

становится еще более очевидной в отношении остальных показателей, в частности фракция активного опустошения ЛП, отражающая насосную функцию предсердия: у пациента с развившейся ФП почти в два раза ниже (18,75%) чем у пациента сохранившего СР (34,00%). Наиболее показательным является показатель характеризующий резервуарную функцию ЛП, а именно индекс расширения ЛП. Так у первого пациента он составил 58,75%, что в два раза меньше, чем у пациента из второй группы (125,33%).

Выводы

У пациентов с сердечной недостаточностью отмечается увеличение всех объемных показателей ЛП. Развивающаяся ФП не вносит значительного вклада в увеличение индексов объемов ЛП. При этом функциональные показатели работы ЛП значительно ухудшаются у пациентов с развивающейся ФП на фоне СН еще при сохраненном синусовом ритме.

Использование в качестве предиктора развития нарушения ритма диаметра ЛП не представляется возможным, поскольку увеличение ЛП происходит не только на фоне существующих заболеваний, но и на фоне

возрастных изменений и не является специфическим показателем.

Литература

1. Kannel W.B., Abbot R.D., Savage D.D. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. - N Engl J Med 1982; 306:1018–1022
2. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Jr. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. - JAMA. - 2003. - №289. - P.194–202.
3. Dilaveris P., Giannopoulos G., Synetos A., Stefanadis C. The role of renin angiotensin system blockade in the treatment of atrial fibrillation. - Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. 2005 Oct;5 (5):387–403
4. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et. al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan. - Am Heart J 2006; 152:86–92
5. Vaziri, S.M., Larson, M.G., Benjamin, E.J., Levy, D., 1994. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham heart study. - Circulation 2001 89, 724–730.
6. Tsang T.S.M., Barnes M.E., Bailey K.R., et. al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. - Mayo Clin Proc 2001; 76:467–75.
7. Fiegenbaum H. Echocardiographic evaluation of cardiac chambers. In: Fiegenbaum H ed. Echocardiography, 5th Edition. -Philadelphia Lea&Febiger 1993: 166–167.

Морфология и патогенез фибрилляции предсердий: вопросы и гипотезы

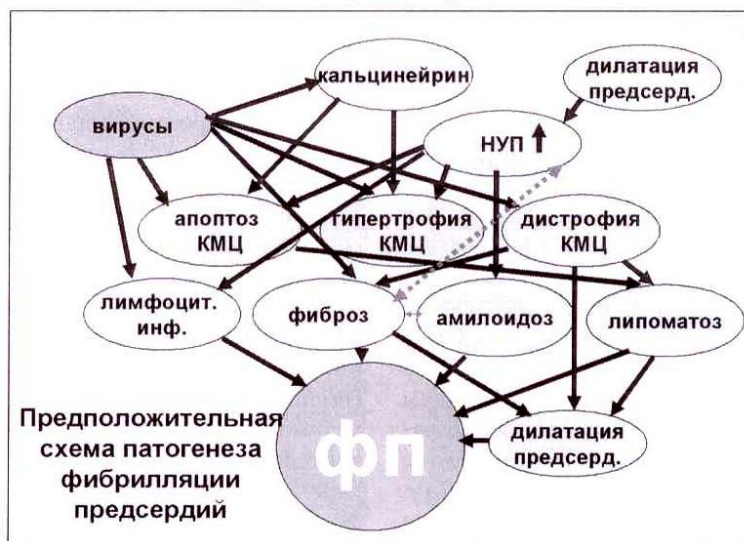
Л.Б. Митрофанова

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», г. Санкт-Петербург

Резюме

В обзоре литературы освещены гистологические изменения, обнаруживаемые в предсердиях и межпредсердной перегородке больных с фибрилляцией предсердий: гипертрофия, дистрофия, апоптоз кардиомиоцитов, лимфоцитарная инфильтрация, фиброз, липоматоз и другие. Обсуждаются причины этих изменений, в том числе, изолированный миокардит, амилоидоз предсердий, роль вирусной инфекции. Приводятся собственные данные гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала правого предсердия 58 больных с фибрилляцией предсердий.

