

Вирусно-иммунная гипотеза развития дилатации сердца

М.А. КОЖЕВНИКОВ¹, В.М. ШИПУЛИН², И.В. СУХОДОЛО³

¹НПО «Вирион», филиал НПО «Микроген» Минздрава России, Томск, Россия; ²ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия; ³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Аннотация

Представлены современные сведения о патогенетической роли вирусной инфекции и иммунных механизмов в развитии дилатации сердца на клеточном, ультраструктурном и молекулярном уровнях. Особое внимание уделяется обсуждению возможной роли герпесвирусной инфекции в механизмах повреждения кардиомиоцитов при непосредственном влиянии вирусной инфекции или опосредованном действии через иммуновоспалительные реакции. Рассматриваются данные о протективном и повреждающем действии ряда цитокинов в иммунопатогенезе вирусного миокардита.

Ключевые слова: дилатация сердца, кардиомиоцит, вирус герпеса, миокардит.

The virus-immune hypothesis for cardiac dilatation

M.L. KOZHEVNIKOV¹, V.M. SHIPULIN², I.V. SUKHODOLO³

¹Virion Research-and-Production Association, Branch, Microgen Research-and-Production Association, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ²Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia

The paper gives an update on the pathogenetic role of viral infection and immune mechanisms in the development of cardiac dilatation at the cellular, ultrastructural, and molecular levels. Particular attention is given to the discussion of the possible role of herpesvirus infection in the mechanisms of cardiomyocyte damage with the direct or indirect impact of viral infection through immunoinflammatory responses. Data on the protective and damaging action of a number of cytokines in the immunopathogenesis of viral myocarditis are considered.

Keywords: cardiac dilatation, cardiomyocyte, herpesvirus, myocarditis.

ВПГ — вирус простого герпеса
ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр
ГМКС — гладкие мышечные клетки сосудов
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
ИЛ — интерлейкин
ИНФ — интерферон

КМП — кардиомиопатия
КМЦ — кардиомиоцит
ЛЖ — левый желудочек
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ММР — матриксная металлопротеиназа
Th-17 — Т-хелперы 17-го типа

В настоящее время в отношении этиопатогенеза кардиомиопатий (КМП) уточняются многие факты, лежащие в основе действующих классификаций [1, 2]. Но, не смотря на успех в молекулярно-генетических исследованиях этиологии КМП, с определением ее генетических форм, причины развития многих КМП по-прежнему остаются неясными.

Среди известных причин, вызывающих или способствующих развитию КМП, некоторые можно отнести к общим как для первичных КМП (смешанные — дилатационная — ДКМП, приобретенные — воспалительная КМП), так и для вторичных КМП при ишемической болезни сердца (ИБС) и приобретенных пороках сердца. В качестве таких причин выступают инфекционные (особенно вирусные), аутоиммунные и воспалительные [1, 3—7].

Зачастую при установлении диагноза КМП сложно определить истинную ее первопричину, а при вторичных ее формах, когда на этиопатогенез оказывает существенное влияние основное заболевание, это становится практически невозможным. Расширение полостей сердца со снижением сократительной

функции миокарда — один из наиболее частых синдромов у больных ИБС и с клапанной патологией с перегрузкой левого желудочка (ЛЖ) [8—10]. Причины данного состояния даже при наличии таких факторов, как ишемия, артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца с их известной картиной патогенеза, во многом неясны. Возможно, в развитии вторичных КМП заложены те же причины, что и при ДКМП негенетической природы.

Современные представления о причинах развития дилатации камер сердца и сократительной дисфункции миокарда у больных с ДКМП все чаще стали рассматриваться с позиции вирусной цитопатологии и иммуновоспалительных реакций, что сформировало вирусно-иммунную гипотезу [6, 11]. Изучение механизмов повреждения кардиомиоцитов (КМЦ) при непосредственном влиянии вирусных инфекций или же опосредованном их действии через иммунные, воспалительные реакции породило надежду на раскрытие сущности патогенеза многих из КМП.

