

УДК 577.217

ЧАСТОТА ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ (Т-138→С, G-7→А, Thr83→Ala) ГЕНА МАТРИКСНОГО Gla-ПРОТЕИНА В УКРАИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

© Атаман А. В., Гарбузова В.Ю., Дубовик Е.И.

Кафедра физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии
Сумского государственного университета, Сумы, Украина
E-mail: ataman_av@mail.ru

В статье представлены результаты определения частоты аллельных вариантов гена матриксного-Gla-протеина (MGP) у 110 практически здоровых доноров в украинской популяции. Установлено, что соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю при изучении Т-138→С полиморфизма составило 58,7%, 36,7%, 4,6% соответственно; при исследовании G-7→А полиморфизма — 41,8%, 54,5%, 3,6%; при оценке Thr83→Ala полиморфизма — 43,9%, 45,9%, 10,2%. Проведен сравнительный анализ полученных результатов с данными исследований в других популяциях.

Ключевые слова: полиморфизм генов, матриксный Gla-протеин, украинская популяция.

FREQUENCY OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM (T-138→C, G-7→A, Thr83→Ala) OF THE GENE ENCODING MATRIX Gla-PROTEIN IN UKRAINIAN POPULATION

Ataman A.V., Garbuzova V.Yu., Dubovik E.I.

Department of Physiology, Pathophysiology & Medical Biology
of Sumy State University, Sumy, Ukraine

The results of determining the frequency of allelic gene variants of matrix Gla-protein (MGP) in 110 healthy donors in the Ukrainian population are presented. It was established that the ratio of homozygotes for the main allele, heterozygotes and homozygotes for the minor allele in the study of T-138→C polymorphism was 58.7%, 36.7% and 4.6%, respectively, in the study of G-7→A polymorphism — 41.8%, 54.5%, and 3.6%; in the assessment of Thr83→Ala polymorphism — 43.9%, 45.9%, and 10.2%. A comparative analysis of the results with the data from studies in other populations was performed.

Keywords: gene polymorphism, matrix Gla-protein, the Ukrainian population.

С внедрением методов молекулярной генетики в медицинскую практику стало возможным изучение генетических маркеров, которые обуславливают возникновение тех или иных болезней. Одним из генов-кандидатов, полиморфизм которых может быть связан с наследственной предрасположенностью к целому ряду заболеваний, является матриксный Gla-протеин (MGP).

MGP принадлежит к группе зависимых от витамина К белков, которые содержат остатки γ-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla). К этой же категории относятся белки, имеющие отношение к коагуляции крови: протромбин, факторы VII, IX и X, протеины С, S и Z, а также Gla-протеин костей, известный под названием остеокальцин [13]. В отличие от специфического для костей остеокальцина, MGP экспрессируется во многих разных тканях, в том числе в сердце и гладких мышцах сосудов [5, 12]. Основным эффектом MGP как *in vitro*, так и *in vivo*, является его антикальцифицирующее действие — он препятствует отложению солей кальция в мягких тканях, в частности в артериальной стенке [12, 15]. Этот эффект обеспечивается наличием в молекуле MGP Gla-остатков, способных взаимодействовать с ионами кальция и кристаллами гидроксиапатита. Молекула MGP (10 кДа) состоит из 84 аминокис-

лотных остатков, пять из которых представлены γ-карбоксиглутаминовой кислотой (Gla) [14]. Последняя образуется в результате посттрансляционной модификации MGP, сущность которой состоит в карбоксилировании глутаминовой кислоты (Glu). Установлено, что декарбоксилированный MGP, в котором вместо Gla содержится Glu, утрачивает свою антикальцифицирующую активность [16].

Ген MGP у человека находится в коротком плече 12-й хромосомы (12p13.1-p12.3). В нем закодированы 84 аминокислотных остатка зрелого белка и 19 остатков трансмембранного сигнального пептида. Длина гена составляет 3900 нуклеотидов, он состоит из 4 экзонов, разделенных тремя интронами, на которые приходится более чем 80% общей длины гена [2].