Предложена схема патогенеза данного нарушения ритма сердца.



Ключевые слова: фибрилляция предсердий, морфология, вирусная инфекция, амилоидоз.

Поиск морфологического субстрата фибрилляции предсердий (ФП) продолжается уже более века. До сих пор нет единого мнения, является ли ФП самостоятельным заболеванием или представляет собой проявление или осложнение других нозологических форм. Вне зависимости от основного заболевания, это нарушение сердечного ритма в большинстве случаев сопровождается дилатацией и гипертрофией предсердий, расширением легочных вен. Гистологическое исследование показывает выраженную лимфоцитарную инфильтрацию, фиброз, липоматоз, жировую дистрофию кардиомиоцитов предсердий и межпредсердной перегородки, гиперхроматоз и выраженную гипертрофию их ядер, а также явно большее количество мышечных пучков с присутствием клеток проводящей системы сердца [2, 3, 4]. Лимфоцитарную инфильтрацию, фиброз стромы и дистрофию кардиомиоцитов предсердий при мерцательной аритмии отмечают и другие авторы [16], называя эти изменения миокардитом. У таких больных находят повышение уровня СРБ в крови [8].

При ишемической болезни сердца лимфоцитарная инфильтрация может рассматриваться как подтверждение аутоиммунного генеза атеросклероза. Естественна она и при ревматизме. Возможно, лимфоцитарная инфильтрация, как и фиброз, — это реакция на выраженную дистрофию и миоцитоллиз кардиомиоцитов. Ее трудно объяснить при ФП у больных с врожденными пороками сердца и у больных с соединительнотканной дисплазией клапанов. Кроме того, у больных с ФП был выявлен апоптоз кардиомиоцитов [6], который не компенсируется полноценным ремоделированием клеток. Гипертрофию мышечных волокон, так же, как и дистрофию кардиомиоцитов, при ишемической болезни сердца можно объяснить гипоксией, которая наблюдается при данном заболевании и ведет не только к жировой дистрофии, но и к гипертрофии всех камер сердца. При пороках сердца дистрофия миокарда чаще возникает уже при критической гипертрофии и обусловлена не только изнашиванием энергетических ресурсов клетки, но и самим заболеванием (ревматизмом) или гипоксией, особенно при митральном стенозе. Обнаруживаемый при ФП липоматоз, возможно, является проявлением гипоксии, наблюдаемой как при ИБС, так и при пороках сердца. Липоматоз отмечают при сопутствующем сахарном диабете и при злоупотреблении алкоголем. С другой стороны, он может отражать преклонный возраст больных. Считается, что уже после 30 лет в предсердиях формируется кардиосклероз. В. Ни и Y. Chen [21] отмечают, что с возрастом развиваются не только фиброз и жировая инфильтрация стромы миокарда, но также атрофия и уменьшение количества клеток проводящей системы сердца. Липоматоз при ФП становится агрессивным, расчленяя, разобщая и замещая мышечные волокна, с чем, возможно, и связан эффект увеличения количества небольших по размеру мышечных пучков, в состав которых входят и клетки проводящей системы сердца. Увеличение количества описанных образований у больных с ФП, вероятно, увеличивает риск ее возникновения посредством механизма *micro re-entry*. При этом нельзя исключить, что все начинается именно с апоптоза кардиомиоцитов и липоматоза, как это происходит при аритмогенной дисплазии правого желудочка.

Дистрофия миокарда→миоцитоллиз→лимфоцитарная инфильтрация→фиброз могут являться последующими этапами этого процесса. Чем же обусловлен апоптоз кардиомиоцитов?

