

В.Ю. Гарбузова, О.І. Матлай, Ю.О. Атаман, Є.І. Дубовик,
А.О. Бороденко, О.А. Обухова, О.В. Атаман

Поліморфізм гена матриксного Gla-протеїну у хворих на атеросклероз з ішемічним інсультом

Наведено результати визначення алельного поліморфізму гена матриксного Gla-протеїну (MGP) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) і 124 здорових індивідуумів (контрольна група). Встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем при аналізі поліморфізму промотора $T^{138} \rightarrow C$ (rs1800802) становить 61,2, 31,2 і 7,6 % (у контролі – 59,7, 35,6, 4,8 %, $P=0,521$ за χ^2 -критерієм), при аналізі поліморфізму промотора $G^{-7} \rightarrow A$ (rs1800801) – 35,9, 48,8 і 15,3 % (у контролі 43,5, 50,0, 6,5%, $P=0,051$), а при визначенні поліморфізму 4-го екзону $Thr_{83} \rightarrow Ala$ (rs4236) – 39,4, 48,8 і 11,8 % (у контролі – 34,7, 53,2, 12,1 %, $P=0,701$). Істотні відмінності між частотою поліморфізму $G^{-7} \rightarrow A$ у хворих з ІАТІ і в контрольній групі характерні тільки для жінок ($P=0,022$). Одержані результати дають підстави стверджувати, що А/А-варіант промотора гена MGP ($G^{-7} \rightarrow A$ поліморфізм) асоційований зі збільшення ризику розвитку ІАТІ в осіб жіночої статі в українській популяції.

Ключові слова: матриксний Gla-протеїн, поліморфізм генів, ішемічний інсульт.

ВСТУП

Відомо, що відкладання солей кальцію в артеріальну стінку є процесом, що ускладнює розвиток атеросклеротичних бляшок і може мати відношення до патогенезу таких гострих порушень вінцевого і мозкового кровообігу, як інфаркт міокарда та ішемічний інсульт [6, 11, 15, 19, 21, 24, 31].

Серед чинників, які відіграють важливу роль у кальцифікації судин, одне з чільних місць посідає матриксний Gla-протеїн (MGP) – природний інгібітор мінералізації м'яких тканин, що є представником групи залежних від вітаміну К білків [14, 27, 28]. Завдяки залишкам γ -карбоксиглютамінової кислоти (Gla), здатним взаємодіяти з іонами кальцію та кристалами оксіапатиту, MGP перешкоджає кальцифікації структур артеріальної стінки як в умовах *in vitro*, так і *in vivo* [26, 29].

Серед багатьох (понад 120 варіантів) описаних одонуклеотидних поліморфізмів (SNP) у гені MGP людини найкраще досліджено три: $T^{138} \rightarrow C$ (rs1800802), $G^{-7} \rightarrow A$

(rs1800801) та $Thr_{83} \rightarrow Ala$ (rs4236) [9, 10, 13, 18, 17, 23, 30]. Поліморфізми $T^{138} \rightarrow C$ та $G^{-7} \rightarrow A$ знаходяться в промоторній частині гена – ділянці, яка утворює комплекси з ядерними білками і сприймає їх регуляторні впливи. $Thr_{83} \rightarrow Ala$ -поліморфізм локалізований у четвертому екзоні, що кодує Gla-місткий домен, і зумовлює заміну треоніну на аланін у цьому протеїні.

У попередній нашій роботі було вивчено зв'язок трьох зазначених вище поліморфізмів MGP з розвитком гострого коронарного синдрому (ГКС) [1]. Продовжуючи ці дослідження, ми провели визначення частоти різних алельних варіантів MGP у хворих з ІАТІ, маючи на меті не тільки з'ясувати, чи існує зв'язок між цими варіантами і гострими порушеннями мозкового кровообігу, а й виявити спільні та відмінні риси генотипу пацієнтів з ІАТІ та ГКС. Таке порівняння є цілком слушним, оскільки їх патогенетичну основу складають одні і ті самі процеси – атеросклеротичні ураження судин і тромбоутворення.