Среди многих (более 120 вариантов) описанных однонуклеотидных полиморфизмов гена MGP человека лучше всего исследованы три: Т-138→С (rs1800802), G-7→А (rs1800801) и Thr83→Ala (rs4236) [1,3,4,7,8,11,19]. Полиморфизмы Т-138→С и G-7→А касаются промоторной части гена — участка, который образует комплексы с ядерными белками и воспринимает их регуляторные влияния. Thr83→Ala полиморфизм локализован в четвертом экзоне, кодирующем

Gla-содержащий домен, и обуславливает замену аминокислоты в этом протеине.

Частота указанных выше полиморфизмов имеет популяционные особенности, которые могут оказывать влияние на возникновение и развитие многих мультифакториальных болезней. Сегодня изучается связь разных аллельных вариантов гена MGP с сердечно-сосудистыми заболеваниями (атеросклерозом, инфарктом миокарда, инсультами) [1, 3, 8, 11, 19], остеопорозом [10, 20], мочекаменной болезнью [6], выпадением зубов [9], интоксикацией свинцом [17, 18]. Полученные в этих работах данные неоднозначны и весьма противоречивы, что может объясняться разной частотой однонуклеотидных полиморфизмов гена MGP в популяциях, на которых проводились исследования.

С учетом этого целью настоящей работы явилось определение частоты аллельных вариантов гена MGP в украинской популяции и сравнение полученных данных с результатами исследований в других популяциях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании использована венозная кровь 110 практически здоровых доноров (70,9% мужчин и 29,1% женщин) в возрасте от 40 до 83 лет (средний возраст $54,0 \pm 0,8$ года). Отсутствие основных мультифакториальных болезней подтверждалось путем собирания анамнестических данных, снятия электрокардиограммы, измерения артериального давления, проведения биохимических исследований.

Для генотипирования венозную кровь набирали в стерильных условиях в моноветы объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты ("Sarstedt", Германия), которая служила антикоагулянтом. Кровь замораживали и сохраняли при температуре -20°C , ДНК из крови выделяли, используя наборы "Изоген" (Россия). Методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов определяли T-138→C полиморфизм промотора (rs1800802). Для этого амплифицировали участок промотора указанного гена с помощью пары специфических праймеров: прямого (sense) — 5'-AAGCATACGATGGCCAAAАСТТ-СТGCA-3' и обратного (antisense) — 5'-GAACTAGCATTGGAАСТТТТСССААСС-3'.

Праймеры были синтезированы фирмой "Metabion" (Германия). Для амплификации брали 50-100 нг ДНК и добавляли к смеси, содержащей 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 мМ сульфата магния, 200 мкМ смеси четырех нуклеотидтри-

фосфатов, по 20 пМ каждого праймера и 0,5 ЕД Taq-полимеразы ("Ферментас", Литва), объем доводили до 25 мкл деионизированной водой. PCR проводили в термоциклере GeneAmp PCR System 2700 ("Applied Biosystems", США). Амплификация фрагмента промотора состояла из 33 циклов: денатурация — 94°C (30 с), гибридизация праймеров — 57°C (1 мин) и элонгация — 72°C (1 мин). Позже 6 мкл продукта амплификации фрагмента промотора инкубировали при 37°C на протяжении 18 часов с 3 ЕД рестриктазы BseNI ("Ферментас", Литва) в буфере В такого состава: 10 мМ трис-НСl (рН 7,5), 10 мМ хлорида магния и 0,1 мг/мл альбумина. Если в -138 позиции гена MGP содержался тимин, амплификат, который состоял из 142 пар оснований, расщеплялся рестриктазой BseNI на два фрагмента — 118 и 24 пары оснований. В случае замены тимина на цитозин сайт рестрикции для BseNI исчезал и образовывался один фрагмент размером 142 пары оснований (рис. 1А).