F. Calabrese et al [13] предполагают, что определенное количество случаев аритмогенной дисплазии правого желудочка обусловлено вирусной инфекцией (кардиотропными вирусами: энтеровирусами, цитомегаловирусами, аденовирусами, парвовирусом В19, вирусом гепатита С и др.). Доказано, что 2В — протеин вируса Коксаки В3 изменяет проницаемость клеточной мембраны, индуцирует увеличение уровня кальция в клетке. Повышение интрацеллюлярного кальция может стимулировать синтез кальцинеурина, приводя к активации проапоптозных членов Bcl-2 — семейства [37]. С другой стороны, выявлено, что при ФП активация кальцинеурина А приводит к гипертрофии кардиомиоцитов [12].

Взаимоотношения между капсидным протеином энтеровирусов VP2 и проапоптозным протеином клеток хозяина Siva играют важную роль в регуляции апоптоза [19]. Известно также, что вирусы Коксаки стимулируют активацию каспазных энзимов, которые играют ключевую роль в апоптозе [40]. Y. Li et al [26] считают, что энтеровирусы играют несомненную роль в прогрессии ревматизма, приводя к так называемой хронизации процесса с формированием порока сердца и ФП. Доказана перекрестная реакция между вирусами, М-протеином стрептококка и миозином кардиомиоцитов [14, 20, 24]. Снижение гуморального и особенно клеточного иммунитета при ревматизме облегчает доступ энтеровирусов к клеткам-мишеням. Предполагают, что энтеровирусы могут стимулировать память Т- и В-лимфоцитов к М-протеину во время предыдущей стрептококковой инфекции, что приводит к аутоиммунной реакции. Вирусы могут вызывать рестимуляцию аутореактивных Т-клеток, так как являются суперантигенами для их активации [29].

Различные протеины аденовирусов, в том числе, E4orf4, также могут стимулировать апоптоз клеток [31, 34].

Известно, что и герпесвирусы индуцируют апоптоз, обусловленный активацией каспаз 8 и 9 [7, 15, 30]. Вирусы простого герпеса инфицируют эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные, нервные клетки, макрофаги, вызывая изменение антигенных и функциональных свойств, стимулируя иммунный ответ [28]. Y. Li et al [27], S.K. Suvana et al [35] считают, что вирусы простого герпеса попадают в сердце через межпредсердную перегородку, особенно богатую сенсорными окончаниями, нервными волокнами и ганглиями. Морфологические изменения сводятся к увеличению размеров ядра клетки, периферическому расположению хроматина с дальнейшим исчезновением (эффект пустого ядра), фрагментации ядрышек, формированию множественных полисом в цитоплазме, повышению проницаемости для макромолекул, агрегированию клеток (поликариозитоз). Обнаруживается гигантклеточный метаморфоз [1]. При инфицировании герпесвирусами в эпителиальных клетках, клетках стромы и клетках воспаления обнаруживают экспрессию протеолитических ферментов — матриксных металлопротеиназ MMP-2, MMP-8, MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1, TIMP-2, в строме снижается количество экстрацеллю-

лярного фибронектина и коллагена IV типа [38]. Герпетическая инфекция вызывает разнообразные нарушения генетического аппарата [22].

В последние годы появились сообщения о том, что ФП обусловлена изолированным амилоидозом предсердий [17, 18, 25, 33, 36, 39], особенно часто у женщин с митральными пороками. Отмечено, что женщины с клапанной патологией имеют наибольшие депозиты амилоида. Причем фибриллярным протенном, который откладывается в предсердиях, является натрийуретический пептид. F.A. Babiker et al [9] показали, что 17 β -estradiol индуцирует экспрессию последнего в кардиомиоцитах. Хроническая стимуляция эстрогеновых рецепторов эстрадиолом приводит к экспрессии этого предсердного гормона. Персистирование высоких уровней натрийуретического пептида повышает риск амилоидоза, особенно если секреция гормона вызвана еще и дилатацией предсердий, в частности, при митральных пороках [6]. Растяжение левого предсердия, особенно левого ушка, коррелирует с системными уровнями натрийуретического пептида. Другой триггер экспрессии гормона — сама ФП. Таким образом, формируется замкнутый патологический круг. Изолированный предсердный амилоидоз в 9-й декаде жизни встречается у 90% женщин и мужчин. Считается, что в левом ушке депозиты обнаруживаются чаще, чем в правом. Амилоид найден и в межпредсердной перегородке [5].