© В.Ю. Гарбузова, О.І. Матлай, Ю.О. Атаман, Є.І. Дубовик, А.О. Бороденко, О.А. Обухова, О.В. Атаман

МЕТОДИКА

Дослідження проведено з використанням венозної крові 170 хворих з ІАТІ (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік $-64,7 \pm 0,73$ роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5.

Шемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, МРТ-дослідження головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [5], на підставі анамнезу і особливостей клінічного перебігу хвороби, а також ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, електрокардіограми (ЕКГ).

Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували збиранням анамнестичних даних, зняття ЕКГ і вимірювання артеріального тиску. Контрольна група і група хворих з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ($P=0,294$ за χ^2 -критерієм), проте середній вік першої ($76,7 \pm 0,93$ роки) був істотно вищим, ніж другої ($P < 0,001$).

Поліморфізм гена MGP визначали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх за допомогою електрофорезу в 2,5%-му агарозному гелі.

Методику забору венозної крові, її зберігання, виділення ДНК, ампліфікації ділянок гена та електрофорезу рестрикційних фрагментів докладно описано в попередній нашій праці [1]. У табл. 1 подано основні дані щодо використаних праймерів, умов ампліфікації та виду рестриктаз для визначення кожного з вивчених варіантів поліморфізму гена MGP.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 -критерієм. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Генотипування хворих з ІАТІ та обстежених контрольної групи за трьома сайтами гена MGP дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються певні його варіанти, а також порівняти їх між групами загалом і за статтю.

Поліморфізм $T^{138} \rightarrow C$. На рисунку, а наведено частоту виявлення різних алельних варіантів цього поліморфізму у групах пацієнтів, що були об'єктом порівняння. Так, встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (Т/Т), гетерозигот (Т/С) і гомозигот за мінорним алелем (С/С) становить 61,2, 31,2 і 7,6 %, а в контрольній групі – 59,7, 35,6, 4,8 % відповідно ($P = 0,521$).

Слід відмітити, що частота різних варіантів поліморфізму $T^{138} \rightarrow C$ істотно не відрізняється у хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи, якщо порівнювати окремо жінок і чоловіків (табл. 2). Однак в осіб жіночої статі ці відмінності є дуже близькими до рівня статистичної значимості ($P=0,056$ за χ^2 -критерієм і $P=0,044$ за відношенням правдоподібності – likelihood ratio).

Поліморфізм $G^{-7} \rightarrow A$. Частота алельних варіантів при вивченні $G^{-7} \rightarrow A$ -поліморфізму у хворих з ІАТІ становила 35,9, 48,8 і 15,3%, а в контрольній групі – 43,5, 50,0, 6,5 % (див. рисунок, б). Відмінності в розподілі цих варіантів між групами порівняння були дуже близькими до рівня статистичної значимості ($P=0,051$) і повною мірою виявили себе при врахуванні статі пацієнтів (табл. 3). Так, у жінок з ІАТІ відмінності генотипу за $G^{-7} \rightarrow A$ -поліморфізмом були статистично достовірними, якщо порівнювати з особами жіночої статі в контрольній групі ($P=0,022$). У жінок з ІАТІ рідкісний („патологічний”) варіант А/А виявляли в 5,4 раза частіше, ніж у контролі. Ризик розвитку ІАТІ у жінок – носіїв цього варіанту у 1,5 вищий, ніж у гомозигот за основним алелем і гетерозигот ($\chi^2= 7,479$, $P=0,006$). У чоловіків відмінностей у частоті різних варіантів цього поліморфізму серед

Таблиця 1. Деякі умови генотипування за поліморфізмами гена матричного Gla-протеїну