Среди множества вирусов, таких как аденовирусы, энтеровирусы, парвовирус В19, вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), вирус герпеса 6А типа, вирус герпеса 6В типа и др., которые удается

Сведения об авторах:

Шипулин Владимир Митрофанович — д.м.н., проф., засл. деят. науки РФ, рук. отд-ния сердечно-сосудистой хирургии

Суходоло Ирина Владимировна — д.м.н., проф., зав. каф. морфологии и общей патологии

Контактная информация:

Кожевников Михаил Леонидович — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики; e-mail: kozhevnikovml@mail.ru

обнаружить в эндомикардиальных биоптатах при сердечной недостаточности [12—19] остается неясным, какой из вирусов оказывает большее цитопатическое действие на КМЦ. Мало работ посвящено выявлению вирусной инфекции внутри КМЦ на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Так, в работе U. Kühn и соавт. [19] приводится описание вирусных частиц в КМЦ на ультраструктурном уровне и принимается автором за вирусы герпеса 6А и В типов. При этом внутриклеточные повреждения КМЦ не оцениваются, признаки вирусной инфекции в КМЦ также определены иммуногистохимически и подтверждены результатами молекулярно-генетических исследований миокарда. По данным автора, вирусы герпеса 6А и В типов выявляются методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах эндомикарда у 16,5% больных с сердечной недостаточностью с клиническими признаками миокардита, идиопатической ДКМП, причем в 98,2% случаев из них определяется 6В тип и в 1,8% — 6А тип. Методом иммуногистохимии выявлены антигены гликопротеина 60/110 для вирусов герпеса 6А/В типов и структурного белка p101 вируса герпеса 6В типа. При этом автор уточняет, что в КМЦ обнаружен только антиген вируса герпеса 6А типа, а в интерстициальных клетках и эндотелиоцитах — 6В типа. Более того, по эндомикардиальным биоптатам у 1,1% больных установлены признаки интеграции вирусов герпеса 6А и В типа в хромосомы клеток миокарда, что обеспечивало его латентное состояние, в 37% случаев отмечалась хромосомная интеграция у вируса герпеса 6А типа, предполагается, что он ассоциирован с высоким риском развития миокардита [19].

Полученные в работе U. Kühn и соавт. [19] данные представляются весьма интригующими с точки зрения скрытой инфекции, способной передаваться по наследству и оказывать повреждающее действие на КМЦ. Известно, что только вирусы герпеса 6А и В типов способны интегрироваться в геном клетки хозяина, остальные представители семейства вирусов герпеса обычно поддерживают свои геномы как внехромосомные круговые эписомы в ядрах инфицированных клеток [20]. Тем не менее следует отметить, что процент обнаружения данного вируса остается низким, возможно, его следует рассматривать как коинфекцию, способную усилить повреждающее действие на миокард или может быть это связано с трудностями его определения. В работе U. Kühn и соавт. [19] указывается, что чаще всего вирусы герпеса 6А и В типов сочетались с парвовирусом В19, который по данным S. Greulich и соавт. [17], исходя из вирусной нагрузки миокарда, не является предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ДКМП. В работах С. Chimenti и соавт. [14] при попытках определить ВЭБ в КМЦ, выделенных лазерной микродиссекцией, лишь у 6,3% больных с воспалительной КМП с дилатацией и систолической дисфункцией ЛЖ выявлен данный вирус. Известны также сообщения Л.Б. Митрофановой и соавт. [13] о присутствии энтеровирусов в КМЦ правого предсердия и ЛЖ во всех случаях с фибрилляцией предсердий и без нее, при ревматических пороках сердца и при ИБС, что, по мнению авторов, свидетельствует о персистенции этих вирусов в миокарде. Вирус Коксаки В3 считают основной причиной миокардита [21]. Парвовирус В19 определялся в КМЦ почти с такой же частотой, что и энтеровирусы. При этом антигены к гликопротеинам оболочки ВПГ 1-го типа и цитомегаловируса в КМЦ методом иммуногистохимии не выявлены [13]. В то же время при гибридизации *in situ* цитомегаловирус все же определялся в КМЦ у больных с ДКМП [22]. Очевидно, что продуктивная герпесвирусная инфекция в КМЦ отсутствует, но латентная ее форма рассматривалась только в работе U. Kühn и соавт. [19] для вируса герпеса 6А и 6В типов; других сообщений о латентном состоянии вирусов герпеса в КМЦ мы не встречали.

