

НЕКОТОРЫЕ МУТАЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЦИТОПАТИЯМИ

М.М. ИВАНОВА ^{(1,2)*}, М.А. САЗОНОВА ^(1,2,3), А.Н. ОРЕХОВ ^(1,2), И.А. СОБЕНИН ^(1,2,3)

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии
РАМН», г.Москва, ул. Балтийская, д.8;

²Научно-исследовательский институт атеросклероза, Инновационный центр Сколково,
Московская обл., Сколково, ул. Новая, д.100

³ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Минздравсоцразвития России, г.Москва, Черепковская 3-я ул., 15-а.
office@inat.ru, masha_i@inbox.ru +7-495-412-01-13, +7-495-412-15-57

Аннотация

В настоящем обзоре представлена информация о феномене митохондриальных цитопатий, а также приведены сведения о ряде мутаций митохондриального генома, ассоциированным с данным типом патологий человека.

Данная статья может быть полезна для медицинских генетиков, планирующих проведение исследования в области митохондриальных цитопатий.

Ключевые слова: мутация, митохондриальный, патология, цитопатия, геном

SOME MUTATIONS OF HUMAN MITOCHONDRIAL GENOME, ASSOCIATED WITH CYTOPATHIES.

Ivanova M.M.^(1,2), Sazonova M.A.^(1,2,3), Orekhov A.N.^(1,2), Sobenin I.A.^(1,2,3)

¹Scientific Research Institute for Pathology and Pathophysiology Russian Academy of Medical
Sciences, Baltiyskaya street 26, Moscow 125315, RUSSIA

²Institute for Atherosclerosis Research Skolkovo Innovate Centre, Novaya street 100, Skolkovo,
Odintsovo district, Moscow region, 121609, RUSSIA

³Russian Cardiology Research and Production Complex, Cherepkovskaya 3d street 15/a, Mo-
scow, 121552, RUSSIA

Abstract

In this revue the main information about mitochondrial cytopathy is presented. Also mutations associated with this type of human pathologies were named and characterized.

This article may be useful for clinical geneticists that are going to provide research in area of mitochondrial cytopathies.

Key words: mutation, mitochondrial, pathology, cytopathy, genome

Введение

Митохондрии – двумембранные органеллы, в матриксе которых содержится собственный геном, представленный кольцевой молекулой ДНК бактериального типа. Митохондриальная ДНК человека - кольцевая двухцепочечная молекула, состоящая приблизительно из 16500 пар нуклеотидов, которая содержит 37 генов: 22 гена транспортных РНК, 2 гена рибосомальных РНК и 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи: цитохрома b, АТФазы, цитохром-С-оксидазы, NADH-дегидрогеназы [1]. Как правило, в каждой митохондрии содержится несколько копий ее генома, а в каждой клетке – несколько десятков или сотен митохондрий. Наследование мутаций в митохондриальном геноме носит особый характер. Ядерную ДНК дети получают поровну от обоих родителей, а митохондриальная ДНК передаются потомкам только от матери. Это связано с тем, что всю цитоплазму с содержащимися в ней митохондриями потомки получают вместе с яйцеклеткой, в то время как в сперматозоидах цитоплазма практически отсутствует. По этой причине женщина с митохондриальным заболеванием может передать его своим детям, а больной мужчина - нет.

В том случае, если все митохондрии в клетке имеют одинаковую копию ДНК дикого типа – наблюдается гомоплазмия (однотипность митохондриальной ДНК у индивидов). Но так как в митохондриях проходит процесс дыхания, связанный с повышенным количеством АФК, митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью, поэтому в нем нередки мутации, возникающие в течение жизни индивида. Кроме того, ряд мутаций митохондриального генома может быть передан по наследству от матери к ребёнку. Вследствие одновременного присутствия в митохондриях нормальных и мутантных молекул ДНК возникает гетероплазмия [2]. Митохондриальные мутации могут накапливаться в течение жизни индивида, формируя фенотип носителя.

По литературным данным, в патологии человека показана ассоциация ряда заболеваний с мутациями митохондриального генома, как врождёнными, так и соматическими, накопленными в течение онтогенеза. Митохондриальные цитопатии - гетерогенная группа системных расстройств, вызываемых нарушениями в

функционировании митохондрий. Данные патологии поражают преимущественно мышечную и нервную системы и, как правило, характеризуются поздним началом клинических проявлений. К настоящему времени описано много вариантов нарушения процесса окислительного фосфорилирования в митохондриях человека. Дефект может быть связан с одним или несколькими белковыми комплексами. В одной клетке, как было сказано ранее, могут одновременно существовать митохондрии с геномом дикого типа и несущие мутации, которые могут нарушать нормальное функционирование органелл. За счет первых клетка будет нормально функционировать некоторое время. Если же количество дефектных копий митохондриального генома в органелле превысит определённый уровень, продукция энергии в ней может упасть ниже допустимого порога. Когда в клетке становится слишком много таких плохо справляющихся со своими функциями органелл, потребность в энергии нарастает, в результате чего происходит компенсаторная пролиферация всех митохондрий, включая дефектные. Это лишь приводит к эскалации проблемы. Естественно, при этом в худшем положении оказываются те ткани, которые потребляют наибольшее количество энергии - мышечная и нервная. Таким образом, если пациент несет смесь нормальных и мутантных молекул митохондриальной ДНК, долгое время мутация может вообще не иметь внешних проявлений. На практике это проявляется более или менее длительным бессимптомным периодом при многих митохондриальных цитопатиях. Однако, исходя из вышеописанного, рано или поздно наступает момент, когда дефектные формы накапливаются в количестве, достаточном для проявления патологических признаков. Возраст манифестации заболевания варьирует у разных больных. Раннее начало заболевания приводит к более тяжелому течению и неутешительному прогнозу.