Патогенез изолированного амилоидоза плохо известен. Амилоид формируется на месте в кардиомиоцитах предсердий с секреторными гранулами [23]. Предшественником его является натрийуретический пептид. Амилоид не реагирует с белком ASC1 — предшественником белка фибрилл, и транстиретином при генерализованном старческом амилоидозе, не содержит триптофана. Для его формирования требуется высокая концентрация натрийуретического пептида, которая может достигаться при стимулировании разными факторами: увеличением объема предсердий, тахикардией, гипоксией, ишемией миокарда, в т.ч., во время физических упражнений. Уровень натрийуретического пептида в крови коррелирует со степенью дисфункции сердца независимо от заболевания и с возрастом. Отмечена положительная корреляционная связь между уровнями этого белка, фактора стромальных клеток SDF-1 α и количеством гемопоэтических клеток-предшественников CD34, CD34/117 [17]. Известно также, что натрийуретический пептид индуцирует апоптоз клеток.

Реже в предсердиях обнаруживают амилоид, иммунореактивный к транстиретину, который является представителем старческого системного амилоидоза. Еще реже выявляют первичный системный амилоидоз. Неизвестна также частота сочетания амилоидоза предсердий с амилоидозом клапанов и аорты. Иммуногистохимический тип амилоида в клапанах до сих пор не выяснен.

Ch. Rocken et al [32, 33] обнаружили обратную корреляционную связь между распространенностью фиброза и амилоидоза в предсердиях. Обратная связь существует и между уровнем натрийуретического пептида в крови и кардиосклерозом левого предсердия. Было доказано, что ФП сопровождается повышенной экспрессией рецепторов 1 подтипа ангиотензина II [11]. Известно также, что предсердная ангиотензиновая система ре-

гулирует не только гипертрофию кардиомиоцитов, но и фиброз. Однако ингибиторы ангиотензина II могут привести к амилоидозу, учитывая обратную связь его с кардиосклерозом предсердий. По мнению Rocken Ch. et al [33], Bagwe S. et al [10] положительный эффект лечения изолированного амилоидоза предсердий наиболее вероятен с помощью блокаторов кальциевых каналов, которые ингибируют фиброз и гипертрофию кардиомиоцитов, а также улучшают межклеточные коммуникации, однако необходимы широкие клинические испытания. A. Hernandez [33] предлагает к традиционному лечению ФП добавить противовоспалительные препараты, включая статины, обладающие подобным эффектом.

Собственное гистологическое исследование операционного материала правого предсердия 58 больных с ФП (*Материалом исследования послужил операционный материал правого предсердия, полученный во время операций протезирования, пластики клапанов сердца, а также аортокоронарного шунтирования, сопровождавшихся ремоделированием предсердий при значительном увеличении их размеров. Среди обследованных было 30 женщин и 28 мужчин в возрасте от 19 до 77 лет (средний возраст — 54 ± 14 лет). Из них 39 пациентов страдали ревматическим пороком сердца, 5 — врожденным пороком сердца, 4 — инфекционным эндокардитом, 6 — ишемической болезнью сердца, 4 — соединительнотканной дисплазией. У 53 больных до операции была постоянная форма ФП, у 5 — пароксизмальная) во всех случаях выявило выраженную гипертрофию и жировую дистрофию кардиомиоцитов, лимфоцитарную инфильтрацию, липоматоз, фиброз стромы (рис. 1, 2). Особое внимание обращали на себя гипертрофированные, полиморфные, «уродливые» ядра кардиомиоцитов, достигающие в некоторых случаях гигантских размеров, с большим количеством ядрышек (рис. 3, 4). Подобные гипертрофированные ядра наблюдаются при гипертрофической кардиомиопатии. Как известно, ядрышко обеспечивает синтез белка в клетке. В нем происходит синтез рРНК РНК-полимеразой I, ее созревание, сборка рибосом. В ядрышке локализуются белки, принимающие участие в этих процессах. Увеличение размеров и количества ядрышек свидетельствует о повышенной степени активности клетки — синтезе белка. С чем же связан повышенный синтез белка при