Аллельный полиморфизм промотора гена MGP G-7→А (rs1800801) определяли также путем амплификации фрагмента и последующей рестрикции. Последовательность нуклеотидов в специфических праймерах была следующей: прямой (sense) — 5'-СТАG ТТCAGTGCCAAC-ССТТССССACC-3', обратный (antisense) — 5'-TAGCAGCA GTAGGGAGAGAGGCTСССА-3'. Для амплификации брали 50-100 нг ДНК и добавляли к смеси, которая содержала 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 мМ сульфата магния, 200 мкМ смеси четырех нуклеозидтрифосфатов, по 20 пМ каждого праймера и 0,75 ЕД Taq-полимеразы ("Ферментас", Литва), объем доводили до 25 мкл деионизированной водой. Амплификация фрагмента, который содержал стартовый участок гена, состояла из 33 циклов: денатурация — 94°C (50 с), гибридизация праймеров — $64,5^{\circ}\text{C}$ (45 с) и элонгация — 72°C (1 мин). Для рестрикционного анализа 6 мкл продукта амплификации инкубировали при 37°C на протяжении 18 часов с 2 ЕД рестриктазы NcoI в буфере Tango следующего состава: 33 мМ трис-ацетата (рН 7,9), 10 мМ ацетата магния, 66 мМ ацетата калия, 0,1 мг/мл альбумина. Если в позиции -7 гена MGP содержался гуанин, амплификат, который состоял из 500 пар оснований, расщеплялся рестриктазой NcoI на два фрагмента — 240 и 260 пар оснований. В случае замены гуанина на аденин сайт рестрикции для NcoI терялся, и визуализировался один фрагмент длиной 500 пар оснований (рис. 1Б).

Для определения полиморфизма 4-го экзона Thr83→Ala (rs4236) гена MGP использовали пару специфических праймеров: прямой (sense) — 5'-TCAATAGGGAAGCCTGTGATG-3' и обратный

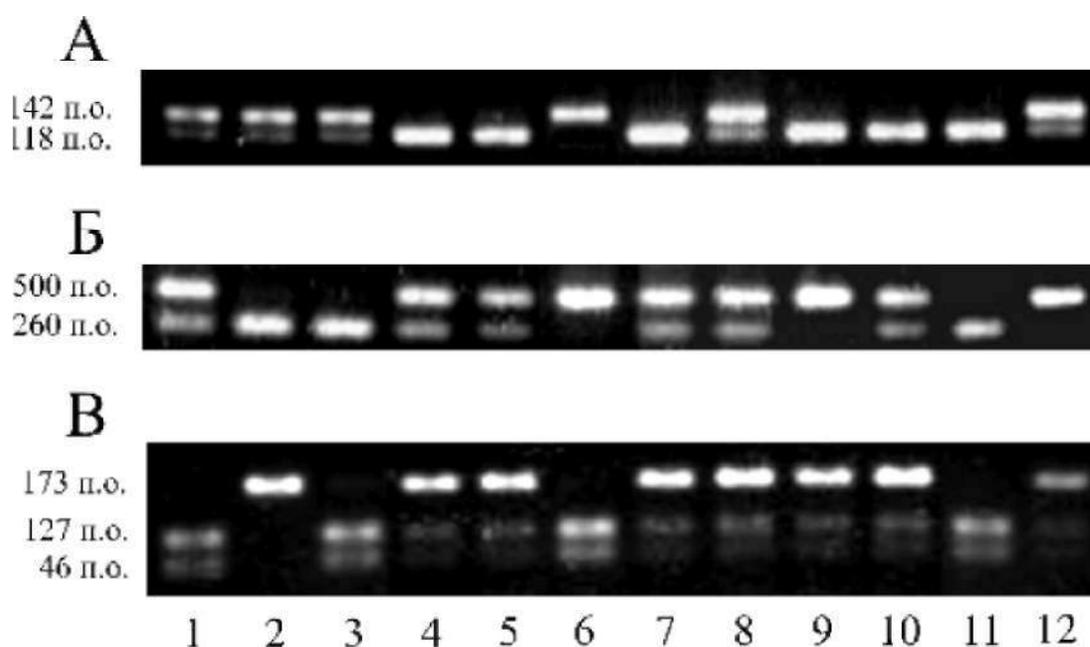


Рис.

