

*Н. Р. ПАЛЕЕВ, Ф. Н. ПАЛЕЕВ, Е. И. ОСТРОВСКИЙ,
В. И. КАРАНДАШОВ, Н. П. САНИНА, Н. Н. ХИШОВА,
О. В. МОСКАЛЕЦ, А. П. ЛИННИК, А. Н. МАКАРКОВ*

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РОЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МИОКАРДА: ТН17-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ

Терапевтическое отделение № 1 ГБУЗ МО

*«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. E-mail: natalyasanina2@yandex.ru*

В статье представлены современные сведения о патогенетической роли инфекции и иммунных механизмов в острой, подострой и хронической фазах вирусного миокардита. Обсуждается важная роль недавно идентифицированной субпопуляции лимфоцитов Th17 и интерлейкина 17 в развитии воспалительных поражений миокарда. Рассматриваются данные о протективном действии интерферона γ как ключевого медиатора Th1-ответа при остром миокардите и о роли Th17-опосредованных механизмов в трансформации острого миокардита в дилатационную кардиомиопатию. Приведены сведения о патогенетической роли Th17-лимфоцитов при вирусных миокардитах у человека.

Ключевые слова: миокардит, иммунорегуляция, интерлейкин 17, Т-хелперные клетки типа 17.

**N. R. PALEEV, P. N. PALEEV, E. I. OSTROVSKY, V. I. KARANDASHOV,
N. P. SANINA, N. N. KHISHOVA, O. V. MOSKALETS, A. P. LINNIK, A. N. MAKARKOV**

THE EVOLUTION OF UNDERSTANDING OF THE IMMUNE SYSTEM'S ROLE IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY MYOCARDIAL DISEASES: TH17-MEDIATED IMMUNE MECHANISMS

*Therapeutic branch № 1 Moscow regional research clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky,
Russia, 129110, Moscow, 61/2 Shchepkina street. E-mail: natalyasanina2@yandex.ru*

The review article discusses recent advances in our understanding of viral myocarditis such as pathogenic role of infection and immune mechanisms in acute, sub-acute and chronic phases of the disease. A newly discovered Th17 lymphocyte subset and Interleukin 17 play an important role in the development of inflammatory myocardial diseases. The protective effect of Interferon γ and Th1 immune response in acute myocarditis and the role of Th17-mediated mechanisms in progression of acute myocarditis to dilated cardiomyopathy are considered. The evidence of pathogenic role of Th17 lymphocytes in viral myocarditis in human is given.

Key words: myocarditis, immune regulation, interleukin 17, Th17 helper cells.

Воспалительные поражения миокарда представляют собой гетерогенную группу заболеваний, различающихся как этиологией (вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, протозойные инвазии и гельминтозы, действие токсинов, физических и химических факторов, аутоиммунные механизмы и реакции гиперчувствительности), так и уникальным для каждой фазы воспалительного процесса сочетанием патогенетических механизмов [3, 36].

В клинической практике врач чаще всего сталкивается с вариантами заболевания, для которых пусковым фактором и одним из ведущих механизмов патогенеза явилась вирусная инфекция: вирусные инфекционные и инфекционно-иммунные миокардиты [2, 23]. Не претендуя на исчерпывающую полноту освещения проблемы воспалительных поражений миокарда, настоящий обзор посвящен обсуждению недавно выявленных механизмов

иммунопатогенеза миокардитов, которые, несомненно, откроют путь к разработке новых диагностических и терапевтических подходов уже в ближайшем будущем.

Роль иммунных механизмов на различных фазах вирусного поражения миокарда

Полученные в экспериментальных моделях результаты, нашедшие в последующем подтверждение в клинической практике, позволили сформулировать концепцию о фазовом течении вирус-индуцированного миокардита и выявить ключевые механизмы патогенеза для каждой из фаз заболевания [36, 12].