Симптомы, встречающиеся при митохондриальных цитопатиях

- в скелетных мышцах: низкая толерантность к физической нагрузке, гипотония, проксимальная миопатия, включающая фациальные и фарингеальные мышцы, офтальмопарез, птоз
- в сердце: нарушения сердечного ритма, гипертрофическая миокардиопатия
- в центральной нервной системе: атрофия зрительного нерва, пигментная ретинопатия, миоклонус, деменция, инсультподобные эпизоды, расстройства психики
- в периферической нервной системе: аксональная нейропатия, нарушения двигательной функции желудочно-кишечного тракта

- в эндокринной системе: диабет, гипопаратиреозидизм, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы

Некоторые группы наиболее часто встречающихся комбинаций симптомов клиницисты объединили в синдромы, все их названия являются аббревиатурами от английских названий симптомов. Ниже перечислен ряд синдромов.

- MELAS - Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes

- митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактацидоз и инсультоподобные эпизоды

- CPEO/PEO - External Ophthalmoplegia, Ophthalmoplegia plus syndrome - офтальмоплегия, связанная с поражением глазодвигательных мышц, офтальмоплегия

- KSS - Kearns-Sayre Syndrome - CPEO + ретинопатия/слабость проксимальных мышц/аритмия и атаксия

- MIDD - Maternally Inherited Diabetes and Deafness (наследуемые по материнской линии диабет и глухота)

- MERRF - Myoclonic Epilepsy associated with Ragged Red Fibres - миоклоническая эпилепсия с обнаружением RRF (мышечные волокна с измененными митохондриями - так называемые ragged-red волокна - RRF)

- LHON - Leber Hereditary Optic Neuropathy - врожденная нейропатия глазного нерва

- Leigh syndrome - детская острая некротизирующая энцефалопатия

- NAPR - Neuropathy, Ataxia and Pigmentary Retinopathy - нейропатия, атаксия и пигментная ретинопатия

- NIDDM - Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus - проявления инсулин-независимого сахарного диабета

- Синдром Альпера - прогрессивная дегенерация нейронов, прогрессивная полидистрофия.

В качестве материала, необходимого для забора у пациента при изучении митохондриальных мутаций, чаще всего используется кровь, а также ткань поражённых болезнью органов. Из биологического материала стандартными методами выделяется тотальная ДНК.

Характеристика мутаций митохондриального генома

Мутации митохондриального генома можно условно разделить на 2 типа: 1) Крупные структурные перестройки - дупликации и делеции, которые обычно являются спорадическими.

2) Мутации в генах, кодирующих белки, тРНК, рРНК, затрагивающие один или несколько нуклеотидов, в свою очередь подразделяющиеся на микроделеции/инсерции и однонуклеотидные замены.

Крупные структурные перестройки

Наиболее изученными среди этого типа мутаций митохондриального генома, вызывающих заболевания у человека, являются обширные делеции.

Среди методов изучения мутаций данного типа можно отметить следующие:

- ПЦР с вложенными праймерами (гнездная ПЦР). В качестве внутреннего стандарта, детектируемого параллельно в виде отдельного сигнала, берётся фрагмент ДНК, не содержащий мутацию [3]
- ПЦР-ПДФ с выбором двух сайтов рестрикции, промежутки между которыми содержат делецию\инсерцию [4]
- Гель-фракционирование тотальной ДНК, обработанной эндонуклеазой рестрикционного действия. [5]

В таблице 1 приведены сведения о некоторых изученных на данный момент крупных структурных перестройках.

Таблица 1. Характеристика ряда крупных структурных перестроек митохондриального генома

Мутация	Вызываемый синдром	Статья
Обширные делеции/инсерции		
Делеция позиций митохондриального генома с 5788 по 15448	Синдром Кернса-Сейра и гипопаратиреоз	[5]
Делеция позиций митохондриального генома с 4308 по 14874	MIDD	[6]

Дупликация нуклеотидов(СССССТСССС-тандемные повторы в позициях 305–314 и 956–965, позволяющие удвоить участок в 652осн.)	Непереносимость нагрузок, хронический прогрессирующий паралич наружных мышц глазного яблока, миопатия	[7]
Делеция позиций митохондриального генома с 8469 по 13447	Мерцательная аритмия	[8]
	Семейный нефротический синдром с фокально-сегментарным гломерулосклерозом	[9]
	Одностороннее поражение периферических артерий	[10]
	Ишемическая болезнь сердца	[11]

Мутации затрагивающие один или несколько нуклеотидов

Данный тип мутаций находит своё фенотипическое проявление только в том случае, если затронутые ими нуклеотиды находятся в кодирующей части или в участке регуляции транскрипции (промоторе или операторе) митохондриального гена.

Наиболее часто используемые методы изучения мутаций данного типа следующие:

- Прямое секвенирование фрагмента, содержащего мутацию, с последующим сравнением полученной последовательности со стандартом, взятым из базы GENBANK [12]
- Пиросеквенирование фрагмента, содержащего мутацию (возможно с подсчётом процента гетероплазии) [13]
- ПЦР в реальном времени с определением концентрации ДНК-фрагмента определённого типа (мутантный\нормальный аллель) [14]
- Аллель-специфическая ПЦР с праймерами, один из которых подобран непосредственно на участок, содержащий мутацию [15]
- ПЦР с последующей блот-гибридизацией по Саузерну с ДНК-зондами, комплементарными участку, содержащему мутацию [16]
- ПЦР-ПДРФ с сайтом рестрикции, содержащимся в исследуемом участке ДНК только при наличии мутации (непосредственно в месте мутирования). [17]

Более детальное описание ряда мутаций митохондриального генома, затрагивающих один или несколько нуклеотидов, приведено в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика ряда мутаций митохондриального генома, затрагивающих один или несколько нуклеотидов

