

## **ЗВ'ЯЗОК G-7A ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ РІЗНОЇ СТАТІ**

**Сумський державний університет (м. Суми)**

Представлену 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.

**Вступ.** Дослідження зв'язків одонуклеотидного поліморфізму генів з розвитком поширених мультифакторіальних хвороб людини є однією з найактуальніших проблем останнього десятиліття. Особлива увага вчених прикута до генетичних чинників недуг, що пов'язані зі склеротичними змінами кровоносних судин і є основною причиною смертності в економічно розвинених країнах. Ідеться, зокрема, про гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), гострі порушення мозкового кровообігу (інсульти).

Серед факторів, що можуть мати стосунок до уражень артеріальних судин, називають гени, від яких залежить інтенсивність і спрямованість фосфорно-кальцієвого обміну як в організмі в цілому, так і в окремих тканинах. До таких, зокрема, належить ген матриксного GlA-протеїну (MGP) – білка, що запобігає ектопічній мінералізації, а отже, і розвитку кальцифікації артерій [7, 14-17]. Остання може виявляти себе обвапненням середнього шару судинної стінки (артеріосклероз Менкеберга) і (або) відкладанням солей кальцію в атероматозні бляшки [5, 8, 10, 11, 13, 19].

У більшості опублікованих робіт, присвячених поліморфізму гену MGP і його асоціації з серцево-судинними хворобами, досліджувався зв'язок трьох основних варіантів такого поліморфізму (T-138C, G-7A, Tht83Ala) з розвитком інфаркту міокарда [1, 9], кальцифікації коронарних артерій [4, 18], мінералізації атероматозних бляшок [12], зі смертністю від серцево-судинних ускладнень хворих з хронічною нирковою недостатністю [3]. Що стосується впливу наведених вище варіантів одонуклеотидного поліморфізму на розвиток ішемічного інсульту, то ця проблема досліджується нами вперше.

**Мета дослідження** – провести аналіз асоціації одного з алельних поліморфізмів гену MGP, G-7A, з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ) в осіб різної статі.

**Об'єкт і методи дослідження.** У роботі використано венозну кров 170 хворих з ІАТІ (42,4% жінок і 57,6% чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік – 64,7±0,73 роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5.

Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, даних

МРТ-дослідження головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [2], на підставі анамнестичних даних і особливостей клінічного перебігу хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, ЕКГ.

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

Визначення G-7A (rs1800801) поліморфізму гену MGP проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти ("Sarstedt", Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі -20°C. ДНК з неї виділяли, використовуючи набори "Изоген" (Росія). Ампліфікацію ділянки гену, що містить сайт G-7A поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5'-CTAG TTCAGTGCCAACCCCTCCACC-3', зворотного (antisense) – 5'-TAGCAGCATAGGGAGAGAGGCTCCCA-3'. Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Taq-полімерази ("Ферментас", Литва), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагмента, що містив стартову ділянку, складалася з 33 циклів: денатурація – 94°C (50с), гібридизація праймерів – 64,5°C (45 с) і елонгація – 72°C (1 хв). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин з 2 ОД рестриктази NcoI у буфері Tango такого складу: 33 мМ трис-ацетату (pH 7.9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0,1 мг/мл альбуміну. Якщо в -7 позиції гену MGP містився гуанін, ампліфікат, який складався з 500 пар основ, розщеплювався рестриктазою NcoI на два фрагменти – 240 і 260 пар основ. У разі заміни гуаніну на аденін сайт рестрикції для NcoI втрачався і візуалізувався один фрагмент завдовжки 500 пар основ (**рис. 1**).

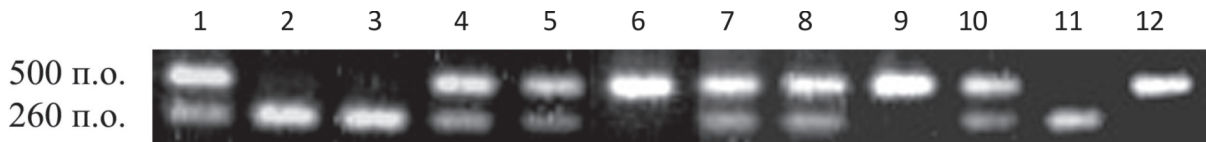


Рис. 1. Результати електрофорезу фрагментів гена MGP після проведення рестрикції для виявлення поліморфізму G-7A.