Ключевым событием острой фазы вирусного миокардита является внедрение вирусной частицы, обладающей тропизмом к сократительному миокарду, в клетку-мишень, что приводит к повреждению или гибели кардиомиоцита. Прямое цитопатогенное действие

вируса является ведущим механизмом повреждения миокарда в острой фазе заболеваний. Кроме того, включаются неспецифические механизмы противовирусной защиты, направленные на элиминацию инфицированных кардиомиоцитов и представленные естественными киллерными (natural killer – NK) клетками и макрофагами. Макрофаги служат источниками провоспалительных цитокинов, а NK-клетки обеспечивают перфорин и гранзим-опосредованный лизис клеток сократительного миокарда. Продолжительность острой фазы вирусного миокардита составляет всего несколько дней, а выраженность клинических проявлений варьирует от бессимптомного до фульминантного течения заболевания.

Таким образом, острая фаза вирусного миокардита имеет следующие характеристики:

- высокий удельный вес цитопатогенного действия вируса в механизмах повреждения миокарда;
- участие неспецифических механизмов противовирусной защиты, реализуемых макрофагами и NK-клетками;
- реакция иммунной системы адекватна повреждающему фактору, нет признаков иммунопатологии;
- в основе гибели кардиомиоцитов лежат механизмы некроза.

В тех случаях, когда неспецифические механизмы противовирусной защиты не могут обеспечить эффективную элиминацию вирусного генома, заболевание переходит в подострую фазу, основным содержанием которой является включение специфических механизмов иммунной защиты. Вырабатывая хемокины, активированные макрофаги и другие клетки иммунной системы привлекают в очаг воспаления Т- и В-лимфоциты, которые, в свою очередь, реализуют механизмы клеточно-опосредованного цитолиза, а также обеспечивают выработку противовирусных антител. Специфические иммунные механизмы направлены как против вирусных частиц и инфицированных вирусом кардиомиоцитов, так и против антигенов собственных клеток, обладающих сходством с вирусными детерминантами либо ставших доступными для иммунной атаки после попадания во внеклеточное пространство или усиления иммуногенности вследствие изменения нативной антигенной структуры. Массивная продукция провоспалительных цитокинов активированными макрофагами и эффекторными Т-лимфоцитами запускает механизм апоптоза кардиомиоцитов, что приводит к дополнительному снижению сократимости миокарда. Специфический иммунный ответ обеспечивает максимальную противовирусную защиту, однако потенциально способен приобрести черты аутоиммунного процесса. Включение механизмов самоограничения, прежде всего за счет активации регуляторных иммунокомпетентных клеток, а также поддержания баланса субпопуляций эффекторных Т-лимфоцитов, о которых речь пойдет ниже, обеспечивает физиологическое затухание иммунных реакций после элиминации вирусного патогена [18]. Продолжительность подострой фазы вирусного миокардита составляет от нескольких недель до нескольких месяцев.

Таким образом, подострая фаза вирусного миокардита имеет следующие характеристики:

- подострый вирусный миокардит развивается в том случае, если механизмы неспецифической противовирусной защиты, в том числе реализуемые макрофагами и NK-клетками, не смогли обеспечить элиминацию вирусного генома;

- в основе лежат специфические механизмы клеточного и гуморального иммунитета;
- велик удельный вес иммунного повреждения кардиомиоцитов;
- иммунный ответ носит физиологический характер, в целом адекватен характеру нарушения антигенного гомеостаза;
- как некроз, так и механизмы апоптоза лежат в основе гибели кардиомиоцитов.

Сущностью хронической фазы вирусного миокардита является трансформация заболевания в дилатацию. В основе патологического процесса лежит персистирующее воспаление миокарда вследствие неадекватности иммунного ответа, которая выражается в неспособности иммунной системы элиминировать вирусный патоген либо в несостоятельности механизмов самоограничения иммунных процессов. Соответственно вирус может присутствовать в миокарде, поддерживая воспалительную реакцию, либо повреждение миокарда приобретает аутоиммунный характер и продолжается после элиминации вирусного патогена. Воспаление миокарда опосредовано специфическими иммунными механизмами и поддерживается в течение продолжительного времени, приводя к утрате сократительного миокарда, дилатации полостей сердца и увеличению доли соединительно-тканного компонента вследствие избыточной продукции профиброгенных цитокинов. Ведущую роль в гибели кардиомиоцитов играют механизмы апоптоза. Изменения в миокарде приобретают необратимый характер [1, 21].