Мутация	Затронутый ген	Затронутая аминокислота/ нуклеотид	Вызываемые расстройства	Статья
Замена нуклеотида				
T716G	12S rRNA	Нуклеотид 69	Рак желудка	[18]
T1095C		Нуклеотид 448	Наследуемая по материнской линии аминогликозид-индуцированная и бессимптомная потеря слуха	[19]
C1494T		Нуклеотид 847		[20]
A1555G		Нуклеотид 908	Гипертония, наследуемая по материнской линии	[21]
			Тугоухость, наследуемая по материнской линии	[22,23, 24]
T1658C	tRNA-Val	Нуклеотид 61, входит в состав стебелька Т-петли	СРЕО	[25]
T3200C	16S rRNA	Нуклеотид 1529	Сахарный диабет типа 2	[26]
G3242A	tRNA-Leu (кодон узнавания UUR)	Нуклеотид 13, входит в область терминации транскрипции петли DHU	Миелодиспластический синдром (МДС)	[27]
A3243G		Нуклеотид 14, входит в область терминации транскрипции петли DHU	Сахарный диабет типа 2	[14,28]
			Гломерулонефрит и нефротический синдром	[9,2, 30]
			MELAS	[31]
			MIDD	[32]
A3252C		Нуклеотид 23,	Сахарный диабет	[33]

		входит в область терминации транскрипции петли DHU	типа 2	
C3256T		Нуклеотид 25, входит в область терминации транскрипции стебелька петли DHU	MELAS интсультподобный удар, оксидативный дефект мышечного метаболизма	[34,35]
A3260G		Нуклеотид 29, входит в состав стебелька петли антикодона	Кардиомиопатия, миопатия	[36]
T3264C		Нуклеотид 33, входит в состав петли антикодона	Сахарный диабет типа 2	[37]
T3271C		Нуклеотид 40, входит в состав стебелька петли антикодона	MELAS	[38]
C3285T		Нуклеотид 54, входит в состав стебелька петли антикодона	Сахарный диабет типа 2	[39]
G3316A	ND1, комплекс 1	Аминокислота 4: аланин-треонин	Сахарный диабет типа 2	[40]
T3336C		Аминокислота 10: изолейцин, не изменяется	Сахарный диабет типа 2	[39,41, 42]
T3394C		Аминокислота 30: тирозин-гистидин	Сахарный диабет типа 2	[43]
A3421G		Аминокислота 39: валин-изолейцин	MIDD	[44]
G3460A		Аминокислота 52: аланин-треонин	LHON	[45,46, 47,48,49, 50,51]
A4401G		Некодирующий район	-	Матерински наследуемая гипертония

A4269G	tRNA-Ile	Нуклеотид 7, входит в состав стебелька акцептора	Дилатационная кардиомиопатия, энцефалопатия, глухота, эпилепсия	[36]
A4295G		Нуклеотид 37, входит в состав петли антикодона	Гипертензия, наследуемая по материнской линии	[53]
A4300G		Нуклеотид 42, входит в состав стебелька петли антикодона	Гипертоническая кардиомиопатия, ассоциированная с повреждением тяжёлой цепи миозина	[54]
A4317G		Нуклеотид 59, входит в состав Т-петли	Фатальная детская кардиомиопатия	[55]
A4833G	ND2, комплекс 1	Аминокислота 122: треонин-аланин	NIDDM	[56]
A5178C		Аминокислота 237: лейцин-изолейцин	Предрасположенность к острым инфарктом миокарда	[57]
A5874G	tRNA-Tyr	Нуклеотид 22, входит в состав стебелька DHU-петли	Непереносимость физических нагрузок	[58]
C6489A	CO1, комплекс 4	Аминокислота 196: лейцин-изолейцин	Парциальные эпилептические припадки	[59]
T 7587C	CO2, комплекс 4	Аминокислота 1: метеонин-треонин	Пониженный уровень выработки белка, митохондриальная энцефаломиопатия	[60]
T7671A		Аминокислота 29: метеонин-лизин	Лактацидоз, миопатия	[61]
G7706A		Аминокислота 41: аланин-пролин	Синдромом Альпера в раннем возрасте	[62]
A8296G	tRNA-Lys	Нуклеотид 2, входит в состав стебелька акцептора	Гипертрофическая кардиомиопатия	[63]
A8326G		Нуклеотид 37,	Муковисцидоз	[64]

		входит в состав петли антикодона		
A8344G		Нуклеотид 55, входит в состав Т-петли	Миоклоническая эпилепсия, MERRF	[65,31]
A8348G		Нуклеотид 59, входит в состав Т-петли	Кардиомиопатия	[66]
T8356C		Нуклеотид 65, входит в состав стебелька Т-петли	MERRF	[65]
G8363A		Нуклеотид 72, входит в состав стебелька акцептора	Гипертрофическая кардиомиопатия	[67]
			Энцефаломиопатия, нейросенсорная тугоухость, гипертрофическая кардиомиопатия, MERRF	[63]
T8993G/C	АТФ-синтаза, комплекс5	Аминокислота 156: лейцин-аргинин/пролин	NARP	[31]
G9379A	СОЗ, комплекс4	Аминокислота 58: триптофан-стоп-кодон Amber	Миопатия, молочнокислый ацидоз, замедленный рост	[68]
G9804A		Аминокислота 200: аланин-треонин	LHON	[45]
T9957C		Аминокислота 251: фенилаланин-лейцин	Гипертоническая кардиомиопатия, ассоциированная с повреждением тяжёлой цепи миозина	[54]
T9997C	tRNA-Gly	Нуклеотид 7, входит в состав стебелька акцептора	Гипертоническая кардиомиопатия в детском возрасте	[36]
A10006G		Нуклеотид 16, входит в состав	СРЕО	[25]