1. Результаты рестрикционного анализа однонуклеотидных полиморфизмов гена MGP: А - Т-138→С полиморфизм (дорожки 4, 5, 9, 10, 11 соответствуют Т/Т-генотипу, 1, 2, 3, 8, 12 – Т/С-генотипу, 6 - С/С-генотипу); Б - G-7→А полиморфизм (дорожки 2, 3, 11 соответствуют G/G-генотипу, 1, 4, 5, 7, 8, 10 – G/A-генотипу, 6, 9, 12 – А/А-генотипу); В - Thr83→Ala полиморфизм (дорожки 1, 3, 6, 11 соответствуют Thr/Thr-варианту, 4, 5, 7–10, 12 – Thr/Ala-варианту, 2 – Ala/Ala-варианту).

(antisense) – 5'-AGGGGGATACAAAATCAGGTG-3'. Программа амплификации была следующей: денатурация – 94°C (50 с), гибридизация праймеров – 64,5°C (45 с), элонгация – 72°C (1 мин), всего 33 цикла. В дальнейшем 6 мкл продукта амплификации инкубировали при 37°C на протяжении 18 часов с 3 ЕД рестриктазы Eco477 в буфере R следующего состава: 10 мМ трис-НСl (рН 8,5), 10 мМ хлорида магния 100 мМ хлорида калия и 0,1 мг/мл альбумина. Наличие в 3748 позиции гена MGP аденина препятствует рестрикции, а при замене аденина на тимин рестриктаза расщепляет амплифицированный участок 4-го экзона (длина – 173 пары азотистых оснований) на два фрагмента: 127 и 46 пар оснований (рис. 1В).

Амплификаты всех трех изученных фрагментов гена MGP после рестрикции разделяли в 2,5% агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Горизонтальный электрофорез (0,1А; 140V) проводили на протяжении 25 мин (Т-138→С), 40 мин (G-7→А) и 20 мин (Thr83→Ala). Визуализацию ДНК после электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора ("Биоком", Россия).

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы Excel 2000. При этом достоверность отличий определяли по χ^2 -критерию, Значение $P < 0,05$ считали достоверным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Генотипирование по каждому из трех сайтов гена MGP дало возможность выделить три группы особей: (1) гомозиготы по основному (более часто встречаемому) аллелю, (2) гетерозиготы и (3) гомозиготы по минорному (менее часто встречаемому) аллелю.

Так, при изучении Т-138→С полиморфизма соотношение между указанными тремя группами составило 58,7%, 36,7%, 4,6% соответственно; при исследовании G-7→А полиморфизма – 41,8%, 54,5%, 3,6%; при оценке Thr83→Ala полиморфизма – 43,9%, 45,9%, 10,2%.

Полученные в работе данные были сопоставлены с результатами исследований в других популяциях: французской [8], североирландской [8], итальянской [1], нидерландской [4], североамериканской [3], мексиканской [7], японской [6,11], индийской [18] (см. табл. 1).