Вид поліморфізму	Праймери	Умови ампліфікації		Рестрик-таза
		денатурація	гібридизація праймерів	
T ¹³⁸ →C rs1800802	П: 5'-AAGCATACGATGGCCAAAACCTTCTGCA-3' З: 5'-GAACTAGCATTTGGAACCTTTCCCAACC-3'	94°C (30 с)	57°C (1 хв)	BseNI
G ⁷ →A rs1800801	П: 5'-CTAGTTCAGTGCCAACCCCTTCCCCACC-3' З: 5'-TAGCAGCAGTAGGGAGAGAGGCTCCCA-3'	94°C (50 с)	64,5°C (45 с)	NcoI
Thr ₈₃ →Ala rs4236	П: 5'-TCAATAGGGAAGCCTGTGATG-3' З: 5'-AGGGGGATACAAAATCAGGTG-3'	94°C (50 с)	64,5°C (45 с)	Eco477

Примітка. П – прямий, З – зворотний. В усіх дослідях кількість циклів – 33, елонгація – 72°C (1 хв).

обох груп обстежених не встановлено.

Поліморфізм Thr₈₃→Ala. Частота алейних варіантів за цим видом поліморфізму становила у хворих ІАТІ 39,4, 48,8 і 11,8 %, а в контрольній групі – 34,7, 53,2, 12,1 % відповідно (P=0,701) (див. рисунок, в).

При порівнянні генотипів за Thr₈₃→Ala-поліморфізмом не виявлено відмінностей серед осіб жіночої і чоловічої статі у вивчених групах пацієнтів (табл. 4).

Кальцифікація кровоносних судин є як поширеним самостійним патологічним процесом (склероз Менкеберга), так і таким, що ускладнює розвиток атеросклеротичних бляшок, сприяючи їх нестабільності. З огляду на це, вивчення чинників, що мають відношення до механізмів кальцифікації, викликає сьогодні підвищений інтерес, про що свідчить велика кількість публікацій [3, 12, 16, 20, 21].

MGP є білком, що відіграє провідну роль у запобіганні ектопічної мінералізації тканин. Точні механізми, за допомогою яких MGP інгібує кальцифікацію судин, остаточно не з'ясовано. Нині вивчаються чотири можливі механізми: 1) зв'язування з іонами кальцію і кристалами гідроксіапатиту; 2) зв'язування з компонентами позаклітинного матриксу; 3) взаємодія з кістковим морфогенетичним протеїном (BMP-2) і усунення ефектів останнього; 4) участь у регуляції апоптозу [3, 12, 26, 29].

Відомості щодо зв'язку MGP з розвитком склеротичних уражень судин суперечливі. Так, Вгаам і співавт. [8] наводять дані про те, що розвиток тяжкого атеросклерозу супроводжується збільшенням концентрації MGP у сироватці крові. Натомість Јоно і співавт. [22] встановили, що вміст MGP крові обернено пропорційно корелює з кальцифікацією коро-

Таблиця 2. Зв'язок T¹³⁸→C-поліморфізму гена матричного Gla-протеїну з розвитком ішемічного інсульту у людей

Стать	Генотипи	Ішемічний інсульт, n (%)	
		немає	є
Жіноча	T/T	25 (55,6)	46 (63,9)
	T/C	19 (42,2)	18 (25,0)
	C/C	1 (2,2)	8 (11,1)
		$\chi^2 = 5,759; P = 0,056$	
Чоловіча	T/T	49 (62,0)	58 (59,2)
	T/C	25 (31,6)	35 (35,7)
	C/C	5 (6,3)	5 (5,1)
		$\chi^2 = 0,389; P = 0,823$	

Примітка. Тут і в табл. 3, 4 n – кількість осіб.