		DHU-петли		
A10044G		Нуклеотид 58, входит в состав Т- петли	Синдром внезапной смерти младенцев	[55]
T11253C	ND4, комплекс 1	Аминокислота 165: изолейцин-треонин	LHON	[69]
G11778A		Аминокислота 340: аргинин-гистидин	LHON	[45,46, 47,48,49, 70,71,72, 73,74, 75]
G12192A	tRNA-His	Нуклеотид 59, входит в состав Т- петли	Кардиомиопатия	[76]
T12297C	tRNA-Leu (кодон узнавания CUN)	Нуклеотид 33, входит в состав петли антикодона	Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)	[77]
G12315A		Нуклеотид 52, входит в состав стебелька Т-петли	Энцефалопатия	[78]
G13042A	ND5, комплекс 1	Аминокислота 236: аланин-треонин	MELAS и MERRF	[79]
G13513A		Аминокислота 393: аспарагиновая кислота-аспарагин	Атипичный синдром Ли	[80]
			Синдром Ли и пониженная активность CO1, синдром вульфа- Паркинсона-Уайта	[81]
G14459A	ND6, комплекс 1	Обратное направление синтеза - Аминокислота 72: аланин-валин	LHON, дисфункция базальных ганглиев, энцефалопатией	[82,83]
A14484G		Обратное направление синтеза - Аминокислота 64: метионин-валин	LHON, Митохондриальные миопатии	[45,46, 47,48, 71]
T14487C		Обратное направление синтеза - Аминокислота 63:	Двухсторонний некроз хвостатого ядра, бледного шара и чёрного вещества	[84]

		метеонин-валин	головного мозга	
T14577C или A-G		Обратное направление синтеза - Аминокислота 33: изолейцин-валин	Сахарный диабет типа 2	[85]
G15059A	Цитохром В, комплекс3	Аминокислота105: глицин-аргинин	Митохондриальные миопатии	[86]
G15257A		Аминокислота 171: аспарагиновая кислота-аспарагин	LHON	[45,47]
A15533G		Аминокислота 263: аспарагин- аспарагиновая кислота	Гипертония, эпизоды удушья, цианоз, молочно-кислый ацидоз	[87]
G15995A	tRNA-Pro	Нуклеотид 31, входит в состав стебелька петли антикодона	Муковисцидоз	[64]
Микроделеции/инсерции				
652insG	12S rRNA	Нуклеотид 5, дупликация G	Рак желудка	[18,88]
961insC		Нуклеотид 314, дупликация C	Аминогликозид- индуцированная потеря слуха	[24]

Заключение

При поступлении пациента в медицинское учреждение крайне важно определить причину имеющей место клинической картины. В случае с явными признаками наследственных цитопатий необходим скрининг мутаций митохондриального генома, для которых ранее была описана ассоциация с предварительно диагностированным заболеванием. Распространено мнение о том, что наследуемые цитопатии не имеют дискретной причины в виде какой-либо мутации митохондриального генома, но имеет значение суммарный мутантный фон, который формируют все мутантные аллели. [89,90,91] Симптомы заболевания возникают после достижения определённого порога мутационной нагрузки организма. [90,91] Эти сведения расширяют область поиска возможных причин заболевания.

Данная статья может быть полезна как для клиницистов, так и для медицинских генетиков, планирующих исследования пациентов с митохондриальными цитопатиями.

Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

Список литературы

1. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. // Nature. 1981 V. 290. № 5806. P.457-465.
2. Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. // Gene. 1999 V. 238, №1, P. 211-30.
3. Ota Y, Tanaka M, Sato W, Ohno K, Yamamoto T, Maehara M, Negoro T, Watanabe K, Awaya S, Ozawa T. Detection of platelet **mitochondrial DNA** deletions in Kearns-Sayre syndrome // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991, V. 32, №10, P. 2667-75.
4. Dhillon VS, Shahid M, Husain SA. Associations of MTHFR DNMT3b 4977 bp **deletion** in mtDNA and GSTM1 **deletion**, and aberrant CpG island hypermethylation of GSTM1 in non-obstructive infertility in Indian men // Mol Hum Reprod. 2007, V. 13, №4, P. 213-22.
5. Tengan CH, Kiyomoto BH, Rocha MS, Tavares VL, Gabbai AA, Moraes CT. **Mitochondrial** encephalomyopathy and hypoparathyroidism associated with a duplication and a **deletion** of **mitochondrial** deoxyribonucleic acid // J Clin Endocrinol Metab. 1998 V.83 №1, P. 125-9.
6. Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce I, Polak MA, Koontz DA, Wallace DC. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. // Nat Genet. 1992 V. 1, №1, P. 11-15.
7. Mancuso M, Vives-Bauza C, Filosto M, Marti R, Solano A, Montoya J, Gamez J, DiMauro S, Andreu AL. A mitochondrial DNA duplication as a marker of skeletal muscle specific mutations in the mitochondrial genome. // J Med Genet. 2004 V. 41, №6, P. 73.
8. Lai LP, Tsai CC, Su MJ, Lin JL, Chen YS, Tseng YZ, Huang SK. Atrial fibrillation is associated with accumulation of aging-related common type mitochondrial DNA deletion mutation in human atrial tissue. // Chest. 2003 V. 123, №2, P. 539-44.
9. Yamagata K, Muro K, Usui J, Hagiwara M, Kai H, Arakawa Y, Shimizu Y, Tomida C, Hirayama K, Kobayashi M, Koyama A. Mitochondrial DNA mutations in focal segmental glomerulosclerosis lesions. // J Am Soc Nephrol. 2002 V. 13, №7, P. 1816-23.