Таким образом, важнейшими характеристиками хронической фазы миокардита являются следующие:

- специфические иммунные механизмы лежат в основе прогрессирующего повреждения миокарда;
- иммунный ответ носит патологический характер, что выражается в неспособности иммунной системы к элиминации вируса или в несостоятельности механизмов самоограничения иммунного ответа;
- вирусный геном может присутствовать в клетках сердца либо заболевание приобретает аутоиммунный характер. Это необходимо учитывать при выборе врачебной тактики – назначении противовирусных препаратов или иммуносупрессивной терапии [14];
- апоптоз кардиомиоцитов становится ведущим механизмом утраты сократительного миокарда;
- ремоделирование миокарда носит, как правило, необратимый характер.

Приведенная выше концепция носит общий характер. В частности, она не учитывает тропность вирусов к различным клеткам миокарда: кардиомиоцитам (энтеровирусы), эндотелию сосудов (парвовирусы, вирусы герпеса) или фибробластам, которая определяет своеобразие клинической картины заболевания, его течение и прогноз [10, 9, 25]. Тем не менее эта концепция прекрасно иллюстрирует ведущую роль иммунных механизмов при воспалительных поражениях миокарда [2, 4, 5].

Дисбаланс регуляторных и эффекторных Т-клеточных иммунных механизмов при миокардите

Центральное место в патогенетической парадигме миокардита отводится балансу основных субпопуляций хелперных Т-лимфоцитов и регуляторных Т-кле-

ток, а также продуцируемых ими цитокинов. Около 20 лет назад была показана ключевая роль провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ 6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), а также ИЛ 12, продуцируемых макрофагами и дендритными клетками и являющихся факторами дифференцировки Т-хелперных клеток (Th) 1-го типа – Th1, в патогенезе миокардита. Таким образом, миокардит стали рассматривать в рамках Th1/Th2 иммунорегуляторной парадигмы как типичный пример Th1 патологии [34].

Дальнейшие исследования, однако, показали важную роль иных иммунорегуляторных механизмов. Так, у животных, утративших способность синтезировать интерферон γ (ИФН- γ) или рецептор к этому цитокину, являющемуся специфическим маркером Th1 клеточной субпопуляции, миокардит протекал тяжелее, чем в контрольной группе. Более тяжелое течение миокардита было связано с нарушением апоптоза активированных эффекторных CD4+лимфоцитов, инфильтрирующих миокард, а также с неспособностью CD8+лимфоцитов ИФН- γ -опосредованным образом подавлять иммунные реакции (это наблюдение также косвенно указывало на супрессорную иммунорегуляторную функцию ИФН- γ при миокардите) [6, 31].

Общая характеристика Th17-опосредованных механизмов иммунорегуляции

В середине 90-х годов был описан цитокин, первоначально получивший название антигена цитотоксических Т-лимфоцитов 8 (CTLA-8), а затем ИЛ 17 [45]. Позднее ИЛ 17 был обозначен как ИЛ 17A, поскольку поиск гомологичных последовательностей генома позволил идентифицировать пять цитокинов, обладающих высокой степенью структурного сходства с ИЛ 17 – от ИЛ 17B до ИЛ 17F, и сформулировать концепцию «семейства ИЛ 17» [19, 49].

