

А.В. Желанкин^{1,2}, М.А. Сазонова^{1,3}

Ассоциация мутаций митохондриального генома человека с хроническими заболеваниями невоспалительного генеза: сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертонией и различными видами кардиомиопатии

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

² Научно-исследовательский институт атеросклероза Российской Академии естественных наук, 121609, Москва, а/я №21

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Генетическая предрасположенность имеет большое значение среди прочих факторов риска некоторых социально значимых хронических заболеваний невоспалительного генеза. При этом роль в развитии этих заболеваний могут играть изменения как в ядерном, так и в митохондриальном геноме человека. Исследования последних лет показали, что мутации митохондриального генома ассоциированы с такими заболеваниями, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония, и различные виды кардиомиопатии. Материнское наследование в ряде случаев заболеваний позволяет предположить, что их причиной могут являться именно дефекты митохондриальной ДНК.

Ключевые слова: митохондриальный геном, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония, кардиомиопатия

A.V. Zhelankin^{1,2}, M.A. Sazonova^{1,3}

Association of the mutations in the human mitochondrial genome with chronic non-inflammatory diseases: type 2 diabetes, hypertension and different types of cardiomyopathy

¹ The Institute for General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

² Institute for Atherosclerosis Research, Russian Academy of Natural Sciences, postbox 21, Moscow, Russia

³ Russian Cardiology Research Center, 15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russia

Genetic predisposition is of great importance among other risk factors of certain socially significant chronic non-inflammatory diseases. Changes in both nuclear and mitochondrial human genome may play a role in the development of these diseases. Recent studies have shown that mutations in the mitochondrial genome are associated with some diseases, such as type 2 diabetes, hypertension, and various types of cardiomyopathy. Maternal inheritance in some cases suggests that their cause may be precisely the defects of mitochondrial DNA.

Key words: mitochondrial genome, type 2 diabetes, hypertension, cardiomyopathy

Хронические заболевания невоспалительного генеза в XXI веке занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения России и развитых стран. Наиболее значимыми среди них являются такие заболевания, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет 2-го типа. Артериальная гипертония наносит огромный ущерб здоровью населения, будучи наиболее сильным

фактором риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие артериальной гипертонии влияет на смертность от ишемической болезни сердца и мозговых инсультов. По причине ишемической болезни сердца происходит наибольшее количество смертей в мире (около 13% от общей смертности населения, и до 28% в некоторых развитых странах). Летальные исходы вследствие инфарктов миокарда и инсультов составляют около 10% от общей смертности в мире. Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Число лиц, страдающих сахарным диабетом, увеличивается из года в год, и, по данным

Для корреспонденции: Желанкин Андрей Викторович, младш. научн. сотр. лаб. клеточных механизмов атерогенеза ФГБУ «НИИОПП» РАМН. E-mail: paleomania@yandex.ru

Международной диабетической федерации, в 2010 г. в достигло около 285 млн, что составляет 6,6% от общего населения планеты [3, 29].

Генетическая предрасположенность имеет большое значение среди прочих факторов риска данных заболеваний, при этом на развитие патологий могут влиять изменения как в ядерном, так и в митохондриальном геноме человека. Но если к настоящему моменту ассоциация ядерного генома с рассматриваемыми патологиями в достаточной степени изучена, то роль мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК) в развитии этих заболеваний до сих пор раскрыта не полностью.

Ассоциация мутаций митохондриального генома с заболеваниями человека

Митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью, и в течение жизни индивида в нем нередко возникают мутации. Это связано с прохождением в митохондриях процессов дыхания и, соответственно, с повышенным количеством активных форм кислорода. В настоящее время известно более 100 точечных мутаций и несколько сот структурных перестроек мтДНК, ассоциированных с характерными нейромышечными и другими митохондриальными синдромами — от летальных в неонатальном периоде жизни до заболеваний с поздним началом. Наиболее значимыми среди них являются: митохондриальные миопатии и энцефаломиопатии, обусловленные мутациями в генах транспортных РНК; наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON), синдром MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз, инсультоподобные состояния); синдром MERRF (микоклоническая эпилепсия в сочетании с «рваными красными» мышечными волокнами); синдром Барта, синдром Кирнса—Сейра. У лиц, страдающих различными типами кардиомиопатий, наследуемых по материнской линии, выявлены мутации в генах, кодирующих митохондриальные тРНК [5].