10. *Bhat HK, Hiatt WR, Hoppel CL, Brass EP.* Skeletal muscle mitochondrial DNA injury in patients with unilateral peripheral arterial disease. // *Circulation.* 1999 V. 99, №6, P. 807-12.
11. *Botto N, Berti S, Manfredi S, Al-Jabri A, Federici C, Clerico A, Ciofini E, Biagini A, Andreassi MG.* Detection of mtDNA with 4977 bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. // *Mutat Res.* 2005 V. 570, №1, P. 81-8.
12. *Wrischnik LA, Higuchi RG, Stoneking M, Erlich HA, Arnheim N, Wilson AC.* Length mutations in human mitochondrial DNA: direct sequencing of enzymatically amplified DNA. // *Nucleic Acids Res.* 1987, V. 15, №2, P. 529-42.
13. *Sazonova MA, Andrianova IV, Khazanova ZB, Sobenin IA.* Quantitative mitochondrial genome mutation investigation and possible role of the somatic mutations in development of atherosclerotic lesion of human aorta // *Atherosclerosis Suppl.* 2009, V.9 №1 P.113.
14. *Singh R, Ellard S, Hattersley A, Harries LW.* Rapid and sensitive real-time polymerase chain reaction method for detection and quantification of 3243A>G mitochondrial point mutation. // *J Mol Diagn.* 2006 V. 8, №2, P. 225-30.
15. *Guo ZF, Guo WS, Xiao L, Gao GQ, Lan F, Lu XG, Li K, Liao DF.* Discrimination of A1555G and C1494T Point Mutations in the Mitochondrial 12S rRNA Gene by On/Off Switch // *Appl Biochem Biotechnol.* 2011 Nov 10. [Epub ahead of print].
16. *Liang MH, Wong LJ.* Yield of mtDNA mutation analysis in 2,000 patients // *Am J Med Genet.* 1998, V. 77, №5, P. 395-400.
17. *Mkaouar-Rebai E, Tlili A, Masmoudi S, Charfeddine I, Fakhfakh F.* New polymorphic mtDNA restriction site in the 12S rRNA gene detected in Tunisian patients with non-syndromic hearing loss // *Biochem Biophys Res Commun.* 2008, V. 369 №3, P. 849-52.
18. *Han CB, Ma JM, Xin Y, Mao XY, Zhao YJ, Wu DY, Zhang SM, Zhang YK.* Mutations of mitochondrial 12S rRNA in gastric carcinoma and their significance. // *World J Gastroenterol.* 2005 V. 11, №1, P. 31-5.
19. *Li Z, Li R, Chen J, Liao Z, Zhu Y, Qian Y, Xiong S, Heman-Ackah S, Wu J, Choo DI, Guan MX.* Mutational analysis of the mitochondrial 12S rRNA gene in Chinese pediatric subjects with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss. // *Hum Genet.* 2005 V. 117, №1, P. 9-15.
20. *Zhao H, Li R, Wang Q, Yan Q, Deng JH, Han D, Bai Y, Young WY, Guan MX.* Maternally inherited aminoglycoside-induced and nonsyndromic deafness is associated with the novel C1494T

mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family. // *Am J Hum Genet.* 2004 V. 74, №1, P. 139-52.

21. *Chen H, Zheng J, Xue L, Meng Y, Wang Y, Zheng B, Fang F, Shi S, Qiu Q, Jiang P, Lu Z, Mo JQ, Lu J, Guan MX.* The 12S rRNA A1555G mutation in the mitochondrial haplogroup D5a is responsible for maternally inherited hypertension and hearing loss in two Chinese pedigrees. // *Eur J Hum Genet.* 2012.[Epub ahead of print].

22. *Guan MX, Fischel-Ghodsian N, Attardi G.* Molecular pathogenetic mechanism of maternally inherited deafness. // *Hum Mol Genet.* 1996 V. 5, №7, P. 963–971.

23. *Giordano C, Pallotti F, Walker WF, Checcarelli N, Musumeci O, Santorelli F, d'Amati G, Schon EA, DiMauro S, Hirano M, Davidson MM.* Pathogenesis of the deafness-associated A1555G mitochondrial DNA mutation. // *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 V. 293, №1, P. 521-9.

24. *Li R, Xing G, Yan M, Cao X, Liu XZ, Bu X, Guan MX.* Cosegregation of C-insertion at position 961 with the A1555G mutation of the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family with maternally inherited hearing loss. // *Am J Med Genet A.* 2004 V. 124A, №2, P. 113-7.

25. *Yan N, Cai S, Guo B, Mou Y, Zhu J, Chen J, Zhang T, Li R, Liu X.* A novel mitochondrial tRNA(Val) T1658C mutation identified in a CPEO family. // *Mol Vis.* 2010 V. 16, P. 1736-42.

26. *Yang T, Lam CW, Tsang MW, Tong SF, Kam GY, Chan LY, Poon PM, Wu X, Pang CP.* Novel mitochondrial 16S rRNA mutation, 3200T-->C, associated with adult-onset type 2 diabetes. // *Chin Med J (Engl).* 2002 V. 115, №5, P. 753-8.

27. *Gattermann N, Wulfert M, Junge B, Germing U, Haas R, Hofhaus G.* Ineffective hematopoiesis linked with a mitochondrial tRNA mutation (G3242A) in a patient with myelodysplastic syndrome. // *Blood.* 2004 V. 103, №4, P. 1499-502.

28. *Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, Trembath RC.* Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. // *Lancet.* 1992 V. 340. № 8832. P. 1376-9.

29. *Singh R, Ellard S, Hattersley A, Harries LW.* Rapid and sensitive real-time polymerase chain reaction method for detection and quantification of 3243A>G mitochondrial point mutation. // *J Mol Diagn.* 2006 V. 8, №2, P. 225-30.

30. *Löwik MM, Hol FA, Steenbergen EJ, Wetzels JF, van den Heuvel LP.* Mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) mutation in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. // *Nephrol Dial Transplant.* 2005 V. 20. № 2. P. 336-41.