На основании данных литературы по-новому представляется роль апоптоза КМЦ в механизмах развития ремоделирования миокарда при вирусной инфекции. Апоптоз КМЦ у человека, индуцированный вирусами, до конца не изучен, но хорошо охарактеризован в культивируемых клетках и у мышей. Известно, что он является защитным механизмом, направленным на элиминацию инфицированных клеток и ограничение распространения вируса в соседние КМЦ [23—25]. Однако также показано, что при инфицировании КМЦ вирусом Коксаки В3 целостность сарколеммы является одним из важнейших факторов, который

предотвращает распространение вируса за пределы инфицированной клетки, и в случае разрушения сарколемного барьера при активации апоптоза возникает угроза заражения других клеток. В отличие от делящихся клеток КМЦ способны запускать антиапоптотические механизмы не только для собственного выживания, но и для сдерживания распространения вируса, который, напротив, может попытаться активировать проапоптотические механизмы на поздней стадии своей репликации, чтобы распространить инфекцию в миокарде. Так, между КМЦ и вирусом Коксаки В3 могут формироваться симбиотические отношения на основе баланса про- и антиапоптотических механизмов сдерживания вирусной инфекции, что приводит к хроническому ее течению, а при срыве этих механизмов — к гибели КМЦ и развитию ДКМП [24]. Исследования показали, что ВПГ эволюционировал свою стратегию противодействия активации каспаз и апоптоза посредством вирусных антиапоптотических белков gD, gI, Us3, регуляторных белков ICP4, ICP24 и ICP27, а также LAT (от англ. Latency-associated transcript) и большой субъединицы рибонуклеотидредуктазы (R1). Все больше стало появляться доказательств, что R1 ВПГ регулирует процесс гибели клетки путем некроза через RHM-зависимую инактивацию или активацию рецептора RIP3 [25, 26]. Установлено, что в покоящихся фибробластах человека цитомегаловирус может регулировать митохондриальный апоптоз на уровне транскрипции гена *bcl-2*, двунаправлено, оказывая как антиапоптотическое, так и проапоптотическое действие [27]. По-видимому, возможность вирусов регулировать механизмы гибели клеток создает им благоприятные условия для длительной персистенции в миокарде.

По данным литературы, в механизмах развития дилатации сердца и снижении сократительной способности миокарда играет роль процесс аутофагии в КМЦ [28] и влияние на нее вирусной инфекции [21, 29]. Известно, что ВПГ 1-го типа, цитомегаловирус, вирус Коксаки В3 и другие вирусы могут не только инициировать аутофагию в КМЦ и других клетках в экспериментальных исследованиях, но и подавлять ее путем ингибирования созревания аутофагосом через прямое взаимодействие вирусных белков с аутофагосомальными белками, таким образом блокируя один из защитных противовирусных механизмов клетки [21]. Однако не всем вирусам выгодно подавлять аутофагию. Вирус Коксаки В3 может использовать механизмы образования аутофагосом для собственной репликации в клетке, диаметр таких индуцированных вирусом аутофагосом составляет 200—400 нм, что отличает их от классических аутофагосом размером 800 нм и более крупных ее вариантов при макроаутофагии; в остальном вакуоли имеют схожую характеристику: наличие двойной мембраны, цитоплазматической локализации, коэкспрессии белка LC3 (главного маркера образования аутофагосом) и лизосомального мембранного белка LAMP-1, накопление липидсвязанной формы LC3-II, маркирующей мембраны аутофагосом [23].

По результатам электронно-микроскопического исследования, миокарда ушка правого предсердия у больных с приобретенными пороками сердца с перегрузкой ЛЖ в КМЦ обнаружены множественные вакуоли диаметров от 1 до 3,4 мкм, которые различались по содержанию, формировались из скоплений гранул гликогена, крошковидной зернистости, мембранных структур, ассоциировались (у 6 человек, 100%) с систолической дисфункцией [30]. Эту зернистость вполне возможно было бы принять за продукт протеолиза компонентов клетки, подвергшихся естественному аутофагоцитозу [21, 29]. Вместе с тем с позиций вирусной цитопатологии такая зернистость в КМЦ [30] может иметь и другое происхождение [31]. Установлено, что при abortивном типе герпесвирусной инфекции, при котором вирус пытается себя воспроизвести, но репликации не происходит, в цитоплазме инфицированных клеток могут накапливаться α -белки, и происходит это может двумя путями. Во-первых, при существовании вируса в латентном состоянии, благодаря LAT-транскрипту, РНК которого транскрибируется с одного из регионов вирусного генома (эписомы), и при этом могут выявляться не только транскрипты сверхранних α -генов (ICP4), но и ранних β -генов (ICP8, ген тимидинкиназы) [32]. Во-вторых, при мутациях по α -, β -, γ -генам; в этом случае инфекция может быть как abortивной, так и частично продуктивной [31].