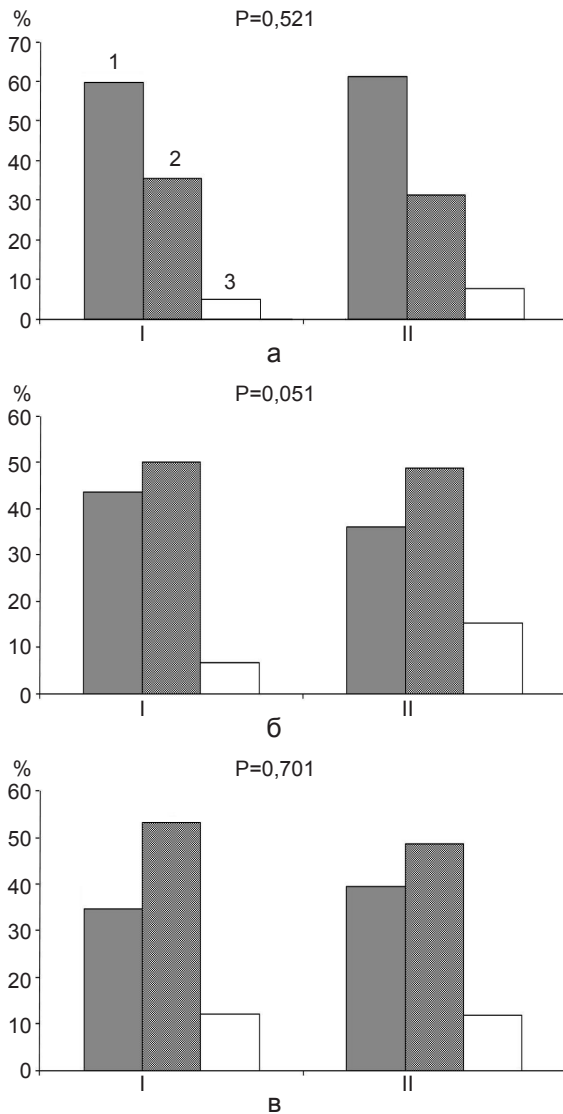
нарних судин. І нарешті, O'Donnell і співавт. [25], показавши зв'язок між вмістом MGP крові і цілою низкою факторів ризику атеросклерозу, не виявили кореляції між вмістом MGP і кальцифікацією коронарних артерій.

Дані про зв'язок різних видів алельного поліморфізму гена MGP зі вмістом MGP крові, розвитком кальцифікації артерій (зо-

крема коронарних) і наслідків атеросклерозу (зокрема інфаркту міокарда) теж суперечливі.

У роботі Farzaneh і співавт. [13] не виявили асоціації між $G^{-7} \rightarrow A$ -поліморфізмом і вмістом MGP у сироватці крові здорових людей (Нідерланди). Водночас вони встановили статистично достовірний зв'язок між вищезазначеним показником і $T^{138} \rightarrow C$ -поліморфізмом: найвищі значення вмісту MGP виявляли в С/С-гомозигот, найменші – у Т/Т-гомозигот, проміжні значення показника були в гетерозигот (Т/С). На відміну від наведеної вище праці, Crosier і співавт. [10], не виявили асоціації між $T^{138} \rightarrow C$ -поліморфізмом і вмістом MGP сироватки, натомість показано статистично достовірний зв'язок між варіантами поліморфізму $G^{-7} \rightarrow A$ і $Thr_{83} \rightarrow Ala$ у здорових чоловіків і жінок (мешканці США), з одного боку, і концентрацією MGP крові, з іншого. У гомозигот за мінорним алелем концентрація MGP була найменша, у нормальних гомозигот – найбільша, у гетерозигот реєстрували проміжні значення цього показника. Також показано, що всі три види однонуклеотидного поліморфізму ($T^{138} \rightarrow C$, $G^{-7} \rightarrow A$, $Thr_{83} \rightarrow Ala$) мають зв'язок з кальцифікацією коронарних артерій (ККА) у чоловіків як самостійно, так і в поєднанні з іншими факторами ризику атеросклерозу. Водночас статистично достовірної асоціації цих самих видів поліморфізмів з ККА у жінок не виявлено. Найбільш асоційованими з ККА були гомозиготи за мінорним алелем. У чоловіків з таким генотипом при всіх трьох видах поліморфізму важкість ККА була достовірно нижчою, ніж у гомозигот за основним алелем. Водночас автори виявили істотну міжстатеву відмінність, яка стосується $T^{138} \rightarrow C$ -поліморфізму: якщо у «чоловіків-гомозигот» за мінорним алелем (С/С) вираженість ККА зменшувалася, то у жінок з таким самим генотипом, навпаки, зростала.