Доріжки 2, 3, 11 відповідають G/G-генотипу; 1, 4, 5, 7, 8, 10 – G/A-генотипу; 6, 9, 12 – A/A-генотипу.

Ампліфікати вивченого фрагмента гена MGP після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1A; 140V) проводили протягом 40 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора ("Біоком", Росія).

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

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Генотипування хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи за G-7A поліморфізмом гена MGP дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена, а також порівняти їх між групами загалом і за статтю.

На рис. 2 наведено частоту виявлення різних алельних варіантів даного поліморфізму у пацієнтів, що були об'єктом дослідження. Так, встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (G/G), гетерозигот (G/A) і гомозигот за мінорним алелем (A/A) складає 35,9%, 48,8% і 15,3%, а в контрольній групі – відповідно 43,5%, 50,0%, 6,5%. При цьому відмінності в розподілі частот зазначених генотипів між групою хворих з ІАТІ та

контрольною групою були дуже близькими до рівня статистичної значимості ( $P=0,051$ ). Статистично достовірною ( $P=0,019$ ) виявилася відмінність між частотою гомозигот за мінорним ("патологічним") алелем (A/A) у групах, що порівнювалися.

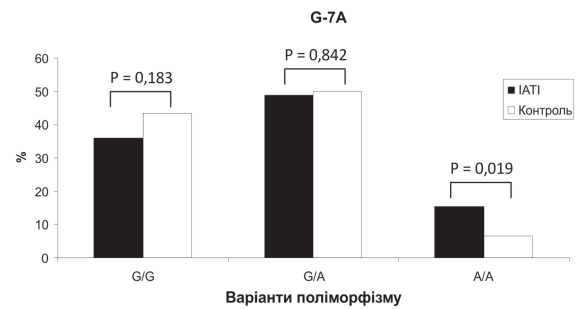


Рис. 2. Частота алельних варіантів гена MGP за поліморфізмом G-7A у хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (чорні стовпчики) і в контрольній групі (білі стовпчики). P – статистична значимість відмінності показників за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона

Розподіл частот алельних варіантів поліморфізму G-7A за статтю у досліджуваних пацієнтів подано в табл. 1.

Таблиця 1

**Вплив алельного поліморфізму G-7A гена MGP на розвиток ішемічного атеротромботичного інсульту у жінок і чоловіків**

Генотип	Жінки		Чоловіки	
	Контроль	Інсульт	Контроль	Інсульт
G/G	18 (40,0%)	21 (29,2%)	36 (45,6%)	40 (40,8%)
G/A	25 (55,6%)	34 (47,2%)	37 (46,8%)	49 (50,0%)
A/A	2 (4,4%)	17 (23,6%)	6 (7,6%)	9 (9,2%)
Разом	45 (100%)	72 (100%)	79 (100%)	98 (100%)
P	0,022		0,798	

Примітка: подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значимість відмінностей між порівнюваними групами за  $\chi^2$ -критерієм.

Як випливає з наведених даних, співвідношення варіантів даного поліморфізму в осіб жіночої статі є різним у хворих з ІАТІ та в контролі ( $P=0,022$ ). У жінок з ІАТІ частота гомозигот за мінорним ("патологічним") алелем (A/A) була в 4,5 рази вищою, ніж у контрольній групі. Натомість у чоловіків розподіл алельних варіантів G-7A поліморфізму не відрізнявся, якщо порівнювати хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи ( $P=0,798$ ).

У табл. 2 представлено дані генотипування за G-7A поліморфізмом у жінок і чоловіків – окремо у хворих з ІАТІ і у пацієнтів, що не мали цієї недуги.