Возможно, в нашем исследовании [30] скопления зернистого содержимого около ядра и под сарколеммой КМЦ представляют собой наиболее ранние α -белки вируса герпеса, при abortивном типе герпесвирусной инфекции, что могло бы объяснить отрицательные результаты по ее обнаружению и помочь в поиске других подходов в диагностике данной инфекции или же обнаруженная зернистость является модифицированным белком внутриклеточных компонентов, подвергшихся аутофагоцитозу. Известно, что в нейронах нейротропные α -герпесвирусы (ВПГ 1-го и 2-го типов) могут длительное время находиться в латентном состоянии, а при реактивации существенно не нарушать функции клетки [33]. Не исключено, что КМЦ имеют схожесть с нейронами по чувствительности к ВПГ и при рассмотрении вопросов возможного их инфицирования вирусной ДНК следовало бы учитывать подобные нейронам механизмы взаимодействия вируса и клетки.

Наличие вирусной инфекции в КМЦ, фибробластах, эндотелиоцитах, гладких мышечных клетках сосудов (ГМКС) неотъемлемо связано с ответной реакцией иммунной системы, направленной на элиминацию вируса, что тесно сопряжено с развитием повреждающего действия аутоиммунной и воспалительной реакций. По данным литературы, у больных с дилатацией ЛЖ со снижением его сократимости вследствие ишемии или длительной артериальной гипертензии, клапанных пороков сердца доминирует вирусно-иммунный миокардит, при котором отмечается высокий титр антикардиальных антител: антиядерный фактор, антитела к антигенам эндотелия, КМЦ, ГМКС, волокнам проводящей системы сердца и наличие признаков миокардита [34, 35]. При этом, по данным ПЦР миокардиальных биоптатов, чаще определялся парвовирус В19 (у 9 человек, или 38%) и вирус герпеса 6-го типа (у 4 человек, или 17%), вероятно А и В типы, не уточняется, также определялись ВЭБ у 3 (13%), цитомегаловирус у 2 (8%) [34] и ВПГ 1-го и 2-го типов у 5 (12,9%) в составе микстинфекции [35].

Известно, что миокардит может развиваться на разных стадиях инфекционного процесса, протекать бессимптомно и на момент морфологической верификации признаков миокардита вирус может элиминироваться из миокарда [36] или в случае герпесвирусной инфекции переходить в латентное состояние и не определяться, поэтому доказать вирусную этиологию миокардита сложно и такие случаи относятся к идиопатическим. Считается, что идиопатический миокардит соответствует иммунному миокардиту, индуцированному вирусами [35]. При этом в крови определяются антикардиальные антитела в отсутствие вирусного генома.

В экспериментальных исследованиях у мышей показано, что острый миокардит, вызванный вирусом Коксаки В3, тесно связан с развитием фиброзных изменений в миокарде, и при снижении вирусной нагрузки отмечается уменьшение воспаления и фиброза по следующим маркерам: миелопероксидаза, перфорин, интерферон (ИНФ) γ , интерлейкин (ИЛ) 17 и TGF- β -зависимый Smad3 и матриксная металлопротеиназа (ММП) 2-го типа [37]. При такой же модели вирусного миокардита выявлено, что регуляторные Т-клетки посредством синтеза главным образом ИЛ-10 уменьшают фиброз в миокарде, что оценивалось по таким маркерам, как коллаген I типа, ММП-1, ММП-3 и TIMP-1. Авторами отводится защитная роль ИЛ-10 при фиброзе, индуцированном вирусом Коксаки В3 [38]. По данным А. Ghosh и соавт. [39], ИНФ- γ , ИЛ-10 и эпигенетические факторы, такие как микроРНК, также играют ключевую роль в регуляции воспаления и синтеза основных матриксных белков коллагена в различных органах. Показано, что CD4+ Т-хелперы 2-го типа посредством синтеза ИЛ-4 приводят к развитию фиброза в миокарде [40]. Напротив, среди цитокинов В-лимфоцитов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, TNF- α и TGF- β) только секреция TNF- α связана с развитием фиброза в миокарде больных с ДКМП при вирусном миокардите [41].