Анализ частоты аллельных вариантов гена MGP по Т-138→С полиморфизму (рис. 2) позволил установить достоверные различия между их распределением в украинской популяции, с одной стороны, и в японской, индийской, мексиканской – с другой. Различий между изученным показателем в Украине и в других странах Европы, а также в США не выявлено. С учетом того, что европейские популяции, так же как и украинская, отличались по распределению аллельных вариантов

Распространение MGP генотипов и аллелей в украинской, французской, ирландской, итальянской, мексиканской, нидерландской, японской, американской, индийской популяциях

Полиморфизм	Генотип n (%)			Частота минорного аллеля	Частота мажорного аллеля
	11	12	22		
MGP T-138C					
Украина	128(59,26)	75(34,72)	13(6,02)	0,234	0,766
Франция (Herrmann S.M., 2000)	577(65,79)	261(29,76)	39(4,45)	0,193	0,807
Северная Ирландия (Herrmann S.M., 2000)	222(62,01)	119(33,24)	17(4,75)	0,214	0,786
США (Crosier M.D., 2009)	238(61,50)	129(33,33)	20(5,17)	0,218	0,782
Италия (Brancaccio D., 2005)	168(64,62)	74(28,46)	18(6,92)	0,212	0,788
Нидерланды (Farzaneh-Far A., 2001)	92(58,87)	54(34,62)	10(6,41)	0,237	0,763
Мексика (Hernandez-Pacheco G., 2005)	120(47,43)	120(47,43)	13(5,14)	0,289	0,711
Индия (Shaik A.P., 2009)	83(38,60)	95(44,19)	37(17,21)	0,393	0,607
Япония (Kobayashi N., 2004)	46(45,54)	38(37,62)	17(16,83)	0,356	0,644
MGP G-7A					
Украина	94(41,96)	112(50,00)	18(8,04)	0,33	0,670
Франция (Herrmann S.M., 2000)	317(35,14)	448(49,67)	137(15,19)	0,4	0,600
Северная Ирландия (Herrmann S.M., 2000)	157(42,66)	160(43,48)	51(13,86)	0,356	0,644
США (Crosier M.D., 2009)	161(40,55)	177(44,58)	59(14,86)	0,372	0,628
Италия (Brancaccio D., 2005)	77(25,67)	149(49,67)	74(24,67)	0,495	0,505
Нидерланды (Farzaneh-Far A., 2001)	65(41,67)	70(44,87)	21(13,46)	0,359	0,641
Мексика (Hernandez-Pacheco G., 2005)	144(54,75)	101(38,40)	18(6,84)	0,26	0,740
MGP Thr83Ala					
Украина	92(43,19)	95(44,60)	26(12,21)	0,345	0,655
Франция (Herrmann S.M., 2000)	303(33,63)	452(50,17)	146(16,20)	0,413	0,587
Северная Ирландия (Herrmann S.M., 2000)	150(40,21)	170(45,58)	53(14,21)	0,37	0,630
США (Crosier M.D., 2009)	141(36,43)	180(46,51)	66(17,05)	0,403	0,597
Япония (Gao B., 2007)	187(75,40)	52(20,97)	9(3,63)	0,141	0,859

Примечание: 1 – мажорный аллель, 2 – минорный аллель.

гена MGP от представителей стран Азии (Япония, Индия) и Мексики, есть основания считать эти отличия генотипа не столько популяционными,

сколько расовыми. Подтверждают эту мысль и достоверные различия в характере распределения аллелей по T-138→C полиморфизму между мек-