Рис. 1. Фибрилляция предсердий. Фиброз, липоматоз, клеточная инфильтрация правого предсердия. Гематоксислин и эозин, x 100

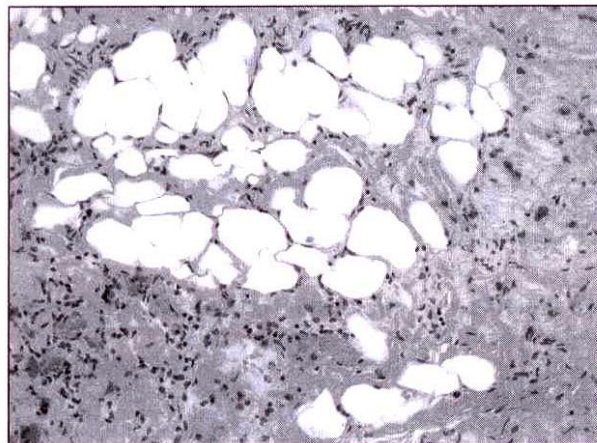


Рис. 2. Фибрилляция предсердий. Гипертрофия и жировая дистрофия кардиомиоцитов, клеточная инфильтрация правого предсердия. Гематоксилин и эозин, x 100

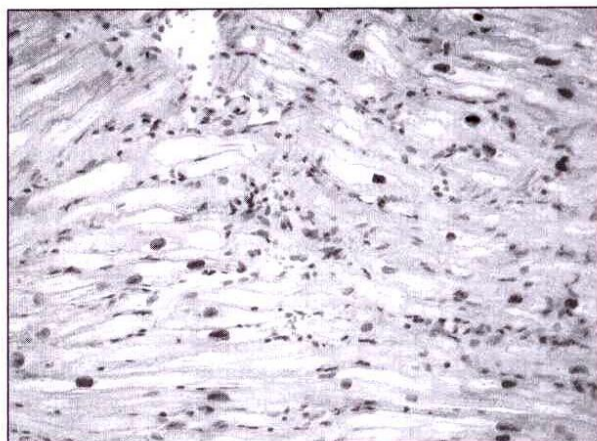


Рис. 3. Фибрилляция предсердий. Резко выраженная гипертрофия и гиперхроматоз ядра кардиомиоцита, клеточная инфильтрация правого предсердия. Гематоксилин и эозин, x 400

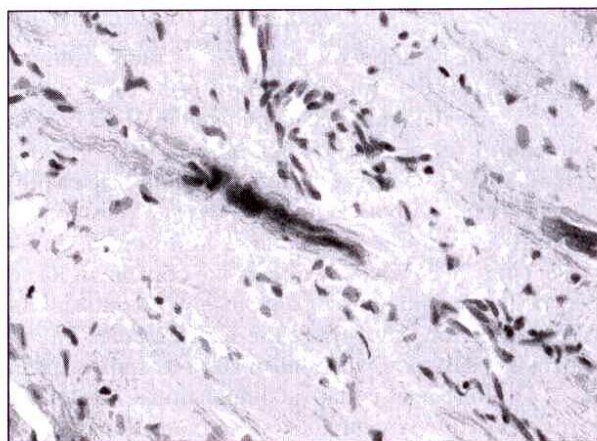
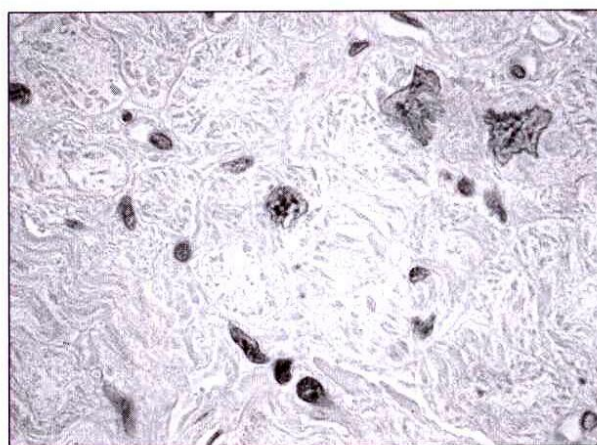