Слід зазначити, що у більшості цитованих тут праць вивчався зв'язок MGP і поліморфізмів його гена з ураженнями коронарних артерій та їх наслідками (гострим коронар-



Частота гомозигот за основним алелем (1), гетерозигот (2) і гомозигот за мінорним алелем (3) у контрольній групі (I) і у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом – IATD (II) при аналізі однонуклеотидних поліморфізмів гена MGP: $T^{138} \rightarrow C$ (а), $G^{-7} \rightarrow A$ (б), $Thr_{83} \rightarrow Ala$ (в). P – статистична значимість відмінностей розподілу частот між IATD і контролем при застосуванні χ^2 -критерію Пірсона

Таблиця 3. Зв'язок G⁻⁷→A поліморфізму гена матричного Gla-протеїну з розвитком ішемічного інсульту у людей

Стать	Генотипи	Ішемічний інсульт, n (%)	
		немає	є
Жіноча	G/G	18 (40,0)	21 (29,2)
	G/A	25 (55,6)	34 (47,2)
	A/A	2 (4,4)	17 (23,6)
		$\chi^2 = 7,621; P = 0,022$	
Чоловіча	G/G	36 (45,6)	40 (40,8)
	G/A	37 (46,8)	49 (50,0)
	A/A	6 (7,6)	9 (9,2)
		$\chi^2 = 0,451; P = 0,798$	

ним синдромом, інфарктом міокарда). Що стосується атеросклерозу мозкових артерій та ішемічного інсульту як одного з його тяжких наслідків, то лише в кількох публікаціях останнього року порушувалася проблема ролі кальцифікації судин загалом і MGP зокрема в розвитку цереброваскулярної патології. Так, було встановлено тісний зв'язок між кальцифікацією внутрішньочерепних артерій каротидного басейну і об'ємом уражень білої речовини головного мозку, з одного боку, і кальцифікацією великих екстракраніальних гілок сонних артерій та величиною інфаркту мозку – з іншого [7]. Слід зазначити, що ця залежність ніяк не була пов'язана з наявністю і вираженістю атеросклеротичних бляшок, що їх виявляли за допомогою ультразвукового дослідження. Таким чином, на думку авторів, кальцифікація як інтра-, так і екстракраніальних судин є чинником, асоційованим з розвитком

ішемічних уражень мозку, і може розглядатися як самостійний фактор ризику інсультів.

Асар і співавт. [4] встановили, що у хворих з геморагічним інсультом концентрація MGP у сироватці крові набагато менша, ніж у контрольній групі. Крім того, цей показник у хворих, що померли внаслідок крововиливу у мозок, був достовірно нижчим, ніж у тих, хто вижив.

Що стосується зв'язку однонуклеотидного поліморфізму генів з різними варіантами цереброваскулярної патології, то нині вивчається велика кількість функціонально пов'язаних між собою генів, причетних до розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, порушень ліпідного обміну, здійснення гемостазу тощо. Інформацію про це можна знайти у відповідних оглядах літератури [2].

Слід зауважити, що виконане нами дослідження є першим, присвяченим вивченню асоціації поліморфізму гена MGP з розвитком ішеміч-

Таблиця 4. Зв'язок Thr₈₃→Ala поліморфізму гена матричного Gla-протеїну з розвитком ішемічного інсульту у людей

Стать	Генотипи	Ішемічний інсульт, n (%)	
		немає	є
Жіноча	Thr/Thr	18 (40,0)	23 (31,9)
	Thr/Ala	25 (55,6)	38 (52,8)
	Ala/Ala	2 (4,4)	11 (15,3)
		$\chi^2 = 3,477; P = 0,176$	
Чоловіча	Thr/Thr	25 (31,6)	44 (44,9)
	Thr/Ala	41 (51,9)	45 (45,9)
	Ala/Ala	13 (16,5)	9 (9,2)
		$\chi^2 = 4,154; P = 0,125$	

ного інсульту атеротромботичного походження.