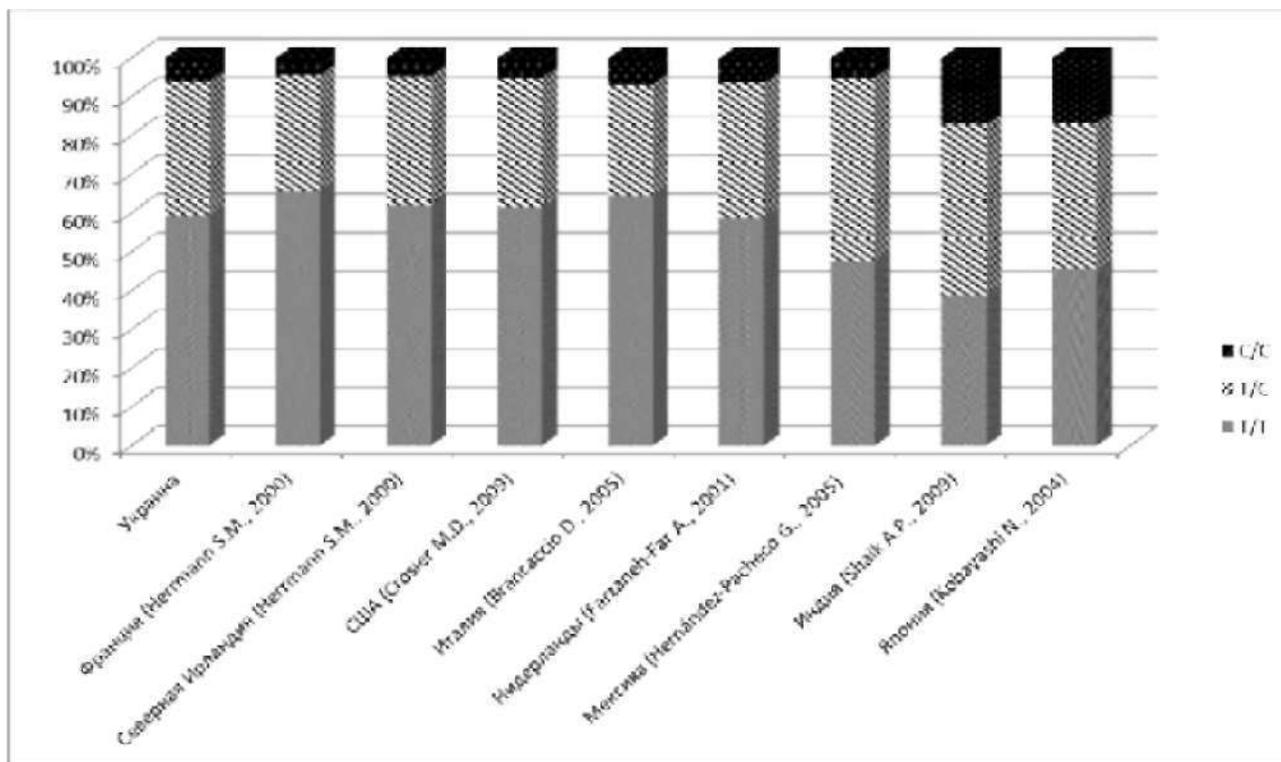


Рис. 2. Характер распределения аллелей MGP T-138C полиморфизма в различных популяциях.

сиканцами, с одной стороны, и представителями индийской и японской популяций – с другой, при отсутствии различий между двумя последними.

При сравнении частоты полиморфизма G-7→A установлены статистически достоверные различия между полученными нами данными и результатами исследований во Франции, Италии, США, Мексике (рис. 3).

Характер распределения Thr83→Ala полиморфизма в украинской популяции отличался только при сравнении с французской и японской популяциями (рис. 4).

С учетом того, что в развитии целого ряда болезней и патологических процессов определенную роль играет присутствие в геноме минорного или основного (доминирующего) аллеля по T-138→C полиморфизму, большой интерес представляют данные о частоте, с которой встречаются эти аллели в разных популяциях.

Так, частота минорного аллеля по T-138→C полиморфизму имеет наивысшее значение в индийской (0,393) и японской (0,356) популяциях. Далее идут Мексика (0,289) и Украина (0,234). Самые низкие величины характерны для французской популяции (0,193).

В ряде работ [1, 3, 18] установлена связь между частотой доминирующего аллеля по T-138→C полиморфизму с развитием некоторых патологических процессов и заболеваний (сердечно-сосудистых в частности). С учетом этого интересно сравнение данного показателя в изучаемых популяциях. Так, наивысшее его значение харак-

терно для представителей Франции (0,817), минимальные величины определяются у представителей Японии (0,644) и Индии (0,697). Украинская (0,766) и мексиканская (0,711) популяции занимают промежуточное положение.