Хотя ИЛ 17 был открыт более 15 лет тому назад, лишь недавно удалось охарактеризовать клетки, являющиеся уникальными продуцентами этого цитокина. Основным источником ИЛ 17A и ИЛ 17F является субпопуляция активированных CD4+ Т-лимфоцитов, получившая название Т-хелперов типа 17, или Th17. Помимо ИЛ 17A и ИЛ 17F, Th17 клетки секретируют также другие цитокины, в частности, ИЛ 6, ИЛ 21, ИЛ 22, ИЛ26, ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, хемокины CXCL8 и CCL20 [7, 29, 41]. Ключевым транскрипционным фактором для Th17-лимфоцитов является ROR γ t; соответствующий ему ген RORC иногда упоминается в литературе как синоним транскрипционного фактора ROR γ T применительно к человеку [27, 35]. Транскрипционные факторы ROR α , STAT3, IRF4 и AP-1 также необходимы для экспансии и функциональной активности Th17-лимфоцитов, однако не являются уникальными для этой Т-клеточной субпопуляции.

CD161 – это гликопротеид человека, аналогичный мышинному рецептору NK-клеток P1, представленному на естественных киллерных клетках грызунов. CD161 экспрессирован на большинстве человеческих NK-клеток и некоторой части CD4+ и CD8+ лимфоцитов. Коэкспрессия маркеров CD4 и CD161 позволяет фенотипически охарактеризовать Th17- субпопуляцию лимфоцитов человека [11].

Th17-лимфоциты и продуцируемые ими провоспалительные цитокины участвуют в реализации защитных механизмов, направленных против вне- и внутриклеточных бактериальных патогенов, при грибковых

и вирусных инфекциях. При этом, однако, они могут способствовать развитию избыточной воспалительной реакции и деструкции тканей [16, 22, 24]. С другой стороны, Th17-цитокины являются факторами патогенеза различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, системной красной волчанки, энцефаломиелита и рассеянного склероза, астмы, склерита, увеита, воспалительных заболеваний кишечника, диабета, реакции отторжения трансплантата и др. [17, 28, 40].

Особое место, которое цитокины семейства ИЛ 17 занимают в процессах иммунорегуляции млекопитающих, объясняется, вероятно, филогенетической древностью этого защитного механизма. Ген, обладающий высокой степенью гомологии с ИЛ 17D человека (идентичность 21%), обнаружен в геноме тихоокеанской устрицы *Crassostrea Gigas*. Бактериальное инфицирование *Crassostrea Gigas* приводило к быстрому и значительному усилению транскрипции гена в гемоцитах моллюска, что указывало на его потенциальную защитную функцию [32, 33]. В геноме асцидии *Ciona Intestinalis* выявлен ген, на 27% идентичный по структуре цитоплазматическому региону рецептора ИЛ 17 млекопитающих; биологическая роль этого белка, однако, пока не установлена [38].

Роль Th17-субпопуляции Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе миокардита

Иммунизация мышей миозином закономерно приводила к развитию выраженного воспаления сердечной мышцы, проявлявшегося лимфоцитарной, макрофагальной и гранулоцитарной инфильтрацией миокарда. Мыши, у которых отсутствовала p40 субъединица гетеродимерной молекулы ИЛ 12 (p40/p35), общая с ИЛ 23 (p40/p19), оказались «защищенными» от развития миоиндуцированного миокардита, что, на первый взгляд, согласовывалось с Th1-концепцией заболевания. Однако у мышей, дефектных по p35, второй субъединице молекулы ИЛ 12, развивалось заболевание сердца, сходное с тем, что наблюдали в контрольной группе животных. Это наблюдение поставило под сомнение патогенетическую роль ИЛ 12 при миоиндуцированном миокардите и позволило предположить, что ИЛ 23 является важным звеном провоспалительного цитокинового каскада.