Авторы указывают на ключевую роль Т-хелперов 17-го типа (Th-17), субпопуляции активированных Т-лимфоцитов CD4+ в

иммунопатогенезе миокардита у мышей [42]. Оказалось, что ИЛ-17 — основной цитокин Th-17-лимфоцитов, участвуя в реализации защитных механизмов, направленных против вне- и внутриклеточных бактериальных и вирусных патогенов, может способствовать развитию избыточной воспалительной реакции и деструкции тканей миокарда. Между парвовирусом В19 и Th-17 существует тесная связь в развитии вирусно-иммунного миокардита в патогенезе ДКМП у больных с системной красной волчанкой [43]. Кроме того, установлено, что при высоких титрах антимиокардиальных антител отмечается высокая экспрессия рецепторов к ИЛ-17 на В-лимфоцитах у больных с острым вирусным миокардитом и ДКМП. Это указывает на важную роль Th-17 в опосредованном развитии гуморального ответа [44].

В экспериментальных работах на животных также показано, что более тяжелое течение миокардита связано с нарушением апоптоза активированных эффекторных лимфоцитов CD4+, инфильтрирующих миокард, а также с неспособностью лимфоцитов CD8+ подавлять иммунные реакции при утрате способности к синтезу ИНФ- γ или рецептора к этому цитокину [42].

Известно, что цитотоксические лимфоциты CD8+, осуществляя клиренс вирусных частиц, непосредственно участвуют в повреждении миокарда [32, 45]. Однако известна также способность лимфоцитов CD8+ контролировать латентную инфекцию вируса герпеса и сдерживать ее реактивацию, не разрушая клетки [33]. Одним из факторов противовирусной устойчивости нейронов является ИНФ- γ , синтезируемый преимущественно Т-клетками CD8+. Этот цитокин может производиться Т-хелперами 1-го типа и натуральными киллерами CD16—CD56+ [32, 45]. Предполагается, что ИНФ- γ может подавлять реактивацию вируса герпеса на стадиях до включения генов γ -2, экспрессия которых необходима для начала синтеза вирусной ДНК. Таким образом, подавляя активность вируса, Т-клетки CD8+ не проявляют свою потенциальную цитотоксическую активность по отношению к нейронам, поэтому им отводится главная роль в механизмах сдерживания реактивации герпесвирусной инфекции [45]. Возможно, наличие лимфоцитов CD8+ в тканях миокарда при воспалении связано не только с их цитотоксической активностью по отношению к инфицированным клеткам, но и с обеспечением сдерживания вируса герпеса в латентном состоянии посредством ИНФ- γ , что особенно важно в тех случаях, когда вирус является слабым индуктором ИНФ- α и ИНФ- β . Не исключено, что именно дефицит ИНФ в условиях иммуносупрессии при вирусной инфекции в миокарде способствует развитию инфильтрации миокарда лимфоцитами.

На экспериментальных моделях хронического аутоиммунного миокардита, вызванного цитомегаловирусной инфекцией у мышей, показано, что применение ИНФ- β снижало количество цитотоксических лимфоцитов CD8+ в миокарде и купировало развитие заболевания. Авторы также заметили, что на начальных этапах воспаления наличие лимфоцитов CD8+ важно для реализации противовирусной активности, при хроническом же процессе, напротив, накопление лимфоцитарного инфильтрата в миокарде приводит к прогрессированию заболевания [46].