31. *Wong LJ, Senadheera D.* Direct detection of multiple point mutations in mitochondrial DNA. // *Clin Chem.* 1997 V. 43. № 10. P. 1857-61.
32. *Kobayashi Z, Tsunemi T, Miake H, Tanaka S, Watabiki S, Morokuma Y.* A mother and a child with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) showing atrophy of the cerebrum, cerebellum and brainstem on magnetic resonance imaging (MRI). // *Intern Med.* 2005 V. 44. № 4. P. 328-31.
33. *Morten KJ, Cooper JM, Brown GK, Lake BD, Pike D, Poulton J.* A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. // *Hum Mol Genet.* 1993 V. 2. № 12. P. 2081-7.
34. *Jeppesen TD, Schwartz M, Hansen K, Danielsen ER, Wibrand F, Vissing J.* Late onset of stroke-like episode associated with a 3256C-->T point mutation of mitochondrial DNA. // *J Neurol Sci.* 2003 V. 214. № 1-2. P. 17-20.
35. *Собенин ИА, Сазонова МА, Мясоедова ВА, Куриченко ТВ, Иванова ММ, Постнов АЮ, Орехов АН.* Полиморфизм 3256С/Т митохондриальной ДНК как маркер ишемической болезни сердца и атеросклероза // *Проблемы и перспективы современной науки.* 2011, Т. 3 №1, с. 108-110.
36. *Turner LF, Kaddoura S, Harrington D, Cooper JM, Poole-Wilson PA, Schapira AH.* Mitochondrial DNA in idiopathic cardiomyopathy. // *Eur Heart J.* 1998 V. 19. № 11. P. 1725-9.
37. *Suzuki Y, Suzuki S, Hinokio Y, Chiba M, Atsumi Y, Hosokawa K, Shimada A, Asahina T, Matsuoka K.* Diabetes associated with a novel 3264 mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation. // *Diabetes Care.* 1997 V. 20. № 7. P. 1138-40.
38. *Stenqvist L, Paetau A, Valanne L, Suomalainen A, Pihko H.* A juvenile case of MELAS with T3271C mitochondrial DNA mutation. // *Pediatr Res.* 2005 V. 58. № 2. P. 258-62.
39. *Ma L, Wang H, Chen J, Jin W, Liu L, Ban B, Shen J, Hua Z, Chai J.* Mitochondrial gene variation in type 2 diabetes mellitus: detection of a novel mutation associated with maternally inherited diabetes in a Chinese family. // *Chin Med J (Engl).* 2000 V. 113. № 2. P. 111-6.
40. *Nakagawa Y, Ikegami H, Yamato E, Takekawa K, Fujisawa T, Hamada Y, Ueda H, Uchigata Y, Miki T, Kumahara Y.* A new mitochondrial DNA mutation associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. // *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 V. 209. № 2. P. 664-8.
41. *Matsunaga H, Tanaka Y, Tanaka M, Gong JS, Zhang J, Nomiyama T, Ogawa O, Ogihara T, Yamada Y, Yagi K, Kawamori R.* Antiatherogenic mitochondrial genotype in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes Care.* 2001 V. 24. № 3. P. 500-3.

42. Желанкин А.В., Сазонова М.А., Коробов Г.А., Хасанова З.Б., Постнов А.Ю., Орехов А.Н., Собенин И.А. Детекция замены тимина на цитозин в позиции 3336 митохондриального генома при атеросклеротических поражениях человека // Современный мир, природа и человек. 2011, Т.2 №1, с. 59-61.
43. Hirai M, Suzuki S, Onoda M, Hinokio Y, Ai L, Hirai A, Ohtomo M, Komatsu K, Kasuga S, Satoh Y, Akai H, Toyota T. Mitochondrial DNA 3394 mutation in the NADH dehydrogenase subunit 1 associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. // Biochem Biophys Res Commun. 1996 V. 219. № 3. P.951-5.
44. Chen FL, Liu Y, Song XY, Hu HY, Xu HB, Zhang XM, Shi JH, Hu J, Shen Y, Lu B, Wang XC, Hu RM. A novel mitochondrial DNA missense mutation at G3421A in a family with maternally inherited diabetes and deafness. // Mutat Res. 2006 V. 602. № 1-2 P. 26-33.
45. Schollen E, Vandenberk P, Cassiman JJ, Matthijs G. Development of reverse dot-blot system for screening of mitochondrial DNA mutations associated with Leber hereditary optic atrophy. // Clin Chem. 1997 V. 43. № 1. P. 18-23.
46. Руденская ГЕ, Захарова ЕЮ, Адарчева ЛС, Михайлова ЕН, Карлова ИЗ. Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера: неврологические и другие внеглазные проявления // Журнал неврологии и психиатрии. 2004 Т.2 №40.
47. Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. // Neurogenetics. 2001 V. 3. № 3. P. 119-25.
48. Kermode AG, Moseley IF, Kendall BE, Miller DH, MacManus DG, McDonald WI. Magnetic resonance imaging in Leber's optic neuropathy. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989 V. 52. № 5. P. 671-4.
49. Puomila A, Viitanen T, Savontaus ML, Nikoskelainen E, Huoponen K. Segregation of the ND4/11778 and the ND1/3460 mutations in four heteroplasmic LHON families. // J Neurol Sci. 2002 V. 205. № 1. P. 41-5.
50. Hwang JM, Chang BL, Koh HJ, Kim JY, Park SS. Leber's hereditary optic neuropathy with 3460 mitochondrial DNA mutation. // J Korean Med Sci. 2002 V. 17. № 2. P. 283-6.
51. Man PY, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. // Am J Hum Genet. 2003 V. 72. № 2. P. 333-9.