Одержані результати свідчать про відсутність статистично значимих відмінностей між особами жіночої і чоловічої статі у контрольній групі пацієнтів ( $P=0,582$ ), тимчасом як у хворих з ІАТІ такі відмінності існують ( $P=0,026$ ). Так, зокрема, у жінок з ІАТІ частота гомозигот за мінорним алелем (A/A) була вдвічі вищою, ніж у чоловіків з даним видом цереброваскулярної патології.

Нарешті, ще один аналіз дає підстави для висновку про те, що зв'язок між статтю пацієнтів і розвитком ІАТІ залежить від генотипу за G-7A поліморфізмом гена MGP (табл. 3). Свідченням цього

Таблиця 2

Частота генотипів за G-7A поліморфізмом гена MGP у жінок і чоловіків у контрольній групі і в хворих з ішемічним інсультом

Генотип	Контроль		Інсульт	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
G/G	18 (40,0%)	36 (45,6%)	21 (29,2%)	40 (40,8%)
G/A	25 (55,6%)	37 (46,8%)	34 (47,2%)	49 (50,0%)
A/A	2 (4,4%)	6 (7,6%)	17 (23,6%)	9 (9,2%)
Разом	45 (100%)	79 (100%)	72 (100%)	98 (100%)
P	0,582		0,026	

**Примітка:** подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значимість відмінностей між порівнюваними групами за  $\chi^2$ -критерієм.

Таблиця 3

Частота ішемічних інсультів у жінок і чоловіків з різними варіантами генотипу за G-7A поліморфізмом гена MGP

	G/G		G/A		A/A	
	Інсульт (-)	Інсульт (+)	Інсульт (-)	Інсульт (+)	Інсульт (-)	Інсульт (+)
Жінки	19 (33,3%)	21 (34,4%)	25 (40,3%)	34 (41,0%)	2 (25,0%)	17 (65,4%)
Чоловіки	36 (66,7%)	40 (65,6%)	37 (59,7%)	49 (59,0%)	6 (75,0%)	9 (34,6%)
Разом	54 (100%)	61 (100%)	62 (100%)	83 (100%)	8 (100%)	26 (100%)
P	0,902		0,938		0,044	

**Примітка:** подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значимість відмінностей між порівнюваними групами за  $\chi^2$ -критерієм.

є та обставина, що у жінок, носіїв A/A-генотипу, IAT1 розвивається в 2,5 рази частіше, ніж у чоловіків, що мають той самий генотип (P=0,044).

Суть однонуклеотидного поліморфізму G-7A полягає в тому, що в початковій ділянці промотора гена MGP, у сайті -7, азотиста основа гуанін заміщена на аденін. Унаслідок цього цілком можливо є зміна функціональних властивостей промотора, що може виявляти себе підвищенням або пригніченням транскрипції гена MGP, а в кінцевому підсумку і його експресії, у відповідь на ті чи ті регуляторні впливи.

У який спосіб зміни промотора впливають на діяльність гена – проблема, до розв'язання якої намагаються підійти сьогодні, використовуючи введення в культивовані клітини генетичних конструкцій, що містять "нормальний" і "патологічний" варіанти промотора MGP та ген люциферази (люциферазний тест). Перше таке дослідження було проведено Herrmann et al. [9]. Автори показали, що поліморфізм G-7A, на відміну від T-138C, не впливає на активність промотора гена MGP у гладких м'язових клітинах (ГМК) судин щура і в культивованих фібробластах людини.

Зовсім інші дані було отримано в роботі Farzaneh et al. [6]. У дослідженнях *in vitro* встановлено, що промотори з поліморфізмом G-7A істотно змінюють транскрипційну активність гена MGP в судинних ГМК щурів. Так, варіант промотора з мінорним алелем -7A виявляв активність у 1,5 рази вищу, ніж -7G.

До цього часу вивчення асоціації поліморфізмів гена MGP з розвитком серцево-судинної патології обмежувалося дослідженнями гострого коронарного синдрому і пов'язаного з ним інфаркту міокарда [1,3,4,9,12,18]. Ми вперше провели аналіз зв'язку однонуклеотидного поліморфізму G-7A з IAT1 і встановили, що в українській популяції цей поліморфізм асоційований з даним варіантом ішемічного інсульту, що правда тільки в осіб жіночої статі.