Таким образом, представления о возможной роли кардиотропных вирусов в развитии дилатации сердца систолической дисфункцией ЛЖ тесно связаны с иммуновоспалительными реакциями в миокарде больных. При этом знания о механизмах межклеточных взаимодействий иммунокомпетентных клеток с КМЦ в присутствии вирусного агента и ключевых участников цитокинового ряда, несомненно, помогут в раскрытии сущности патогенеза многих КМП, проявляющихся дилатацией камер сердца и снижением сократимости ЛЖ. По мнению Р. Libby [47], необходимо искать наиболее важное звено в механизмах воспаления для того, чтобы точно воздействовать на проблему.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-1816. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
- Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360:1526-1538. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800028>
- Tatrai E, Bedi K, Kovalszky I, Hartvanszky I, Laszik A, Acsady G, Sotonyi P, Hubay M. No mutation but high mRNA expression of Coxsackie-Adenovirus Receptor was observed in both dilated and ischemic cardiomyopathy. *Forensic Science International*. 2011; 212(1-3):47-50. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.05.010>
- Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st Century. *Cardiology*. 2013;126:139-152. <https://doi.org/10.1159/00035422>
- Kawai C, Matsumori A. Dilated cardiomyopathy update: infectious-immune theory revisited. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):703-714. <https://doi.org/10.1007/s10741-013-9401-z>
- Massilamany C, Huber SA, Cunningham MW, Reddy J. Relevance of molecular mimicry in the mediation of infectious myocarditis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(2):165-171. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9519-3>
- Carabello BA. Ischemic Mitral Regurgitation and Ventricular Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):384-385. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.009>
- Chang S-A, Chang H-J, Sang IC, Chun EJ, Yoon YE, Kim H-K, Kim Y-J, Choi D-J, Sohn D-W, Helm RH, Lardo AC. Usefulness of Left Ventricular Dyssynchrony After Acute Myocardial Infarction, Assessed by a Tagging Magnetic Resonance Image Derived Metric, as a Determinant of Ventricular Remodeling. *Am J Cardiol*. 2009;104(1):19-23. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.02.042>
- Gaasch WH, Meyer TE. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation*. 2008;118(22):2298-2303. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.755942>
- Caforio AL, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):715-732. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9364-5>
- Литасова Е.Е., Чернявский А.М., Мироненко С.П., Суслопаров М.А., Пак И.А., Слайковская Л.Е. Системный подход к оценке факторов риска у больных с сердечно-сосудистой патологией. Глава 3. Инфицированность ангиокардиальных структур в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. ГП «Новосибирский полиграфкомбинат». Новосибирск 2002; 128-147. [Litasova EE, Chernyavsky AM, Mironenko SP, Suslopárov MA, Pak IA, Slaykovskaya LE. System approach to an assessment of risk factors at patients with cardiovascular pathology. Chapter 3. Contamination the angiocardiac of structures in pathogenesis of atherosclerosis and coronary heart disease. GP «Novosibirsk Poligrafkombinat». Novosibirsk. 2002;128-147. (In Russ.)].
- Митрофанова Л.Б., Кудайбергенова А.Г., Антонова И.В. Фибрилляция предсердий, амилоидоз, миокардит и вирусная инфекция. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(2):203-208. [Mitrofanova LB, Kundaybergenova AG, Antonova IV. Fibrillation of auricles, amyloidosis, myocarditis and viral infection. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009;15(2):203-208. (In Russ.)].
- Chimenti C, Andrea R, Maurizio P, Fiorella C, Romina V, Gaetano T, Matteo A R, Attilio M, Andrea F. Intramyocyte detection of Epstein-Barr virus genome by laser capture microdissection. *Circulation*. 2004;110:3534-3539. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148823.08092.0E>
- Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *European Heart J*. 2008;29:2073-2082. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn296>
- Mangini S, Higuchi ML, Reis MM, Ikegami R, Kawakami J, Palomino S, Pomerantzeff PM, Fiorelli AI, Bacal F, Bocchi EA. Infectious agents in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy: idiopathic, chagasic, ischemic and other etiologies. *Eur Heart J*. 2013;34(1):2823.
- Greulich S, Schumm J, Perne A, Gruen S, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Mahrholdt H. Predictors of outcome in patients with Parvovirus B19 positive endomyocardial biopsy. *Eur Heart J*. 2013;34(1):3508.
- Gkouziouta A, Karavolias G, Xatzianastasiou S, Cokkinos PH, Katsianis A, Fekos J, Kourkovei P, Degiannis J, Saroglou G, Adamopoulos S. Persistence of viral activity associated with inflammation in endomyocardial biopsy specimens of patients with left ventricular dysfunction predicts better unfavourable outcomes. *Eur Heart J*. 2013;34(1):3009.
- Kühl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GRF, Seeberg B, Kaufer BB, Escher F, Poller W, Schultheiss HP. Chromosomally integrated human herpesvirus in heart failure: prevalence and treatment. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17:9-19. <https://doi.org/10.1002/ejhf.194>
- Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа. *Инфекция и иммунитет*. 2015;5(1):7-14. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-7-14>
- Koenig A, Sateriale A, Budd RC, Huber SA, Buskiewicz IA. The role of sex differences in autophagy in the heart during coxsackievirus B3 induced myocarditis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(2):182-191. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9525-5>
- Yajima T, Knowlton KU. Viral Myocarditis From the Perspective of the Virus. *Circulation*. 2009;119(19):2615-2624. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.766022>
- Yajima T. Viral myocarditis: potential defense mechanisms within the cardiomyocyte against virus infection. *Future Microbiol*. 2011;6:551-566. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.40>
- Esfandiari M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:127-155. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151534>
- Mandal P, Berger SB, Pillay S, Moriwaki K, Huang C, Guo H, Lich JD, Finger J, Kasparcova V, Votta B, Ouellette M, King BW, Wisnoski D, Lakdawala AS, DeMartino MP, Casillas LN, Haile PA, Sehon CA, Marquis RW, Upton J, Daley-Bauer LP, Roback L, Ramia N, Dovey CM, Carette JE, Chan F, Bertin J, Gough