Однако список болезней, ассоциированных с изменениями в мтДНК, отнюдь не ограничивается этими «первичными» митохондриальными заболеваниями. Громадное количество болезней включает в себя нарушения клеточного энергообмена в качестве «вторичных» звеньев патогенеза.

Митохондриальные мутации при хронических заболеваниях невоспалительного генеза

Исследования последних лет показывают, что мутации митохондриального генома ассоциированы с такими хроническими заболеваниями невоспалительного генеза, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, и различные виды кардиомиопатии.

Сахарный диабет 2-го типа характеризуется нарушением взаимодействия инсулина с клетками тканей организма (инсулинорезистентность) как следствием изменения структуры или уменьшения количества специфических рецепторов для инсулина, изменения структуры самого инсулина или нарушения внутриклеточных механизмов передачи сигнала от рецепторов к органеллам клетки [1]. Сахарный диабет является мощным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день большинство смертей от сахарного диабета обусловлено сосудистой патологией, часто являющейся следствием диабета [10].

Один из предлагаемых генетических факторов сахарного диабета 2-го типа — это мутации митохондриального генома. Возможная причина связи митохондриальных мутаций с развитием этого заболевания заключается в том, что митохондрии играют важную роль в глюкозо-индуцированной секреции инсулина в β -клетки поджелудочной железы. Материнское наследование в ряде случаев сахарного диабета 2-го типа позволяет предположить, что именно дефекты мтДНК могут являться причиной заболевания. Известно, что tRNA^{Leu(UUR)} и смежная с ней область субъединицы 1 NADH-дегидрогеназы (ND1) в рамках митохондриального генома связаны с высоким риском сахарного диабета [33, 34].

Ниже приведены описания исследований ассоциации мутаций мтДНК с сахарным диабетом 2-го типа.

Нуклеотидные замены 3316G→A, 3394T→C, 3426A→G (ND1). Мутация 3316G→A меняет неполярный аланин на полярный треонин (GCC→AKK), 3394T→C преобразует тирозин в гистидин (TAT→CAT). 3426A→G — это мутация, находящаяся в триplete, кодирующем валин, наличие которой изменяет конфигурацию мтДНК. В результате изменяется конфигурация продукта гена ND1 — белковой субъединицы 1 NADH-дегидрогеназы, которая оказывает влияние на ферментативную активность дыхательного комплекса, что, в свою очередь, может привести к нарушению окислительного фосфорилирования в системе митохондрий. Это может уменьшить возможность секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, и внести вклад в патогенез сахарного диабета. Исследование показало значимые различия по частоте встречаемости этих трех мутаций между группой диабетиков и группой контрольных пациентов. В группе больных диабетом у лиц, несущих митохондриальные мутации гена ND1, чаще обнаруживалось семейное наследование диабета по материнской линии по сравнению с лицами, у которых эти мутации отсутствовали. Для одного из пациентов с мутацией 3426A→G была проанализирована родословная, и были найдены еще 12 членов семьи по материнской линии, несущих эту мутацию [34].

3421A→G (ND1). Мутация была обнаружена в семье с наследованием сахарного диабета 2-го типа по материнской линии, но не присутствовала ни у 1350 не связанных друг с другом больных, ни у 50 не страдающих диабетом людей. Было обнаружено, что у всех членов семьи с диабетом болезнь начиналась в период 35—42 лет, и сопровождалась глухотой различной степени [9].