У попередній нашій роботі було встановлено зв'язок G⁻⁷→A поліморфізму цього гена з розвитком ГКС. Схожий зв'язок, щоправда тільки в осіб жіночої статі, було виявлено нами і при вивченні ІАТИ. Суть цього зв'язку полягає в тому, що гомозиготи за мінорним алелем (А/А) мають істотно вищий ризик розвитку як ГКС, так і ІАТИ. Це може означати, що в патогенезі ГКС та ІАТИ є спільні механізми (атеросклероз, кальцифікація, тромбоутворення тощо), які певним чином пов'язані з MGP.

Один з варіантів такого зв'язку може здійснюватися на рівні системи коагуляції крові. Це припущення ґрунтується на тому, що MGP є вітамін-К-залежним протеїном з родини прокоагулянтних білків крові (протромбін, VII фактор тощо), а отже, може впливати на зсідання крові, що має велике значення в патогенезі тромбозу як коронарних, так і мозкових артерій.

Певна річ, що наведене припущення потребує експериментальних і клінічних доказів, а тому зумовлює необхідність продовжувати дослідження в цьому напрямі. Важливим є висновок про те, що поліморфізм гена MGP може розглядатися як один з генетичних чинників серцево-судинної патології взагалі та ішемічного атеротромботичного інсульту зокрема.

Роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Визначення ролі поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку склеротичних уражень кровоносних судин», № 91.01.01.11–12.

В.Ю. Гарбузова, О.І. Маглай, Ю.А. Атаман, Є.І. Дубовик, А.А.Бороденко, О.А.Обухова, А.В. Атаман

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕИНА У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Представлены результаты определения полиморфизма гена матриксного Gla-протеина (MGP) у 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ)

и 124 здоровых индивидуумов (контрольная группа). Установлено, что у больных с ИАТИ соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю при анализе полиморфизма T¹³⁸→C (rs1800802) промотора составляет 61,2, 31,2 и 7,6 % (в контроле – 59,7, 35,6, 4,8 %, P=0,521 по χ²-критерию), при анализе полиморфизма промотора G⁻⁷→A (rs1800801) – 35,9, 48,8 и 15,3 % (в контроле – 43,5, 50,0, 6,5 %, P=0,051), а при определении полиморфизма 4-го экзона Thr₈₃→Ala (rs4236) – 39,4, 48,8 и 11,8 % (в контроле – 34,7, 53,2, 12,1 %, P=0,701). Существенные отличия в частоте полиморфизма G⁻⁷→A между больными с ИАТИ и контрольной группой установлены только для женщин (P=0,022). Полученные результаты позволяют утверждать, что А/А-вариант промотора гена MGP (G⁻⁷→A полиморфизм) ассоциирован с увеличением риска развития ИАТИ в особой женского пола в украинской популяции.

Ключевые слова: матриксный Gla-протеин, полиморфизм генов, ишемический инсульт.

V.Yu. Garbuzova, O.I.Matlaj, Y.A.Ataman, Ye.I.Dubovyk, A.A. Borodenko, O.A. Obukhova, A.V.Ataman

THE POLYMORPHISM OF MATRIX GLA-PROTEIN GENE IN ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE PATIENTS

Matrix Gla protein (MGP) gene allelic polymorphism in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IATS) and in 124 healthy people was determined. It was shown that in patients with IATS interrelation of main homozygotes, heterozygotes and minor homozygotes is 61,2, 31,2, 7,6% for T¹³⁸→C (rs1800802) promoter polymorphism (in control – 59,7, 35,6, 4,8%, P=0,521 by χ²-test); 35,9, 48,8, 15,3% for G⁻⁷→A (rs1800801) polymorphism of promotor (in control – 43,5, 50,0, 6,5%, P=0,051); 39,4, 48,8, 11,8% for Thr₈₃→Ala (rs4236) polymorphism of 4 exon (in control – 34,7, 53,2, 12,1%, P=0,701). Significant differences in the frequency of G⁻⁷→A polymorphism between patients with IATS and control group were revealed only for women (P=0,022). The results obtained suggest that the A/A-variant of MGP gene promotor (G⁻⁷→A polymorphism) is associated with an increased risk of IATS in female persons in the Ukrainian population.