Учитывая то обстоятельство, что ИЛ 23 является одним из факторов дифференцировки Th17-хелперов, на следующем этапе была исследована роль ИЛ 17, основного цитокина Th17-клеток, при миоиндуцированном миокардите. Оказалось, что предварительная иммунизация мышей ИЛ 17 вызывала продукцию анти-ИЛ 17 антител и предотвращала развитие миокардита. Тем самым было показано, что ось «ИЛ 23 – ИЛ 17» является важным иммунным механизмом при воспалительных поражениях сердца [37]. Ключевая роль ИЛ 6 в индукции, но не поддержании ИЛ 17-опосредованного миоиндуцированного миокардита была показана Yamashita и соавт. Предварительное введение антител к рецептору ИЛ 6 предотвращало развитие воспаления и подавляло экспрессию ИЛ 17 и ROR γ t в миокарде, однако введение антител через 7 дней после иммунизации миозином не оказывало влияния на выраженность миокардита [43].

В недавних исследованиях была использована другая модель миокардита. Внутривентрикулярное введение мышам кардиотропного вируса Коксаки В3

вызывало заболевание, сходное с вирусным миокардитом человека. Морфологически выявлялись очаговые клеточные инфильтраты, некроз или фиброз миокарда. При этом было выявлено увеличение числа лимфоидных клеток, продуцирующих ИЛ 17. Концентрации ИЛ 17 и ИЛ 23 в сыворотке мышей и уровень мРНК ИЛ 17 и ИЛ 23 в миокарде увеличивались к 7-му дню и достигали максимальных значений к 28-му дню после заражения кардиотропным вирусом [30, 44].

Введение антител к ИЛ 17 приводило к уменьшению выраженности признаков поражения миокарда, снижению уровня ИЛ 17 в сыворотке крови, числа Th17 клеток в селезенке, мРНК ИЛ 17, ФНО- α и ИЛ 1 β , содержания ИЛ 17 и ROR γ t в миокарде, при этом угнеталась выработка аутоантител к аденин-нуклеотид-транслокатору (одна из основных «мишеней» гуморального иммунного ответа при миокардите). Напротив, было отмечено повышение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови, доли Th1 CD4+ лимфоцитов и CD8+ клеток в селезенке, а также экспрессии мРНК ИФН- γ и содержания ИФН- γ в миокарде [13, 47, 48]. Таким образом, блокада ИЛ 17-зависимых механизмов смещала иммунорегуляторный баланс в сторону превалирования Th1 процессов.

Антитела к ИЛ 17 подавляли репликацию вируса в организме животных, инфицированных Коксаки В3. Тем самым было показано свойство ИЛ 17 поддерживать репликацию кардиотропного вируса, вероятно, за счет антагонизма с Th1 CD4+ лимфоцитами и CD8+ клетками, которые являются продуцентами ИФН- γ , обладающего противовирусной активностью [48, 42].

Таким образом, представления о ведущей роли Th1-опосредованных иммунорегуляторных механизмов в патогенезе острого миокардита были дополнены сведениями о важной роли Th17 клеток в воспалительном поражении миокарда. Последующие исследования были посвящены изучению Th17-опосредованных иммунорегуляторных механизмов на разных стадиях патологического процесса. В клинической практике в около 1/3 случаев острого миокардита наблюдается прогрессирование заболевания с развитием дилатации, характеризующейся прогрессирующим нарастанием симптомов хронической сердечной недостаточности [20].

В исследованиях Baldeviano и соавт. было показано, что введение мышам иммуногенного пептидного фрагмента миокарда приводило к формированию клинической картины миокардита [8]. Доля Th17 CD4+ лимфоцитов достигала 13% от общего числа Т-хелперных клеток, инфильтрирующих миокард, Th1-лимфоциты составляли 8%, при этом Th17-клетки помимо ИЛ 17A секретируют также ФНО- α и ИЛ 6, то есть имели высокопатогенный фенотип. Таким образом, как Th1-, так и Th17-механизмы участвовали в формировании острой воспалительной реакции в миокарде.