Рис. 4. Фибрилляция предсердий. Полиморфизм ядер кардиомиоцитов, увеличение количества ядрышек. Гематоксилин, x 400



ФП? Только ли с гипертрофией кардиомиоцитов и синтезом натрийуретического пептида?

Иммуногистохимическое исследование фрагментов правого предсердия 8 больных с постоянной формой и 2 — с пароксизмами ФП, выполненное старшими

научными сотрудниками НИЛ морфологии Кудайбергеновой А.Г. и Каревым В.Е., выявило экспрессию антигена вируса простого герпеса 1 типа (антитела к HSV-1 фирмы DAKO) только в фибробластах и эндотелиоцитах. В кардиомиоцитах антиген вируса простого герпеса 1 типа не был обнаружен. В среднем, $14,8 \pm 7,9\%$ ядер фибробластов и $11,5 \pm 9,5\%$ ядер эндотелиоцитов были инфицированы вирусом (рис. 5). Экспрессия Ki-67 (маркер пролиферации клеток; DAKO) в среднем обнаруживалась в $9,2 \pm 0,8\%$ фибробластов, в $21,6 \pm 3,3\%$ эндотелиоцитов и в $0,7 \pm 0,4\%$ кардиомиоцитов (рис. 6).

Рис. 5. Фибрилляция предсердий. Правое предсердие. Экспрессия вируса простого герпеса 1 типа в эндотелиоците. Антитела к HSV-1 — антигену (DAKO), x 1000

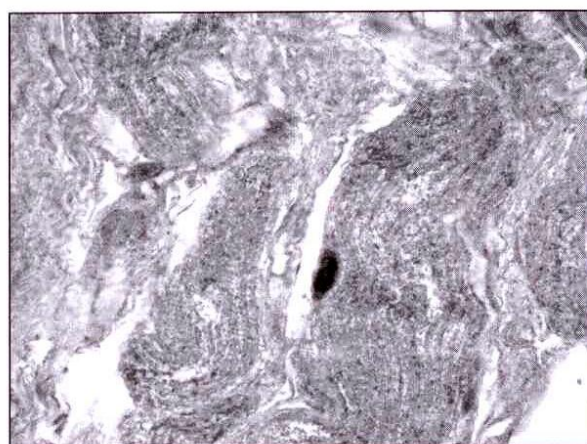


Рис. 6. Фибрилляция предсердий. Правое предсердие. Экспрессия Ki-67 в ядре кардиомиоцита и фибробласте. Антитела к Ki-67 — антигену (DAKO), x 200



В целом по литературным и собственным данным складывается представление о едином морфологическом субстрате ФП: гипертрофия, дистрофия, апоптоз кардиомиоцитов с формированием полинуклеолярных гиперхромных ядер неправильной формы, очаговый фиброз, липоматоз, лимфоцитарная инфильтрация и амилоидоз предсердий и межпредсердной перегородки. Однако, не ясно, какой фактор (факторы) запускает этот процесс. В качестве триггера заболевания весьма вероятно вирусная инфекция, которая может стимулировать не только дистрофию, миоцитоллиз, некроз, гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов с последующим липофиброзом, лимфоцитарной инфильтрацией, но и повышенный синтез натрийуретического пептида с отложением

амилоида. Отдельные вирусы могут самостоятельно стимулировать и кардиосклероз. Остаются не до конца выясненными патогенез изолированного амилоидоза предсердий, участие в нем вирусов, кальцинеина, а также доля различных видов амилоида в ФП. Остается открытым вопрос медикаментозного лечения данного нарушения ритма.