- PJ, Mocarski ES, Kaiser WJ. RIP3 induces apoptosis independent of pro-necrotic kinase activity. *Mol Cell*. 2014;56(4):481-495. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.10.021>
26. Yu X, He S. The interplay between human herpes simplex virus infection and the apoptosis and necroptosis cell death pathways. *Virology Journal*. 2016;13:77. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0528-0>
 27. Федорова Н.Е., Соколова Т.М., Меджидова М.Г., Кушч А.А. Различная регуляция митохондриального апоптоза и экспрессии гена bcl-2 в покоящихся и делящихся фибробластах человека, зараженных цитомегаловирусом. *Цитология*. 2010;52(2):168-176. [Fedorova NE, Sokolova TM, Medzhidova MG, Kushch AA. The different mitochondrial regulation of apoptosis and expression of bcl-2 gene in resting and dividing human fibroblasts infected with cytomegalovirus. *Tsitologiya*. 2010;52(2): 168-176. (In Russ.)].
 28. Saito T, Asai K, Sato S, Hayashi M, Adachi A, Sasaki Y, Takano H, Mizuno K., Shimizu W. Autophagic vacuoles in cardiomyocytes of dilated cardiomyopathy with initially decompensated heart failure predict improved prognosis. *Autophagy*. 2016;12(3):579-587. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1145326>
 29. Abdelaziz DNA, Khalil H, Cormet-Boyaka E, Amer AO. The co-operation between the autophagy machinery and the inflammatory to implement an appropriate innate immune response: do they regulate each other? *Immunol Rev*. 2015;265(1):194-204. <https://doi.org/10.1111/imr.12288>
 30. Кожевников М.Л., Казаков В.А., Стасев А.Н., Суходоло И.В., Шипулин В.М., Миллер А.А. Ультраструктурные особенности кардиомиоцитов ушка правого предсердия при хронической недостаточности кровообращения у больных с приобретенными пороками сердца. Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 1. Сборник научных трудов, посвященный 100-летию кафедры медицинской биологии СПбГМА им. И.И. Мечникова. СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, изд. ДЕАН. 2008;151-158. [Kozhevnikov ML, Kazakov VA, Stasev AN, Suhodolo IV, Shipulin VM, Miller AA. Ultrastructural features of cardiomyocytes of an ear of the right auricle at chronic failure of blood circulation at patients with the acquired heart diseases. Questions of morphology of the 21st century. Release 1. The collection of scientific works devoted to the 100 anniversary of department of medical biology SPbPMA of I.I. Mechnikov. SPb.: SPbPMA of I.I. Mechnikov, prod. DEAN. 2008;151-158. (In Russ.)].
 31. Филдс Б., Найп Д., Ченок Р., Ройзман Б., Мельник Дж., Шоуп Р. Вирусология: В 3-х т. Т.3: Пер. с англ. М.: Мир. 1989;186-227. [Filds B, Nayp D, Chenok R, Roizman B, Melnik J, Shoup R. *Virusologiya: V 3-kh t. T.3: Per. s angl. M.: Mir*. 1989;186-227. (In Russ.)].
 32. Nash AA. T cells and the regulation of Herpes simplex virus latency and reactivation. *J Exp Med*. 2000;191(9):1455-1458.
 33. Серебряная Н.Б., Егорова В.Н. *Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции: пособие для врачей*. Санкт-Петербург: Новая альтернативная полиграфия. 2007;28. [Serebriyanaya NB, Egorova VN. *New approaches to therapy of a herpesvirus infection: a grant for doctors*. Sankt-Peterburg: Novaya al'ternativnaya poligrafiiya. 2007;28. (In Russ.)].
 34. Ризун Л.И., Воронина Т.С., Домбровская А.В., Фролова Ю.В., Благова О.В., Ван Е.Ю., Ховрин В.В., Морозова М.М., Куприянова А.Г., Зайденов В.А., Донников А.Е., Раскин В.В., Дземешкевич А.С., Маликова М.С., Дземешкевич С.Л. Некоронарогенная дилатационная кардиомиопатия после операции обратного ремоделирования сердца. *Кардиология*. 2013;12:52-57. [Rizun LI, Voronina TS, Dombrovskaya AV, Frolova YuV, Blagova OV, Wan EY, Hovrin VV, Morozova MM, Kupriyanova AG, Zaydenov VA, Donnikov AE, Raskin VV, Dzemeshkevich AS, Malikova MS, Dzemeshkevich SL. The Nacoronarogenny dilated cardiomyopathy after operation of the return remodeling of heart. *Kardiologiya*. 2013;12:52-57. (In Russ.)].