Последующее наблюдение за иммунизированными животными позволило выявить формирование у них хронического заболевания сердца, проявлявшегося увеличением конечного систолического и конечного диастолического диаметров левого желудочка и уменьшением показателей фракции укорочения и фракции выброса левого желудочка. Напротив, животные, дефектные по гену ИЛ 17A, оказались полностью «защищены» от дилатации желудочков, показатели центральной гемодинамики у них не отличались от контрольной группы неиммунизированных животных. Признаки фиброза миокарда у ИЛ 17A дефицитных животных также были значительно менее выражены [8]. Эти данные хорошо

согласуются с результатами исследований Han и соавт., показавших, что число Th1 клеток и концентрация ИФН- γ в сыворотке крови повышались уже через неделю после иммунизации крыс Lewis миозином, достигая максимума к 4-й неделе и затем снижаясь. Напротив, число Th17-лимфоцитов и концентрация ИЛ 17 росли начиная со 2 – 4-й недели и оставались высокими до 6–8-й недели эксперимента [15]. Таким образом, была показана ключевая роль Th17-опосредованных механизмов в прогрессировании острого миокардита с формированием дилатации [8, 15, 39].

Единичные работы посвящены изучению роли Th17-опосредованных механизмов в иммунопатогенезе острого миокардита и дилатационной кардиомиопатии человека. Значительное увеличение числа Th1-7 и Th1-лимфоцитов периферической крови, усиление экспрессии транскрипционного фактора ROR γ t в мононуклеарных клетках периферической крови и повышение сывороточных уровней ИЛ 17 и ИФН- γ были обнаружены у больных острым вирусным миокардитом по сравнению с контрольной группой здоровых доноров [46]. Были отмечены усиление экспрессии мРНК ИЛ 17 и увеличение продукции ИЛ 17 стимулированными *in vitro* лимфоцитами больных дилатационной кардиомиопатией [26].

Несмотря на сравнительно небольшое число исследований и зачастую противоречивость получаемых результатов, представленные в литературе сведения указывают на несомненное участие Th17-хелперных клеток и ИЛ 17 в иммунопатогенезе воспалительных поражений миокарда. Значительный интерес представляют данные о протективном действии ИФН- γ как медиатора Th1-ответа при остром миокардите и о роли Th17-опосредованных механизмов в трансформации острого миокардита в дилатацию. Практически все доступные публикации посвящены работам, выполненным на грызунах, что делает особенно ценными сведения, получаемые при изучении миокардита у человека. Важным направлением дальнейших исследований станет поиск путей фармакологической модуляции Th17-зависимых иммунопатологических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров А. И., Салмаси Ж. М., Санина Н. П. Апоптоз и сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 4 (6). – С. 312–314.
2. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Иммунопатология миокардитов // Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 46–55.
3. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 77 (3). – С. 5–9.
4. Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н., Санина Н. П. Миокардиты // Альманах клинической медицины. – 2004. – № 7. – С. 118–126.
5. Шогенов З. С., Ахмедилова К. А., Кекенадзе Н. Н. и соавт. Аутоиммунный миокардит: субпопуляционная архитектура периферической крови у больных в зависимости от особенностей клинического течения // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 5. – С. 10–15.
6. Afanasyeva M., Georgakopoulos D., Belardi D. F. et al. Impaired up-regulation of CD25 on CD4+ T cells in IFN- γ knockout mice is associated with progression of myocarditis to heart failure // PNAS. – 2005. – № 102. – P. 180–185.
7. Annunziato F., Cosmi L., Romagnani S. Human and murine Th17 // Curr Opin HIV AIDS. – 2010. – № 5 (2). – P. 114–119.
8. Baldeviano G. C., Barin J. G., Talor M. V. et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy // Circ. res. – 2010. – № 106. – P. 1646–1655.