52. Ronghua Li, Yuqi Liu, Zongbin Li, Li Yang, Shiwen Wang, Min-Xin Guan. Failures in Mitochondrial tRNA^{Met} and tRNA^{Gln} Metabolism Caused by the Novel 4401A>G Mutation Are Involved in Essential Hypertension in a Han Chinese Family. // *Hypertension*, 2009 54-329.
53. Li Z, Liu Y, Yang L, Wang S, Guan MX. Maternally inherited hypertension is associated with the mitochondrial tRNA(Ile) A4295G mutation in a Chinese family. // *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 V. 367. № 4. P. 906-11.
54. Arbustini E, Fasani R, Morbini P, Diegoli M, Grasso M, Dal Bello B, Marangoni E, Banfi P, Banchieri N, Bellini O, Comi G, Narula J, Campana C, Gavazzi A, Danesino C, Viganò M. Coexistence of mitochondrial DNA and beta myosin heavy chain mutations in hypertrophic cardiomyopathy with late congestive heart failure. // *Heart*. 1998 V. 80. № 6. P. 548-58.
55. Tomari Y, Hino N, Nagaike T, Suzuki T, Ueda T. Decreased CCA-addition in human mitochondrial tRNAs bearing a pathogenic A4317G or A10044G mutation. // *J Biol Chem*. 2003 V. 278. № 19. P. 16828-33.
56. Kong QP, Bandelt HJ, Sun C, Yao YG, Salas A, Achilli A, Wang CY, Zhong L, Zhu CL, Wu SF, Torroni A, Zhang YP. Updating the East Asian mtDNA phylogeny: a prerequisite for the identification of pathogenic mutations. // *Hum Mol Genet*. 2006 V. 15. № 13. P. 2076-86.
57. Mukae S, Aoki S, Itoh S, Sato R, Nishio K, Iwata T, Katagiri T. Mitochondrial 5178A/C genotype is associated with acute myocardial infarction. // *Circ J*. 2003 V. 67. № 1. P. 16-20.
58. Pulkes T, Siddiqui A, Morgan-Hughes JA, Hanna MG. A novel mutation in the mitochondrial tRNA(Tyr) gene associated with exercise intolerance. // *Neurology*. 2000 V. 55. № 8. P. 1210-2.
59. Varlamov DA, Kudin AP, Vielhaber S, Schröder R, Sassen R, Becker A, Kunz D, Haug K, Rebstock J, Heils A, Elger CE, Kunz WS. Metabolic consequences of a novel missense mutation of the mtDNA CO I gene. // *Hum Mol Genet*. 2002 V. 11. № 16. P. 1797-805.
60. Clark KM, Taylor RW, Johnson MA, Chinnery PF, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Andrews RM, Nelson IP, Wood NW, Lamont PJ, Hanna MG, Lightowlers RN, Turnbull DM. An mtDNA mutation in the initiation codon of the cytochrome C oxidase subunit II gene results in lower levels of the protein and a mitochondrial encephalomyopathy. // *Am J Hum Genet*. 1999 V. 64. № 5. P. 1330-1339.
61. Rahman S, Taanman JW, Cooper JM, Nelson I, Hargreaves I, Meunier B, Hanna MG, García JJ, Capaldi RA, Lake BD, Leonard JV, Schapira AH. A missense mutation of cytochrome oxidase subunit II causes defective assembly and myopathy. // *Am J Hum Genet*. 1999 V. 65. № 4. P. 1030-9.

62. *Uusimaa J, Finnilä S, Vainionpää L, Kärppä M, Herva R, Rantala H, Hassinen IE, Majamaa K.* A mutation in mitochondrial DNA-encoded cytochrome c oxidase II gene in a child with Alpers-Huttenlocher-like disease. // *Pediatrics.* 2003 V. 111. № 3. P. 262-8.
63. *Bornstein B, Mas JA, Patrono C, Fernández-Moreno MA, González-Vioque E, Campos Y, Carozzo R, Martín MA, del Hoyo P, Santorelli FM, Arenas J, Garesse R.* Comparative analysis of the pathogenic mechanisms associated with the G8363A and A8296G mutations in the mitochondrial tRNA(Lys) gene. // *Biochem J.* 2005 V. 387. № 3. P. 773-8.
64. *Wong LJ, Liang MH, Kwon H, Bai RK, Alper O, Gropman A.* A cystic fibrosis patient with two novel mutations in mitochondrial DNA: mild disease led to delayed diagnosis of both disorders. // *Am J Med Genet.* 2002 V. 113. № 1. P. 59-64.
65. *DiMauro S, Hirano M, Kaufmann P, Tanji K, Sano M, Shungu DC, Bonilla E, DeVivo DC.* Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged red fibers. // *Adv Neurol.* 2002 № 89. P. 217-29.
66. *Terasaki F, Tanaka M, Kawamura K, Kanzaki Y, Okabe M, Hayashi T, Shimomura H, Ito T, Suwa M, Gong JS, Zhang J, Kitaura Y.* A case of cardiomyopathy showing progression from the hypertrophic to the dilated form: association of Mt8348A->G mutation in the mitochondrial tRNA(Lys) gene with severe ultrastructural alterations of mitochondria in cardiomyocytes. // *Jpn Circ J.* 2001 V. 65. № 7. P. 691-4.
67. *Santorelli FM, Mak SC, El-Schahawi M, Casali C, Shanske S, Baram TZ, Madrid RE, DiMauro S.* Maternally inherited cardiomyopathy and hearing loss associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNA(Lys) gene (G8363A). // *Am J Hum Genet.* 1996 V. 58. № 5. P. 933-9.
68. *Horváth R, Scharfe C, Hoeltzenbein M, Do BH, Schröder C, Warzok R, Vogelgesang S, Lochmüller H, Müller-Höcker J, Gerbitz KD, Oefner PJ, Jaksch M.* Childhood onset mitochondrial myopathy and lactic acidosis caused by a stop mutation in the mitochondrial cytochrome c oxidase III gene. // *J Med Genet.* 2002 V. 39. № 11. P. 812-6.
69. *Leo-Kottler B, Luberichs J, Besch D, Christ-Adler M, Fauser S.* Leber's hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic results in a patient with a point mutation at np T11253C (isoleucine to threonine) in the ND4 gene and spontaneous recovery. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002 V. 240. № 9. P. 758-64.