Литература

1. Бочаров А.Ф., Кицак В.Я., Бочаров Е.Ф., Труханов А.А. Вирус простого герпеса. - Новосибирск: Наука, 1982. - 220 с.
2. Митрофанова Л.Б., Платонов П.Г. Морфология межпредсердной перегородки и межпредсердных соединений у больных с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. - 2002. - Т.30. - С.43-49.
3. Митрофанова Л.Б. Клинико-морфологические особенности сердца при клапанных пороках различной этиологии: Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. - СПб, 2005, 37с.
4. (Платонов П.Г.) Platonov P.G., Mitrofanova L.B., Chireikin L.V., Olsson S.B. Morphology of inter-atrial conduction routes in patients with atrial fibrillation // Europace. - 2002. - №4. - P.183-192.
5. Серов В.В. Старческий амилоидоз: от тетрады Шварца до наших дней // Русский мед. журнал. - 1997. - Т.5, №20. - С.46-53.
6. Aime-Sempe C., Folliguet T., Rucker-Martin C. et al. Myocardial cell death in fibrillation and dilated human right atria // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - №34 - P.1577-1586.
7. Aita K., Sliga J. Herpes simplex types 1 and 2 infect the mouse pituitary gland and induce apoptotic cell death // Arch. Virol. - 2004. - Vol.30. - P.156-171.
8. Anderson J.L., Allen Maycock C.A., Lappe D.L. et al. Frequency of elevation protein in atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. - 2004. - Vol.94, №10. - P.1255-1259.
9. Babiker F.A., de Windt L.J., van Eickels M. et al. 17 β -estradiol antagonize cardiomyocyte hypertrophy by autocrine/paracrine stimulation of a guanylyl cyclase A receptor-cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase pathway // Circulation - 2004. - Vol.109. - P.269-276.
10. Bagve S., Leonardi M., Bissett J. Novel Pharmacological therapies for atrial fibrillation // Curr. Opin. Cardiol. - 2007. - Vol.22, №5. - P.450-457.
11. Boldt A., Wetzel U., Weigl J. et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol.42, №10. - P.1785-1792.
12. Bukowska A., Lendeckel U., Hirte D. et al. Activation of the calcineurin signaling pathway induces atrial hypertrophy during atrial fibrillation // Cell. Mol. Life Sci. - 2006. - Vol.63, №3. - P.333-342.
13. Calabrese F., Basso C., Carturan E. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? // Cardiovasc. Pathology. - 2006. - Vol.15. - P.11-17.
14. Cunningham M.W. T-cell mimicry in inflammatory heart disease // Molecular Immunology. - 2004. - Vol.40. - P.1121-1127.
15. Dockrell D.H. Apoptotic cell death in the pathogenesis of infective diseases // J. Infect. - 2001. - Vol.43, №4. - P.227-234.
16. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci P. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // Circulation. - 1997. - №96. - P.1180-1184.
17. Goette A., Jentsch-Ullrich K., Leneckel U. et al. Effect of atrial fibrillation on hematopoietic progenitor cells: a novel pathophysiological role of the atrial natriuretic peptide? // Circulation. - 2003. - Vol.108, №20. - P.2446-2449.
18. Goette A., Rocken C. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender-dependent "arrhythmogenic substrate"? // European Heart J. - 2004. - Vol.25. - P.1185-1186.
19. Henke A., Nestler M., Strunze S. et al. The apoptotic capability of coxsackievirus B3 is influenced by the efficient interaction between the capsid protein VP2 and the proapoptotic host protein Siva // Virology. - 2001. - Vol.289. - P.15-22.
20. Horwitz M.S., Bradley L.M., Harbertson J. et al. Diabetes induced by Coxackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry // Nat. Med. - 1998. - Vol.4. - P.871-875.