Key words: matrix Gla protein, gene polymorphism, ischemic stroke.

Sumy State University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гарбузова В.Ю., Гур'янова В.Л., Пархоменко А.Н., Досенко В.С., Атаман О.В. Частота алельних варіантів гена матриксного Gla-протеїну (MGP) у хворих з гострим коронарним синдромом // Фізіол. журн. – 2011. – 57, №3. – С. 16–24.
2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Гены и

- цереброваскулярная патология (гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов) // Журн. неврол. психиатрии. – 2009. – **109**, №5. – С. 77–85.
3. Abedin M., Tintut Y., Demer L.L. Vascular calcification. Mechanisms and clinical ramifications // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – **24**. – P. 1161–1170.
 4. Acar A., Cevik M.U., Arıkanoglu A., Evliyaoglu O., Basarılı M.K., Uzar E., Ekici F., Yücel Y., Tasdemir N. Serum levels of calcification inhibitors in patients with intracerebral hemorrhage // *Int. J. Neurosci.* – 2011. Nov **24** [Epub ahead of print].
 5. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke.* – 1993. – **24**. – P. 35–41.
 6. Allison M.A., Wright C.M. Age and gender are the strongest clinical correlates of prevalent coronary calcification (R1) // *Int. J. Card.* – 2005. – **98**. – P. 325–330.
 7. Bos D., Ikram M.A., Elias-Smale S.E., Krestin G.P., Hofman A., Witteman J.C., van der Lugt A., Vernooij M.W. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – **31**. – P. 2331–2337.
 8. Braam L.A., Dissel P., Gijssbers B.L., Spronk H.M.H., Hamulyak K., Soute B.A.M., Debie W., Vermeer C. Assay for human matrix Gla protein in serum. Potential applications in the cardiovascular field // *Ibid.* – 2000. – **20**. – P. 1257–1261.
 9. Brancaccio D., Biondi M.L., Gallieni M., Turri O., Galassi A., Cecchini F., Russo D., Andreucci V., Cozzolino M. Matrix GLA protein gene polymorphisms: clinical correlates and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients // *Amer. J. Nephrol.* – 2005. – **25**. – P. 548–552.
 10. Crosier M.D., Booth S.L., Peter I., Dawson-Hughes B., Price P.A., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Williamson M.K., Ordovas J.M. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* – 2009. – **55**. – P. 59–64.
 11. Detrano R.C., Wong N.D., Doherty T.M., Shavelle R. Prognostic significance of coronary calcific deposits in asymptomatic high-risk subjects // *Amer. J. Med.* – 1997. – **102**. – P. 344–349.
 12. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., Qiao J.H., Fishbein M.C., Detrano R.C., Shah P.K., Rajavavishth T.B. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification // *Endocrine Rev.* – 2004. – **25**. – P. 629–672.
 13. Farzaneh-Far A., Davies J.D., Braam L.A., Spronk H.M., Proudfoot D., Chan S.W., O'Shaughnessy K.M., Weissberg P.L., Vermeer C., Shanaham C.M. A Polymorphism of the human matrix γ -carboxyglutamic acid protein promoter alters binding of an activating protein-1 complex and is associated with altered transcription and serum levels // *J. Biol. Chem.* – 2001. – **276**. – P. 32466–32473.
 14. Fraser J.D., Price P.A. Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein // *Ibid.* – 1988. – **263**. – P. 11033–11036.
 15. Füessler H.S., Schälzky H., Schewe S., Frey K.W., Göbel F.-D. Zur Pathogenese und klinischen Bedeutung der Mönckebergschen Mediaverkalkung // *Klin. Wochenschr.* – 1985. – **63**. – S. 211–216.