3243A→G (tRNA-Leu). Замена А на G в позиции A3243G в tRNA^{Leu(UUR)} гена является наиболее часто встречающимся дефектом, связанным с сахарным диабетом. Эта мутация была впервые описана в связи с нервно-мышечным метаболическим синдромом MELAS, в которых диабет является общим признаком, а недавно была признана в качестве причины диабетического подтипа матерински унаследованного диабета и глухоты (MIDD) [21]. По другим данным, эта мутация является соматической и ее причиной является окислительный стресс. Поскольку диабет может привести к окислительному стрессу, можно предполагать, что накопление соматических мутаций A3243G в митохондриальной ДНК может быть ускорено диабетом [30].

14577T→C (ND6). Проведено исследование 69-летней женщины с сахарным диабетом типа 2 из семьи с 16-ю больными сахарным диабетом с типичным наследованием по материнской линии. У пробанда не обнаружено никаких серьезных делеций в митохондриальной ДНК. Также были проведены исследования на гибридных клетках: экзогенные митохондриальные ДНК, взятые у пробанда и контрольных пациентов, были перенесены в клетки HeLa (линия раковых клеток, используемых для научных исследований) с последующей их культивацией и клонированием. По сравнению с гибридными клетками контроля, в гибридных клетках пробанда были обнаружены 6 замен нуклеотидов. Среди них 14577T→C, со степенью гетероплазмии 98,9%, является новым миссенс-замещением в гене дегидрогеназы NADH 6. Мутация 14577T→C, вероятно, является основной патогенной мутацией для диабета типа 2 в этой семье [27].

3200T→C (16S rRNA). Для исследования были привлечены в общей сложности 277 больных сахарным диабетом 2-го типа и 241 здоровых лиц. Были исследованы четыре гомоплазмические нуклеотидные замены, 3200T→C, 3206C→T, 3290T→C и 3316G→A. Только мутация 3200T→C присутствовала у диабетиков и отсутствовала у здоровых людей. Между тремя другими вариантами мутаций и диабетом 2-го типа не было выявлено статистически значимых связей [33].

8296A→G (tRNA-Lys). Проведен анализ 1216 пациентов с сахарным диабетом, 44 пациентов с нейросенсорной глухотой и контрольная группа из

300 чел., не страдающих диабетом. Мутация была выявлена у 11 неродственных диабетиков (0,90%), одного больного с глухотой (2,3%) и отсутствовала в контрольной группе. Семь из этих 12 испытуемых унаследовали заболевание по материнской линии. Глухота была выявлена у 7 из 12 пробандов. В родословных четырех семей сахарный диабет наследовался по материнской линии на протяжении двух или трех поколений. Эта мутация может объяснить не более чем 1% причин сахарного диабета [13].

3264T→C (tRNA-Leu). Мутация обнаружена у пробанда, больного сахарным диабетом (0,5% мутантной ДНК в лейкоцитах и 30% в мышцах), но не обнаружена среди выборки из 201 здоровых людей. Гетероплазмия мутации, материнское наследование сахарного диабета и симптомы, связанные с митохондриальной дисфункцией говорят о патогенности данной мутации [26].

Артериальная гипертензия — это заболевание, характеризующееся стойким, хроническим повышением систолического (более 140 мм рт. ст.) и диастолического (более 90 мм рт. ст.) артериального давления. Артериальная гипертензия является одним из основных факторов смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Причинами летального исхода артериальной гипертензии чаще всего являются ишемическая болезнь сердца с последующими инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, инсультом, прогрессирующей почечной недостаточностью.

В развитии эссенциальной артериальной гипертензии одним из основных факторов является генетический. В настоящее время ученые исследуют генетические факторы, которые поражают ренин-ангиотензиновую систему, занимающую центральное место в регуляции солевого и жидкостного гомеостаза и поддержания сосудистого тонуса. Стимуляция или ингибирование этой системы, соответственно, повышает или понижает кровяное давление. В частности, исследования гена ангиотензиногена показали взаимосвязь его полиморфизмов M235T и T174M с развитием артериальной гипертензии [22].

У больных с семейными и спорадическими формами идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ) были обнаружены мутации гена *VMPR2* (bone morphogenetic protein receptor, type 2). По-видимому, при мутации этого гена или выходе его из строя сосудистые клетки в малой легочной артерии могут нерегулируемо расти и блокировать кровеносные сосуды [32].