9. Bultmann B. D., Klingel K., Sotlar K. et al. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease // *Hum. pathol.* – 2003. – № 34. – P. 92–95.
10. Chow L. H., Beisel K. W., McManus B. M. Enteroviral infection of mice with severe combined immunodeficiency. Evidence for direct viral pathogenesis of myocardial injury // *Lab. invest.* – 1992. – № 66. – P. 24–31.
11. Cosmi L., De Palma R., Santarlasci V. et al. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor // *J. exp. med.* – 2008. – № 205 (8). – P. 1903–1916.
12. Dennert R., Crijns H. J., Heymans S. Acute viral myocarditis // *Eur. heart. j.* – 2008. – № 29 (17). – P. 2073–2082.
13. Fan Y., Weifeng W., Yuluan Y. et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of coxsackievirus b3-induced viral myocarditis reduces myocardium inflammation // *Virol. j.* – 2011. – № 8. – P. 17.
14. Frustaci A., Russo M. A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study // *Eur. heart. j.* – 2009. – № 30 (16). – P. 1995–2002.
15. Han L. N., Li T. L., Zhang Y. J. et al. Immune state of Th1, Th2 and Th17 subpopulation in experimental autoimmune myocarditis // *Sichuan Da XueXueBao Yi Xue Ban.* – 2011. – № 42 (6). – P. 751–756.
16. Hanna S., Etzioni A. New host defense mechanisms against *Candida* species clarify the basis of clinical phenotypes // *J. allergy. clinImmunol.* – 2011. – № 127 (6). – P. 1433–1437.
17. Hu Y., Shen F., Crellin N. K., Ouyang W. The IL-17 pathway as a major therapeutic target in autoimmune diseases // *Ann NY AcadSci.* – 2011. – № 1217. – P. 60–76.
18. Huber S. A., Feldman A. M., Sartini D. Coxsackievirus B3 induces T regulatory cells, which inhibit cardiomyopathy in tumor necrosis factor-alpha transgenic mice // *Circ. res.* – 2006. – № 99 (10). – P. 1109–1116.
19. Iwakura Y., Ishigame H., Saijo S., Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members // *Immunity.* – 2011. – № 34 (2). – P. 149–162.
20. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future // *Circulation.* – 1999. – № 99 (8). – P. 1091–1100.
21. Kawano H., Okada R., Kawano Y. et al. Apoptosis in acute and chronic myocarditis // *Jpn. heart. j.* – 1994. – № 35 (6). – P. 745–750.
22. Khader S. A., Gopal R. IL-17 in protective immunity to intracellular pathogens // *Virulence.* – 2010. – № 1 (5). – P. 423–427.
23. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. et al. Update on myocarditis // *J. am. col. cardiol.* – 2012. – № 59 (9). – P. 779–792.
24. Kolls J. K., Khader S. A. The role of Th17 cytokines in primary mucosal immunity // *Cytokine growth factor rev.* – 2010. – № 21 (6). – P. 443–448.
25. Krueger G. R. F., Rojo J., Buja L. M. et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) is a possible cardiac pathogen: an immunohistological and ultrastructural study // *Hosp. gen.* – 2008. – № 71. – P. 187–191.
26. Lin S., Huang Y. L., Wu W. F. et al. Role of interleukin 17 in viral myocarditis and dilated cardiomyopathy // *J. south. med. univ.* – 2009. – № 29 (10). – P. 1994–1999.
27. Maddur M. S., Miossec P., Kaveri S. V., Bayry J. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies // *Am. j. pathol.* – 2012. – № 181 (1). – P. 8–18.
28. Mai J., Wang H., Yang X-F. Th 17 cells interplay with Foxp3+ Tregs in regulation of inflammation and autoimmunity // *Front biosci.* – 2010. – № 15. – P. 986–1006.
29. Marwaha A. K., Leung N. J., McMurphy A. N., Levings M. K. TH17 cells in autoimmunity and immunodeficiency: protective or pathogenic? // *FrontImmunol.* – 2012. – № 3. – P. 129.