 16. Guzman R.J. Clinical, cellular, and molecular aspects of arterial calcification // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – **45** (Suppl A). – P. A57–A63.
 17. Hernández-Pacheco G., Murguía L.E., Rodríguez-Pérez J.M., Fragoso J.M., Pérez-Vielma N., Martínez-Rodríguez N., Granados J., Vargas-Alarcón G. Matrix gamma-carboxyglutamic acid protein (MGP) G-7A and T-138C gene polymorphisms in Indian (Mayo and Teenek) and Mestizo populations from Mexico // *Hum. Biol.* – 2005. – **77**. – P. 385–391.
 18. Herrmann S.M., Whatling C., Brand E., Nikaud V., Garipey J., Simon A., Evans A., Ruidavets L.B., Arveiler D., Luc G., Tiret L., Henney A., Cambien F. Polymorphisms of the human matrix Gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – **20**. – P. 2386–2393.
 19. Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B., Browner W.S. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease // *JAMA.* – 2000. – **283**. – P. 2810–2815.
 20. Jayalath R.W., Mangan S.H., Golledge J. Aortic calcification // *Eur. J. Endovasc. Surg.* – 2005. – **30**. – P. 476–488.
 21. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification. Pathobiological mechanisms and clinical implications // *Circulat. Res.* – 2006. – **99**. – P. 1044–1059.
 22. Jono S., Vermeer C., Dissel P., Hasegawa K., Shioi A., Taniwaki H., Kizu A., Nishizawa Y., Saito S. Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography // *Thromb. Haemost.* – 2004. – **91**. – P. 790–794.
 23. Kobayashi N., Kitazawa R., Maeda S., Schurgers L.J., Kitazawa S. T-138C polymorphism of matrix Gla protein promoter alters its expression but is not directly associated with atherosclerotic vascular calcification // *Kobe J. Med. Sci.* – 2004. – **50**. – P. 69–81.
 24. Lehto S., Niskanen L., Suhonen M., Rönnemaa T., Laasko M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – **16**. – P. 978–988.
 25. O'Donnell C.J., Kyla Shea M., Price P.A., Gagnon D.R., Wilson P.W.F., Larson M.G., Kiel D.P., Hoffmann U., Ferencik M., Clouse M.E., Williamson M.K., Cupples L.A., Dawson-Hughes B., Booth S.L. Matrix Gla protein is associated with risk factors for atherosclerosis but not with coronary artery calcification // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – **26**. – P. 2769–2774.
 26. Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K. Warfarin-induced

- artery calcification is accelerated by growth and vitamin D // *Ibid.* – 2000. – **20**. – P. 317–327.
27. Price P.A., Urist M.R., Otawara Y. Matrix Gla protein, a new γ -carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1983. – **117**. – P. 765–771.
28. Price P.A., Williamson M.K. Primary structure of bovine matrix Gla protein, a new vitamin K-dependent bone protein // *J. Biol. Chem.* – 1985. – **260**. – P. 14971–14975.
29. Proudfoot D., Shanahan C.M. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein // *Nephrology (Carlton)*. – 2006. – **11**. – P. 455–461.
30. Taylor B.C., Schreiner P.J., Doherty T.M., Fornage M., Carr J.J., Sidney S. Matrix Gla protein and osteopontin genetic associations with coronary artery calcification and bone density: the CARDIA study // *Hum. Genet.* – 2005. – **116**. – P. 525–528.
31. Wayhs R., Zelinger A., Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events // *J. Amer. Col. Card.* – 2002. – **39**. – P. 225–230.

Сум. ун-т
E-mail: vikgarbuzova@yandex.ru

Матеріал надійшов
до редакції 17.02.2012