21. Hu B., Chen Y. Ageing changes of the cardiac conduction system // Fa Yi Xue Za Zhi. - 1997. - Vol.13, №1. - P.47-48.
22. Inglis S. C. Inhibition of Host Protein Synthesis and Degradation of Cellular mRNAs During Infection by Influenza and Herpes Simplex Virus // Mol. Cell. Biol. - 1982. - Vol. 2, №12. - P.1644-1648.
23. Kisch B. // Exp. Med. Surg. - 1956. - Vol.14. - P.99-112.
24. Krisher K., Cuningham M.W. Myosin: a link between streptococci and heart // Science. - 1985. - Vol.227. - P.413-415.
25. Leone O., Boriani G., Chiappini B. et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation // European Heart J. - 2004. - Vol.25. - P.1237-1241.
26. Li Y., Pan Z., Ji Y. et al. Enterovirus replication in valvular tissue from patients with chronic rheumatic heart disease // Europ. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P.567-573.
27. Li Y., Pan Z., Ji Y. et al. Herpes simplex virus type 1 infection associated with atrial myxoma // Am. J. of Pathology. - 2003. - Vol.163. - P.2407-2412.
28. Lizard G., Gambert P. Implication and mode of action of infectious agents in the formation of atheromatous plaques. Infection and atherosclerosis // Pathol. Biol. (Paris). - 2001. - Vol.49, №10. - P.824-9.
29. Muir P. Enterovirus infection of the heart - a causal or contributory factor in chronic rheumatic heart disease? // European Heart J. - 2002. - Vol.23. - P.517-520.
30. Muller D.B., Raftery M.J., Kather A. Frontline: induction of apoptosis and modulation of c-FLIPL and p53 in immature dendritic cells infected with herpes simplex virus // Eur. J. Immunol. - 2004. - Vol.34, №4. - P.941-951.
31. Robert A., Miron M.J., Champagne C. et al. Distinct cell death pathways triggered by the adenovirus early region 4 ORF 4 protein // J. Cell Biol. - 2002. - Vol.158. - P.519-528.
32. Rocken C., Stix B., Bromme D. et al. A putative role for cathepsin K in degradation of AA and AL amyloidosis // Am. J. Pathol. - 2001. - Vol.158. - P.1029-1038.
33. Rocken C., Peters B., Juenemann G. et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation // Circulation - 2002. - Vol.106. - P.2091-2097.
34. Shtrichman R., Sharf R., Barr H. et al. Induction of apoptosis by adenovirus E4orf4 protein is specific to transformed cells and requires an interaction with protein phosphatase 2A // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 1999. - Vol.96. - P.10080-10085.
35. Suvana S.K., Royds J.A. The nature of the cardiac myxoma // Int. J. Cardiol. - 1996. - Vol. 57. - P.211-216.
36. Tabata T., Oki T., Yamada H. et al. Relationship between left atrial appendage function and plasma concentration of atrial natriuretic peptide // Eur. J. Echocardiogr. - 2000. - Vol.1. - P.130-137.
37. van Kuppeveld F.J., Hoenderop J.G., Smeets R.L. et al. Coxsackievirus protein 2B modifies endoplasmic reticulum membrane and plasma membrane permeability and facilitates virus release // EMBO J. - 1997. - Vol.12. - P.3519-3532.
38. Yang Y.N., Bauer D., Li H.P., Heiligenhaus A. Expression of matrix metalloproteinases in experimental herpes simplex virus keratitis // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. - 2004. - Vol.40. - P.395-399.
39. Yoshihara F., Nishikimi T., Sasako Y. et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol.39. - P.288-294.
40. Zhang H.M., Yanagawa B., Cheung P. et al. Nip21 gene expression reduces coxsackievirus B3 replication by promoting apoptotic cell death via a mitochondria-dependent pathway // Circ. Res. - 2002. - Vol.90. - P.1251-1258.