 35. Благова О.В., Недоступ А.В. Синдром ДКМП: нозологическая диагностика как основа дифференцированного диагноза. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2014;1:29-41. [Blagova OV, Nedostup AV. DCMP syndrome: nosological diagnostics as a basis of the differentiated diagnosis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo*. 2014;1:29-41. (In Russ.)].
 36. Антонова Т.В., Жевнерова Н.С. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики. *Журнал инфектологии*. 2013;5(2):13-21. [Antonova TV, Zhevnerova NS. Viral myocardites: etiology and pathogenesis, diagnostics problems. *Zhurnal infektologii*. 2013;5(2):13-21. (In Russ.)].
 37. Li M, Su Y, Yu Y, Wang X, Zou Y, Ge J, Chen R. Dual roles of calpain in facilitating Cocksackievirus B3 replication and prompting inflammation in acute myocarditis. *Int J Cardiol*. 2016;221:1123-1131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.121>
 38. Cao Y, Xu W, Xiong S. Adoptive transfer of regulatory T cells protects against coxsackievirus B3-induced cardiac fibrosis. *PLOS ONE*. 2013;8(9):e74955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074955>
 39. Ghosh AK, Quaggin SE, Vaughan DE. Molecular basis of organ fibrosis: potential therapeutic approaches. *Exp Biol Med*. 2013;238(5):461-481. <https://doi.org/10.1177/1535370213489441>
 40. Wei L. Immunological aspect of cardiac remodeling: T lymphocyte subsets in inflammation-mediated cardiac fibrosis. *Exp Mol Pathol*. 2011;90(1):74-78. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2010.10.004>
 41. Yu M, Wen S, Wang M, Liang W, Li HH, Long Q, Guo HP, Liao YH, Yuan J. TNF- α -secreting B cells contribute to myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy. *J Clin Immunol*. 2013;33(5):1002-1008. <https://doi.org/10.1007/s10875-013-9889-y>
 42. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н., Островский Е.И., Карандашов В.И., Санина Н.П., Хишова Н.Н., Москалец О.В., Линник А.П., Макаров А.Н. Эволюция представлений о роли иммунной системы в патогенезе воспалительных поражений миокарда: Th-17 опосредованные механизмы иммунорегуляции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;1(143):191-195. [Paleev NR, Paleev FN, Ostrovsky EI, Karandashov VI, Sanina NP, Hishova NN, Moskalets OV, Linnik AP, Makarov AN. Evolution of ideas of a role of immune system in pathogenesis of inflammatory damages of a myocardium: Th-17 mediated immunoregulation mechanisms. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2014;1(143):191-195. (In Russ.)].
 43. Chen D-Y, Chen Y-M, Tzang B-S, Lan JL, Hsu T-C. Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus patients with dilated cardiomyopathies: a possible linkage to parvovirus B19 infection. *PLOS ONE*. 2014;9(12):e113889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113889>
 44. Yuan J, Cao AL, Yu M, Lin QW, Yu X, Zhang JH, Wang M, Guo HP, Liao YH. Th17 cells facilitate the humoral immune response in patients with acute viral myocarditis. *J Clin Immunol*. 2010;30:226-234. <https://doi.org/10.1007/s10875-009-9355-z>
 45. Suvas S, Azkur AK, Rouse BT. Qa-1^b and CD94-NKG2a interaction regulate cytotoxic activity of Herpes simplex virus-specific memory CD8⁺ T cells in the latency infected trigeminal ganglia. *J Immunol*. 2006;176:1703-1711. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1703>
 46. Bartlett EJ, Lenzo JC, Sivamoorthy S, Mansfield JP, Cull VS, James CM. Type I IFN- β gene therapy suppresses cardiac CD8 T-cell infiltration during autoimmune myocarditis. *Immunology and Cell Biology*. 2004;82:119-126. <https://doi.org/10.1046/j.0818-9641.2004.01234.x>
 47. Libby P. Fanning the flames: Inflammation in Cardiovascular Diseases *Cardiovascular Research*. 2015;107:307-309. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv188>

Поступила 02.03.17