На існування міжстатевих відмінностей, що стосуються впливу поліморфізмів гена MGP на розвиток уражень кровоносних судин, вказує, зокрема, робота Crosier et al. [4], у якій було виявлено зумовлені статтю особливості зв'язку T-138C поліморфізму з кальцифікацією коронарних артерій (ККА). Якщо у чоловіків-гомозигот за мінорним алелем (C/C) вираженість ККА зменшувалася, то у жінок з таким само генотипом, навпаки, зростала. Можливі причини таких відмінностей автори не досліджували.

Таким чином, у виконаній нами роботі вперше проаналізовано асоціацію G-7A поліморфізму гена MGP з гострими порушеннями мозкового кровообігу і виявлено зв'язок досліджуваного генетичного чинника з розвитком IAT1 в осіб жіночої статі в українській популяції.

**Висновки.** Існує зв'язок між поліморфізмом G-7A гена MGP з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в осіб жіночої статі в українській популяції. Жінки, носії A/A-варіанту початкової

ділянки промотора цього гена, мають більший ризик розвитку гострих порушень мозкового кровообігу.

**Перспективи подальших досліджень.** Нездозначні дані щодо впливу різних видів поліморфізму гена MGP на його транскрипційну активність і розвиток уражень судин серця і головного мозку

свідчать про складність проблеми і зумовлюють необхідність продовжувати дослідження в цьому напрямі. З огляду на це перспективними мають стати досліді з вивчення впливу одонуклеотидних поліморфізмів на експресію гена MGP та його кінцеві функціональні ефекти.

### Список літератури

1. Гарбузова В.Ю. Частота алельних варіантів гена матричного Gla-протеїну (MGP) у хворих з гострим коронарним синдромом / Гарбузова В.Ю., Гур'янова В.Л., Пархоменко А.Н., Досенко В.Є., Атаман О.В. // Фізіол. ж.– 2011.– Т. 57, №3 – С. 16-24.
2. Adams H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. // Stroke.– 1993.– V.24.– P. 35-41.
3. Brancaccio D. Matrix GLA protein gene polymorphisms: clinical correlates and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients / Brancaccio D., Biondi M.L., Gallieni M., Turri O., Galassi A., Cecchini F., Russo D., Andreucci V., Cozzolino M. // Am. J. Nephrol.– 2005.– V. 25.– P. 548-552.
4. Crosier M.D. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification / Crosier M.D., Booth S.L., Peter I., Dawson-Hughes B., Price P.A., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Williamson M.K., Orдовас J.M. // J. Nutr. Sci. Vitaminol.– 2009.– V. 55.– P. 59-65.
5. Doherty T.M. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification / Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., Qiao J.H., Fishbein M.C., Detrano R.C., Shah P.K., Rajavashisth T.B. // Endocrine Rev.– 2004.– V. 25.– P. 629-672.
6. Farzaneh-Far A. Polymorphism of the human matrix  $\gamma$ -carboxyglutamic acid protein promoter alters binding of an activating protein-1 complex and is associated with altered transcription and serum levels / 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., Shanahan C.M. // J. Biol. Chem.– 2001.– V. 276.– P. 32466-32473.
7. Fraser J.D. Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein / Fraser J.D., Price P.A. // J. Biol. Chem.– 1988.– 263.– P. 11033-11036.
8. Guzman R.J. Clinical, cellular, and molecular aspects of arterial calcification / Guzman R.J. // J. Vasc. Surg.– 2007.– V. 45 (Suppl A).– P. A57-A63.
9. Herrmann S.M. Polymorphisms of the human matrix Gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction / 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. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2000.– V. 20.– P. 2386-2393.
10. Jayalath R.W. Aortic calcification / Jayalath R.W., Mangan S.H., Golledge J. // Eur. J. Endovasc. Surg.– 2005.– V. 30.– P. 476-488.
11. Johnson R.C. Vascular calcification. Pathobiological mechanisms and clinical implications / Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. // Circ. Res.– 2006.– V.99.– P. 1044-1059.
12. Kobayashi N. T-138C polymorphism of matrix Gla protein promoter alters its expression but is not directly associated with atherosclerotic vascular calcification / Kobayashi N., Kitazawa R., Maeda S., Schurgers L.J., Kitazawa S. // J. Med. Sci.– 2004.– V. 50.– P. 69-81.
13. Lehto S. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus / Lehto S., Niskanen L., Suhonen M., Rynnemaa T., Laasko M. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 1996.– 16.– P. 978-988.
14. Price P.A. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D / Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2000.– V. 20.– P. 317-327.
15. Price P.A. Matrix Gla protein, a new  $\gamma$ -carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone / Price P.A., Urist M.R., Otawara Y. // Biochem. Biophys. Res. Commun.– 1983.– 117.– P. 765-771.
16. Price P.A. Primary structure of bovine matrix Gla protein, a new vitamin K-dependent bone protein / Price P.A., Williamson M.K. // J. Biol. Chem.– 1985.– 260.– P. 14971-14975.
17. Proudfoot D. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein / Proudfoot D., Shanahan C.M. // Nephrology (Carlton).– 2006.– V. 11.– P. 455-461.
18. Taylor B.C. Matrix Gla protein and osteopontin genetic associations with coronary artery calcification and bone density: the CARDIA study / Taylor B.C., Schreiner P.J., Doherty T.M., Fornage M., Carr J.J., Sidney S. // Hum. Genet.– 2005.– V. 116.– P. 525-528.
19. Wayhs R. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events / Wayhs R., Zelinger A., Raggi P. // J. Am. Col. Card.– 2002.– 39.– P. 225-230.