В последнее время был проведен ряд исследований, направленных на изучение ассоциации мутаций митохондриального генома с артериальной гипертензией. Описания этих исследований приведены ниже.

4295A→G (tRNA-Ile). Проанализированы клинические, генетические и молекулярные характеристики китайской семьи, включающей 3 поколения, с матерински наследуемой гипертонией. У всех родственников со стороны матери в этой семье гипертония проявлялась в различной степени с возраста от 36 до 56 лет. Анализ последовательностей митохондриальной ДНК в этой родословной показал наличие мутации тРНК-Ile 4295A→G, ранее известной как ассоциированной с кардиомиопатией, и 33 других вариантов, принадлежащих к азиатской гаплогруппе D4j. Наличие мутации 4295A→G в нескольких генетически не связанных семьях, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и при этом отсутствие ее у 242 пациентов контроля, убедительно свидетельствует о том, что эта мутация ассоциирована с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний [16].

4401A→G (tRNA-Gln и tRNA-Met). Были исследованы клинические, генетические и молекулярные характеристики китайской семьи с матерински наследуемой гипертонией. Три из семи родственников по материнской линии в этой семье, имеющей четыре поколения, в различной степени были подвержены гипертонической болезни, которая начинала развиваться в возрасте от 35 до 60 лет. Анализ митохондриальной ДНК в этой родословной выявил новую гомоплазмическую мутацию 4401A→G. Эта мутация отсутствовала у 242 контрольных пациентов. Гомоплазмическая форма, слабое биохимическое проявление, позднее начало, и неполная пенетрантность артериальной гипертонии в этой семье позволяют предположить, что мутации 4401A→G недостаточно для получения клинического фенотипа. Таким образом, другие факторы, например, гены-модификаторы, влияние окружающей среды и личностные особенности, также могут способствовать развитию гипертонии у людей, несущих эту мутацию [23].

4435A→G (tRNA-Met). Проанализированы клинические, генетические и молекулярные характеристики китайской семьи с матерински наследуемой гипертонией. В этой семье родственники по материнской линии представлены людьми, в различной степени подверженными артериальной гипертонии, начинающей проявляться в возрасте от 44 до 55 лет. Анализ митохондриальной ДНК в этой родословной выявил новую гомоплазмическую мутацию 4435A→G [35].

Кардиомиопатии — это первичные невоспалительные поражения миокарда невыясненной этиологии, не связанные с клапанными пороками или внутрисердечными шунтами, артериальной или легочной гипертонией, ишемической болезнью сердца или системными заболеваниями (коллагенозы, амилоидоз, гемохроматоз и др.). Основные формы кардиомиопатии:

гипертрофическая (обструктивная и необструктивная), застойная (дилатационная) и рестриктивная (встречается редко).

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — это увеличение размеров сердца вследствие диффузной гипертрофии стенок левого желудочка, реже только верхушки сердца. Частота ГКМП составляет 0,2%, смертность при этом заболевании 2—4%. Доказана наследственная природа ГКМП. Это так называемая «семейная гипертрофическая кардиомиопатия».

Застойная (дилатационная) кардиомиопатия (ДКМП) — это резкое расширение всех камер сердца в сочетании с незначительной их гипертрофией и неуклонно прогрессирующей, рефракторной к терапии сердечной недостаточностью, развитием тромбозов и тромбоэмболии. ДКМП составляют 9% от всех случаев сердечной недостаточности.

В последние годы было проведено большое количество генетических исследований по идентификации генов, ответственных за развитие гипертрофической кардиомиопатии. Большинство выявленных мутаций обнаружены в генах, кодирующих сократительные, регуляторные и структурные белки саркомера (структурной единицы миофиламентов кардиомиоцита). Выявлена связь заболевания с мутациями б-миозина тяжелых цепей [4, 15], миозин-связывающего белка С [14], сердечного тропонина Т [31], сердечного тропонина I [6], сердечного тропонина С, а-тропомиозина [11], легких цепей миозина обязательных и регуляторных [12], сердечного а-актина [20], а-миозина тяжелых цепей [7], тайтина [2, 24].