70. *Feng X, Pu W, Gao D.* Diagnostic and differential diagnostic potential of mitochondrial DNA assessment in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2001 V. 37. № 3. P. 174-7.
71. *Mackey DA, Oostra RJ, Rosenberg T, Nikoskelainen E, Bronte-Stewart J, Poulton J, Harding AE, Govan G, Bolhuis PA, Norby S.* Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. // *Am J Hum Genet.* 1996 V. 59. № 2. P. 481-5.
72. *Mashima Y, Kigasawa K, Hasegawa H, Tani M, Oguchi Y.* High incidence of pre-excitation syndrome in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy. // *Clin Genet.* 1996 V. 50. № 6. P. 535-7.
73. *Nikoskelainen E, Wanne O, Dahl M.* Pre-excitation syndrome and Leber's hereditary optic neuroretinopathy. // *Lancet.* 1985 V. 1. № 8430. P. 696.
74. *Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Da Costa J, Harding AE.* The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. // *Brain.* 1995 V. 118, №2, P. 319-37.
75. *Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, Elsas LJ 2nd, Nikoskelainen EK.* Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. // *Science.* 1988 V. 242(4884), P. 1427-30.
76. *Shin WS, Tanaka M, Suzuki J, Hemmi C, Toyooka T.* A novel homoplasmic mutation in mtDNA with a single evolutionary origin as a risk factor for cardiomyopathy. // *Am J Hum Genet.* 2000 V. 67, №6, P. 1617-20.
77. *Grasso M, Diegoli M, Brega A, Campana C, Tavazzi L, Arbustini E.* The mitochondrial DNA mutation T12297C affects a highly conserved nucleotide of tRNA(Leu(CUN)) and is associated with dilated cardiomyopathy. // *Eur J Hum Genet.* 2001 V. 9. № 4. P. 311-5.
78. *Fu K, Hartlen R, Johns T, Genge A, Karpati G, Shoubridge EA.* A novel heteroplasmic tRNA^{Leu(CUN)} mtDNA point mutation in a sporadic patient with mitochondrial encephalomyopathy segregates rapidly in skeletal muscle and suggests an approach to therapy. // *Hum Mol Genet.* 1996 V. 5. № 11. P. 1835-40.
79. *Naini AB, Lu J, Kaufmann P, Bernstein RA, Mancuso M, Bonilla E, Hirano M, DiMauro S.* Novel mitochondrial DNA ND5 mutation in a patient with clinical features of MELAS and MERRF. // *Arch Neurol.* 2005 V. 62. № 3. P. 473-476.

80. Chol M, Lebon S, Bénit P, Chretien D, de Lonlay P, Goldenberg A, Odent S, Hertz-Pannier L, Vincent-Delorme C, Cormier-Daire V, Rustin P, Rötig A, Munnich A. The mitochondrial DNA G13513A MELAS mutation in the NADH dehydrogenase 5 gene is a frequent cause of Leigh-like syndrome with isolated complex I deficiency. // *J Med Genet*. 2003 V. 40. № 3. P. 188-91.
81. Ruiter EM, Siers MH, van den Elzen C, van Engelen BG, Smeitink JA, Rodenburg RJ, Hol FA. The mitochondrial 13513G>A mutation is most frequent in Leigh syndrome combined with reduced complex I activity, optic atrophy and/or Wolff-Parkinson-White. // *Eur J Hum Genet*. 2007 V. 15. № 2. P. 155-61.
82. Gropman A, Chen TJ, Perng CL, Krasnewich D, Chernoff E, Tiff C, Wong LJ. Variable clinical manifestation of homoplasmic G14459A mitochondrial DNA mutation. // *Am J Med Genet A*. 2004 V. 124A. № 4. P. 377-82.
83. Brown MD, Voljavec AS, Lott MT, Torroni A, Yang CC, Wallace DC. Mitochondrial DNA complex I and III mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy. // *Genetics*. 1992 V. 130. № 1. P. 163-73.
84. Solano A, Roig M, Vives-Bauza C, Hernandez-Peña J, Garcia-Arumi E, Playan A, Lopez-Perez MJ, Andreu AL, Montoya J. Bilateral striatal necrosis associated with a novel mutation in the mitochondrial ND6 gene. // *Ann Neurol*. 2003 V. 54. № 4. P. 527-30.
85. Tawata M, Hayashi JI, Isobe K, Ohkubo E, Ohtaka M, Chen J, Aida K, Onaya T. A new mitochondrial DNA mutation at 14577 T/C is probably a major pathogenic mutation for maternally inherited type 2 diabetes. // *Diabetes*, 2000 V. 49. № 7. P. 1269-72.
86. Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, Bruno C, Penn AS, Tanji K, Pallotti F, Iwata S, Bonilla E, Lach B, Morgan-Hughes J, DiMauro S. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. // *N Engl J Med*. 1999 V. 341. № 14. P. 1037-44.
87. Gil Borlado MC, Moreno Lastres D, Gonzalez Hoyuela M, Moran M, Blazquez A, Pello R, Marin Buera L, Gabaldon T, Garcia Peñas JJ, Martín MA, Arenas J, Ugalde C. Impact of the mitochondrial genetic background in complex III deficiency. // *PLoS One*. 2010 V. 5. № 9.
88. Сазонова М.А., Иванова М.М., Желанкин А.В., Митрофанов К.Ю., Хасанова Б., Собенин И.А., Мясоедова В.А., Постнов А.Ю., Орехов А.Н. Детекция мутации митохондриального генома человека 652insG при атеросклеротических поражениях сосудов человека. Молекулярная диагностика-2010 // Сборник трудов VII всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Т. V, с. 109-112.

89. *Sternberg D, Danan C, Lombès A, Laforêt P, Girodon E, Goossens M, Amselem S.* Exhaustive scanning approach to screen all the mitochondrial tRNA genes for mutations and its application to the investigation of 35 independent patients with mitochondrial disorders. // *Hum Mol Genet.* 1998 V. 7, №1, P. 33-42.

90. *Nomiyama T, Tanaka Y, Piao L, Hattori N, Uchino H, Watada H, Kawamori R, Ohta S.* Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA and atherosclerosis in diabetic patients. // *Ann N Y Acad Sci.* 2004 V. 1011:193-204.

91. *Nomiyama T, Tanaka Y, Piao L, Hattori N, Uchino H, Watada H, Kawamori R, Ohta S.* Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA and atherosclerosis in diabetic patients. // *Ann N Y Acad Sci.* 2004 V. 1011. P. 193-204.