30. Qing K., Weifeng W., Fan Y. et al. Distinct different expression of Th17 and Th9 cells in coxsackie virus B3-induced mice viral myocarditis // *Virol. j.* – 2011. – № 8. – P. 267.
31. Rangachari M., Mauermann N., Marty R. R. et al. T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17 // *JEM.* – 2006. – № 203 (8). – P. 2009–2019.
32. Roberts S., Goetz G., White S., Goetz F. Analysis of genes isolated from plated hemocytes of the Pacific oyster, *Crassostrea gigas* // *Mar. Biotechnol. (NY).* – 2009. – № 11 (1). – P. 24–44.
33. Roberts S., Gueguen Y., de Lorgeil J., Goetz F. Rapid accumulation of an interleukin 17 homolog transcript in crassostreagigashemocytes following bacterial exposure // *Dev. complImmunol.* – 2008. – № 32 (9). – P. 1099–1104.
34. Rose N. R. Critical cytokine pathways to cardiac inflammation // *J. interferon. cytokine. res.* – 2011. – № 31 (10). – P. 705–710.
35. Ruan Q., Kameswaran V., Zhang Y. et al. The Th17 immune response is controlled by the Rel-ROR γ -ROR γ T transcriptional axis // *J. exp. med.* – 2011. – № 208 (11). – P. 2321–2333.
36. Schultz J. C., Hilliard A. A., Cooper L. T. Jr., Rihal C. S. Diagnosis and treatment of viral myocarditis // *Mayo clin. proc.* – 2009. – № 84 (11). – P. 1001–1009.
37. Sonderegger I., Roehn T. A., Kurrer M. O. et al. Neutralization of IL-17 by active vaccination inhibits IL-23-dependent autoimmune myocarditis // *Eur. j. immunol.* – 2006. – № 36. – P. 2849–2856.
38. Terajima D., Yamada S., Uchino R. et al. Identification and sequence of seventy-nine new transcripts expressed in hemocytes of cionaintestinalis, three of which may be involved in characteristic cell-cell communication // *DNA res.* – 2003. – № 10 (5). – P. 203–212.
39. Valaperti A., Marty R. R., Kania G. et al. CD11b+ monocytes abrogate Th17 CD4+ T cell-mediated experimental autoimmune myocarditis // *J. immunol.* – 2008. – № 180. – P. 2686–2695.
40. Waite J. C., Skokos D. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases // *Int. j. inflam.* – 2012. – 2012.
41. Wilson N. J., Boniface K., Chan J. R. et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells // *Nat. immunol.* – 2007. – № 8 (9). – P. 950–957.
42. Xie Y., Chen R., Zhang X. et al. Blockade of interleukin-17A protects against coxsackievirus B3-induced myocarditis by increasing COX-2/PGE2 production in the heart // *FEMS immunol. med. microbiol.* – 2012. – № 64 (3). – P. 343–351.
43. Yamashita T., Iwakura T., Matsui K. et al. IL-6-mediated Th17 differentiation through ROR γ t is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis // *Cardiovasc res.* – 2011. – № 91 (4). – P. 640–648.
44. Yang F., Wu W. F., Yan Y. L. et al. Expression of IL-23/Th17 pathway in a murine model of Coxsackie virus B3-induced viral myocarditis // *Virol. j.* – 2011. – № 8. – P. 301.
45. Yao Z., Painter S. L., Fanslow W. C. et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells // *J. immunol.* – 1995. – № 155 (12). – P. 5483–5486.
46. Yuan J., Cao A.-L., Yu M. et al. Th17 cells facilitate the humoral immune response in patients with acute viral myocarditis // *J. clinImmunol.* – 2010. – № 30. – P. 226–234.
47. Yuan J., Yu M., Lin Q. W. et al. Th17 Cells Contribute to Viral Replication in Coxsackievirus B3-Induced Acute Viral Myocarditis // *J. immunol.* – 2010. – № 185. – P. 4004–4010.
48. Yuan J., Yu M., Lin Q. W. et al. Neutralization of IL-17 inhibits the production of anti-ANT autoantibodies in CVB3-induced acute viral myocarditis // *IntImmunopharmacol.* – 2010. – № 10 (3). – P. 272–276.
49. Zhang X., Angkasekwinai P., Dong C., Tang H. Structure and function of interleukin-17 family cytokines // *Protein. cel.* – 2011. – № 2 (1). – P. 26–40.