Матерински наследуемые кардиомиопатии обусловлены мутациями в митохондриальной ДНК. Ниже приведено описание исследований мутаций митохондриального генома, ассоциированных с развитием различных видов кардиомиопатии.

m.4322dupC (tRNA-Ile). Обнаружена новая гетероплазмическая мутация митохондриальной ДНК (m.4322dupC) в гене тРНК, связанная с изолированной дилатационной кардиомиопатией. Была произведена оценка гетероплазмы у пробанда семьи с заболеванием и у здоровых контрольных субъектов. Все исследованные члены семьи имели данную мутацию. Кроме того, на наличие мутации были проверены 350 здоровых индивидов, среди которых не было обнаружено никаких доказательств гетероплазмы [17].

4300A→G (tRNA-Ile). Большая семья с матерински наследуемой кардиомиопатией была исследована с целью описания ее клинических и молекулярных особенностей. Эхокардиография показала, в основном, симметричную гипертрофическую кардиомиопатию у 10 членов семьи. Болезнь имела неблаго-

приятное течение. Тяжелая сердечная недостаточность с последующим летальным исходом возникла у трех человек; один человек перенес трансплантацию сердца. Электрокардиографические или эхокардиографические признаки гипертрофии сердца при отсутствии серьезных клинических жалоб были обнаружены у 5 чел. Мутация A4300G была обнаружена в крови всех обследованных пациентов. Процент мутировавших мтДНК варьировал от 13 до 100% от общего числа геномов [8].

В исследовании, проведенном другими учеными, в сердечной ткани больного ребенка, умершего в возрасте 5 лет, из семьи с наследуемой гипертрофической кардиомиопатией, были выявлены серьезные недостатки митохондриальных ферментов дыхательной цепи, в то время как гистохимические и биохимические исследования скелетных мышц показали нормальные результаты. Определение нуклеотидной последовательности мтДНК выявило мутацию A4300G в гене, кодирующем тРНК изолейцина, при этом она была гомоплазмической у всех лиц, страдающих болезнью, и у других родственников по материнской линии. Патогенная роль этой мутации была подтверждена выявлением очень низкого стационарного уровня зрелой митохондриальной тРНК изолейцина в сердечной ткани лиц из двух семей, страдающих заболеванием [28].

9997T→C (tRNA-Gly). В митохондриальном геноме семьи, у членов которой проявлялась необструктивная кардиомиопатия, была обнаружена замена T на C в положении 9997 в гене, кодирующем tRNA(glycine). Эта мутация наследовалась строго по материнской линии и присутствовала только у членов семьи с клиническими признаками заболевания; при этом она не была обнаружена среди контрольных пациентов различных этнических групп. Степень гетероплазмии мтДНК коррелировала с тяжестью симптомов. У брата пробанда (пробанд умер в возрасте 8,5 лет от гипертрофической кардиомиопатии) уровень гетероплазмии по данной мутации в тканях сердечной мышцы составлял около 88%, у сестры пробанда — 72%, у его матери — 82%, у бабушки — 43% [19].

3303C→T (tRNA-Leu). У семи членов семьи с кардиомиопатией и миопатией была обнаружена новая мутация, замена C на T в позиции 3303 мтДНК. Пробанд, двое его братьев и сестер имели фатальную инфантильную кардиомиопатию, в то время как у трех родственников по материнской линии болезнь проявлялась в более позднем возрасте, как внезапная остановка сердца или как митохондриальная миопатия с кардиомиопатией. Мутация была гомоплазмической во всех тканях (в том числе крови) у пробанда и ее брата, но гетероплазмической в крови пяти мало-

симптомных или бессимптомных родственников по материнской линии. Ни один из 70 здоровых доноров не был носителем мутации. [25].

3260A→G (tRNA-Leu). Обнаружено, что гетероплазмическая точечная мутация 3260A→G митохондриальной ДНК связана с матерински наследуемой миопатией и кардиомиопатией [18, 36].

