент представляет собой отношение суммы (CD3⁺/IL-2⁺, CD3⁺/TNF α ⁺ и CD3⁺/IFN γ ⁺) к показателю CD3⁺/IL-4⁺. При этом КЦВ у больных при спонтанной продукции оказался ниже, чем в контроле, так же как и после стимуляции, $p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно. При этом у пациенток наблюдается смещение поляризации иммунного ответа в сторону Th2, которое мы определяли как отношение CD3⁺/IFN γ ⁺ к CD3⁺/IL-4⁺. Так соотношение Th1/Th2 в контроле оказалось равным $1,02 \pm 0,10$, а у больных — $0,70 \pm 0,08$ ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 4. ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ С ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ПАТОГЕНАМИ (M±m, %)

Цитокины	Контроль (n - 20)	С выделением инфекционных агентов (n = 23)	Без выделения (n = 22)	p1	p2
CD3 ⁺ /TNFα ⁺ , спонт.	1,45±0,23	2,52±0,14*	2,11±0,15*	< 0,001	< 0,01
CD3 ⁺ /TNF α ⁺ , стим.	27,81 ±2,22	21,83±1,29	23,29±2,34	<0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL-2 ⁺ , спонт.	2,93±0,36	1,80±0,19	1,71±0,23	< 0,01	< 0,01
CD3 ⁺ /IL-2 ⁺ , стим.	13,60±1,10	10,70±0,94	9,65±0,78	<0,05	<0,05
CD3 ⁺ /IL-4 ⁺ , спонт.	1,98±0,34	2,11±0,17	1,99±0,27	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IL-4 ⁺ , стим.	2,44±0,49	2,88±0,22	2,5±0,31	>0,05	>0,05
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ , спонт.	2,02±0,19	1,49±0,15	1,19±0,21	<0,05	< 0,001
CD3 ⁺ /IFNγ ⁺ , стим.	17,81±1,83	15,47±1,18	15,06±0,95	>0,05	>0,05
КЦВ спонт.	3,23±0,18	2,74±0,15	2,51±0,17	<0,05	>0,05
КЦВ стим.	24,27±1,65	16,66±0,93*	19,2±0,75*	< 0,001	<0,05

Примечания. p1 - группа с выделением инфекционных агентов в сравнении с контролем; p2 - группа без выделения инфекционных агентов в сравнении с контролем; * - различия между группами пациентов.

Обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что у больных гиперпластическими процессами имеются определенные нарушения системного иммунитета в виде снижения содержания CD4⁺ и CD8⁺, активности фагоцитоза моноцитов и нейтрофилов и бактерицидной активности лейкоцитов. В дополнение к указанным изменениям выявлено снижение гFAS CD95, что косвенно может указывать на снижение апоптоза клеток, что, в свою очередь, может способствовать гиперпластическим процессам органов репродукции. Выделение внутриклеточных возбудителей и повышение концентрации IgM (p = 0,00048), по сравнению с больными без выделения, указывает на активацию В-лимфоцитов. Существованием инфекционного процесса можно объяснить и повышение CD16⁺ и CD8⁺ лимфоцитов в 1 и 2 группах как реакцию данных клеток на внутриклеточные патогены. Подобные результаты получены и другими авторами [6, 7].

Анализ цитокинсинтезирующей способности CD3⁺ лимфоцитов показал снижение как спонтанной, так и стимулированной продукции (p < 0,001). При этом следует отметить слабый спонтанный и стимулированный ответ CD3⁺/IL-4⁺ лимфоцитов.

Низкий показатель КЦВ у больных с выделением внутриклеточных патогенов отражает сниженный синтез провоспалительных цитокинов CD3⁺ лимфоцитами у больных гиперпластическими процессами репродуктивной системы инфицированных *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis*. Таким образом, можно отметить наличие как количественной, так и функциональ-

ной недостаточности CD3⁺ лимфоцитов, наряду с повышением активности цитотоксических лимфоцитов у больных гиперпластическими процессами репродуктивной системы.

Анализ полученных результатов показывает, что у женщин с гиперпластическими процессами репродуктивной системы имеются нарушения системного иммунитета и цитокинсинтезирующей функции CD3⁺ лимфоцитов, которые коррелируют с инфекционными факторами.

Снижение системного иммунитета и функциональной активности лимфоцитов и фагоцитов позволяет инфекционным агентам со слабой вирулентностью и патогенностью проникать во внутреннюю среду, персистировать в клетках, уходя от взаимодействия с антителами, и вызывать хронический воспалительный процесс. Нельзя исключить и возможность запуска гиперпластического процесса репродуктивной системы в результате инфицирования проникновением инфекционных агентов в ткани эндометрия и эндотелия сосудов.

Список литературы

1. Башмакова М.А., Савичева А.М. Генитальные микоплазмы и микоплазменные инфекции // Трудный пациент. - 2006. - Т. 4, № 2. - С. 24-30.
2. Карамова А.Э., Поляков А.В., Комарова Н.В., Хамаганова И.В. Цервицит и *Ureaplasma urealyticum* // Рос. журн. кожных и венер. болезней. - 2005. - № 6. - С. 9-13.
3. Мазуров Д.В., Дамбаева С.В., Пинегин Б.В. Оценка внутриклеточного киллинга стафилококка фагоцитами периферической крови с помощью проточной цитометрии // Иммунология. — 2000. - № 2. - С. 57-59.

4. Потехин О.Е., Малышев В.С. Роль инфекции *Chlamydiae pneumoniae* в развитии атеросклероза сосудов сердца // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 1998. — № 1. — С. 13-17.

5. Салехов С.А., Андриевская М.А., Корабельникова И.А., Решетникова Г.В., Нирозник В.В. О диагностике хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекции / Охрана здоровья матери и ребенка, 2000. Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного // Сб. тезисов. — М., 2000. — С.260-261.

6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. — 2006. — Приложение. - С. 17-24.

7. Цинкернагель Р. Об иммунологической памяти // Казанский медицинский журнал. — 2007. ~ Т 88, № 1.-С. 1-4.

8. Anderson J.I., Muhlestein J.B., Carlquist J., Allen A., Trehan S., Nielson C, Hall S., Brady J.,

Egger M., Home B., Lim T. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: the azithromycin in coronary artery disease: elimination of myocardial infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) study // *Circulation*. - 1999. -Vol. 99, N12. - P. 1540-1547.

9. Engelmann M.G., Nikol S. Atherosclerosis as inflammatory disease: Impact of *Chlamydia pneumoniae* and latest insights in whether or not prevention using antibiotics makes sense // *e-Journal of Cardiology Practice*. — 2003. -Vol. 2, N 7.

10. Gupta S. Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis — focus on *Chlamydia pneumoniae* [The John French Memorial Lecture] // *Atherosclerosis*. - 1999. -Vol. 143. - P. 1-6.