УДК 616.831-005.1/.6:548.33

### **ЗВ'ЯЗОК G-7A ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ РІЗНОЇ СТАТІ**

**Гарбузова В.Ю., Атаман Ю.О., Матлай О.І., Дубовик Є.І., Атаман О.В.**

**Резюме.** Наведено результати визначення G-7A (rs1800801) поліморфізму гена матричного 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 складає 35,9%, 48,8% і 15,3% (у контролі – 43,5%, 50,0% і 6,5%,  $P=0,051$  за  $\chi^2$ -критерієм). В осіб жіночої статі виявлений статистично достовірний зв'язок між G-7A поліморфізмом гена MGP та ІАТІ. У жінок, що є носіями A/A-варіанту поліморфізму, ризик розвитку ІАТІ вищий.

**Ключові слова:** матричний Gla-протеїн, алельний поліморфізм, ішемічний інсульт.

УДК 616.831-005.1/.6:548.33

### **СВЯЗЬ G-7A ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕИНА С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСОБЕЙ РАЗНОГО ПОЛА**

**Гарбузова В.Ю., Атаман Ю.А., Матлай О.И., Дубовик Е.И., Атаман А.В.**

**Резюме.** Представлены результаты определения G-7A (rs1800801) 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 составляет 35,9%, 48,8% и 15,3% (в контроле – 43,5%, 50,0% и 6,5%,  $P=0,051$  по  $\chi^2$ -критерию). У особей женского, но не мужского, пола выявлена статистически значимая связь между G-7A полиморфизмом гена MGP и ИАТИ. У женщин, носителей A/A-варианта полиморфизма, риск развития ИАТИ выше.

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

UDC 616.831-005.1/.6:548.33

### **Association Of G-7A Matrix Gla-Protein Gene Polymorphism With Ischemic Atherothrombotic Stroke In Individuals Of Different Sex**

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

**Summary.** G-7A polymorphism (rs1800801) of matrix Gla protein (MGP) gene 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 35,9%, 48,8%, 15,3% (in control – 43,5%, 50,0%, 6,5%,  $P=0,051$  by  $\chi^2$ -test). In individuals of female but not male sex a statistically significant association between the G-7A polymorphism of the MGP gene and IATS was revealed. In women that are carriers of A/A-variant of this polymorphism the risk of IATS is increased.

**Key words:** matrix Gla protein, allelic polymorphism, ischemic stroke.

Стаття надійшла 10.02.2012 р.