Таким образом, анализ случаев семейного наследования патологических признаков по материнской линии показывает, что среди заболеваний, ассоциированных с мутациями митохондриального генома, присутствуют такие социально значимые патологии, как артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа и различные виды кардиомиопатии. При этом фенотипические проявления дефектов митохондриального генома зависят не только от наличия или отсутствия мутации, а также от количественного соотношения мутантной и нормальной мтДНК в клетках (процента гетероплазмии).

Работа проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

Список литературы

1. **Аметов А.С.** Сахарный диабет 2-го типа. Основы патогенеза и терапии. — М., 2003.
2. **Иманов Б.Ж.** Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии // Кардиология. — 2003. — №4. — С. 57—61.
3. **Русский медицинский журнал** // Кардиология: артериальная гипертония. — 1997. — Т. 5, №9. — С. 547—609.
4. **Селезнев Д.М., Габрусенко С.А., Парфенова Е.В.** и др. Роль мутаций в гене тяжелой цепи сердечного б-миозина в российской популяции больных с гипертрофической кардиомиопатией // Кардиология. — 2005. — №4. — С. 15—20.
5. **Сукерник Р.И., Дербенева О.А., Стариковская Е.Б.** и др. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека // Генетика. — 2002. — Т. 38. — С. 161—170.
6. **Burton D., Abdullarazak H., Knott A.** Two mutations in troponin I that cause hypertrophic cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility // Biochemical J. — 2002. — Vol. 362. — P. 443—451.
7. **Carniel E., Taylor M.R.G., Sinagra G.** et al. α -myosin heavy chain. A sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 54—59.
8. **Casali C., d'Amati G., Bernucci P.** et al. Maternally inherited cardiomyopathy: clinical and molecular characterization of a large kindred harboring the A4300G point mutation in mitochondrial deoxyribonucleic acid // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33(6). — P. 1584—1589.
9. **Chen F.L., Liu Y, Song X.Y.** et al. A novel mitochondrial DNA missense mutation at G3421A in a family with maternally inherited diabetes and deafness // Mutat. Res. — 2006. — Vol. 602(1—2). — P. 26—33.

10. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // A joint editorial statement by the American Diabetes Association et al. — 1999. — Vol. 100(10). — P. 1132–1133.
11. **Jongbloed R.J., Marcelis C.L., Doevendans P.A.** et al. Variable clinical manifestation of a novel missense mutation in the alpha-tropomyosin (TPM1) gene in familial hypertrophic cardiomyopathy // J. Amer. Coll. Cardiology. — 2003. — Vol. 41 (6). — P. 981–986.
12. **Kabaeva Z.T., Perrot A., Wolter B.** et al. Systematic analysis of the regulatory and essential myosin light chain genes: genetic variants and mutations in hypertrophic cardiomyopathy // Eur. J. Human Genetics. — 2002. — Vol. 10. — P. 741–748.
13. **Kameoka K., Isotani H., Tanaka K.** et al. Novel mitochondrial DNA mutation in tRNA(Lys) (8296A→G) associated with diabetes // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1998. — Vol. 245(2). — P. 523–527.
14. **Konno T., Shimizu M., Ino H.** et al. A novel mutation in the cardiac myosin-binding protein C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with severe ventricular hypertrophy and sudden death // Clin. Sci. (Lond.). — 2006. — Vol. 110, №1. — P. 125–131.
15. **Laredo R., Monserrat L., Hermida-Prieto M.** et al. Beta-myosin heavy-chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy // Rev. Esp. Cardiology. — 2006. — Vol. 59. — P. 1008–1018.
16. **Li Z., Liu Y., Yang L.** et al. Maternally inherited hypertension is associated with the mitochondrial tRNA(Ile) A4295G mutation in a Chinese family // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2008. — Vol. 367(4). — P. 906–911.
17. **Mahjoub S., Sternberg D., Boussaada R.** et al. A novel mitochondrial DNA tRNAIle (m.4322dupC) mutation associated with idiopathic dilated cardiomyopathy // Diagn. Mol. Pathol. — 2007. — Vol. 16(4). — P. 238–242.
18. **Mariotti C., Tiranti V., Carrara F.** et al. Defective respiratory capacity and mitochondrial protein synthesis in transforment cybrid harboring the tRNA-leu(UUR) mutation associated with maternally inherited myopathy and cardiomyopathy // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 93. — P. 1102–1107.
19. **Merante F., Tein I., Benson L., Robinson B.H.** Maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy due to a novel T-to-C transition at nucleotide 9997 in the mitochondrial tRNA-glycine gene // Am. J. Hum. Genet. — 1994. — Vol. 55. — P. 437–446.
20. **Monserrat L., Hermida-Prieto M., Fernandez X.** et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 1953–1961.
21. **Nomiyama T., Tanaka Y., Piao L.** et al. Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA and atherosclerosis in diabetic patients // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1011. — P. 193–204.
22. **Procopciuc L.M., Pop D., Zdrengha D., Jeleleanu G.** Genetic analysis of angiotensinogen gene polymorphisms (M235T and T174M) in Romanian patients with essential arterial hypertension // Rom. J. Intern. Med. — 2005. — Vol. 43(1–2). — P. 61–71.
23. **Ronghua Li, Yuqi Liu, Zongbin Li** et al. 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. — P. 54–329.
24. **Satoh M., Takahashi M., Sakamoto T.** Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 1999. — Vol. 262. — P. 411–417.
25. **Silvestri G., Santorelli F.M., Shanske S.** et al. A new mtDNA mutation in the tRNA leu(UUR) gene is associated with maternally inherited cardiomyopathy // Hum. Mut. — 1994. — Vol. 3. — P. 37–43.
26. **Suzuki Y., Suzuki S., Hinokio Y.** et al. Diabetes associated with a novel 3264 mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20(7). — P. 1138–1140.
27. **Tawata M., Hayashi J.I., Isobe K.** et al. A new mitochondrial DNA mutation at 14577 T/C is probably a major pathogenic mutation for maternally inherited type 2 diabetes // Diabetes. — 2000. — Vol. 49(7). — P. 1269–1272.
28. **Taylor R.W., Giordano C., Davidson M.M.** et al. A homoplasmic mitochondrial transfer ribonucleic acid mutation as a cause of maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy // J. Amer. Coll. Cardiology. — 2003. — Vol. 41, №10. — P. 1786–1796.
29. **Unwin N., Gan D., Whiting D.** The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2010. — Vol. 87(1). — P. 2–3.
30. **Van Den Ouweland J.M.W.** Mutations in mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness // Nat. Genet. — 1992. — 1. — P. 368–371.
31. **Varnava A., Elliot P., Baboonian C.** Histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 1380–1384.
32. **Wong W.P., Knowles J.A., Morse J.H.** Comparative analysis of BMPR2 gene and its mutations in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Chest. — 2005. — Vol. 128 (6 Suppl.). — P. 615S.
33. **Yang T., Lam C.W., Tsang M.W.** et al. Novel mitochondrial 16S rRNA mutation, 3200T→C, associated with adult-onset type 2 diabetes // Chin. Med. J. (Engl.). — 2002. — Vol. 115(5). — P. 753–758.
34. **Yu P., Yu D.M., Liu D.M.** et al. Relationship between mutations of mitochondrial DNA ND1 gene and type 2 diabetes // Chin. Med. J. (Engl.). — 2004. — Vol. 117(7). — P. 985–989.
35. **Yuqi Liu, Ronghua Li, Zongbin Li** et al. Mitochondrial Transfer RNAMet 4435A>G Mutation Is Associated With Maternally Inherited Hypertension in a Chinese Pedigree // Hypertension. — 2009. — Vol. 53. — P. 1083–1090.
36. **Zeviani M., Gellera C., Antozzi C.** et al. Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with mutation in mitochondrial DNA tRNA-leu(UUR) // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 143–147.

Сведения об авторах:

Сазонова Маргарита Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. клеточных механизмов атерогенеза ФГБУ «НИИОПП» РАМН