В отличие от T-138→C полиморфизма, характер распределения аллелей по G-7→A полиморфизму в Украине статистически отличается от показателей не только азиатских и американских популяций, но и некоторых европейских стран (Франции, Италии). Это может свидетельствовать о том, что полиморфизм G-7→A является особым маркером для украинской популяции и не зависит от расовой принадлежности. Указанный полиморфизм весьма вариабельный, о чем свидетельствуют существенные различия при сопоставлении изученных популяций между собой (напр., французской с мексиканской; итальянской с мексиканской, североирландской, нидерландской; североамериканских с мексиканскими популяциями).

Для G-7→A полиморфизма, в отличие от T-138→C, "патологическими" считаются рецессивные гомозиготы. Наивысшее значение частоты минорного аллеля по этому виду полиморфизма выявлено в итальянской популяции (0,495), наименьшее – в мексиканской (0,260). В украинской популяции этот показатель (0,330) занимает промежуточное место.

Что касается Thr83→Ala полиморфизма, то чаще всего минорный аллель встречается во французской популяции (0,413), реже всего в

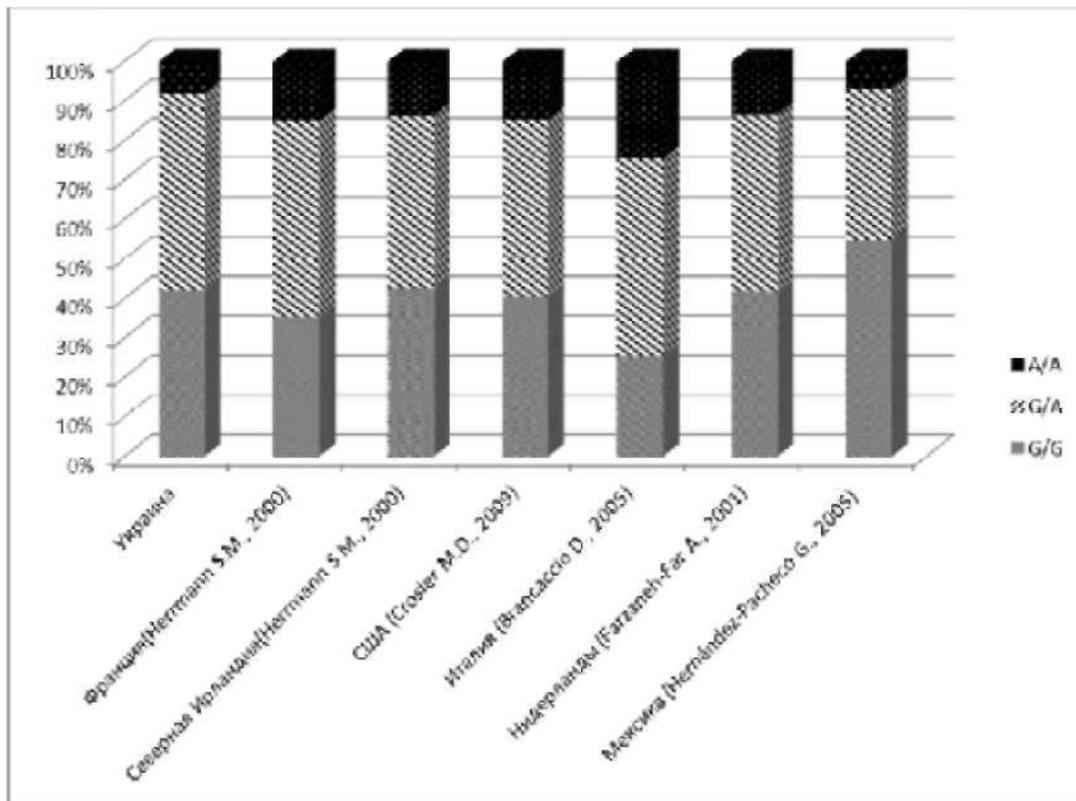


Рис. 3. Характер распределения аллелей MGP G-7→A полиморфизма в различных популяциях.

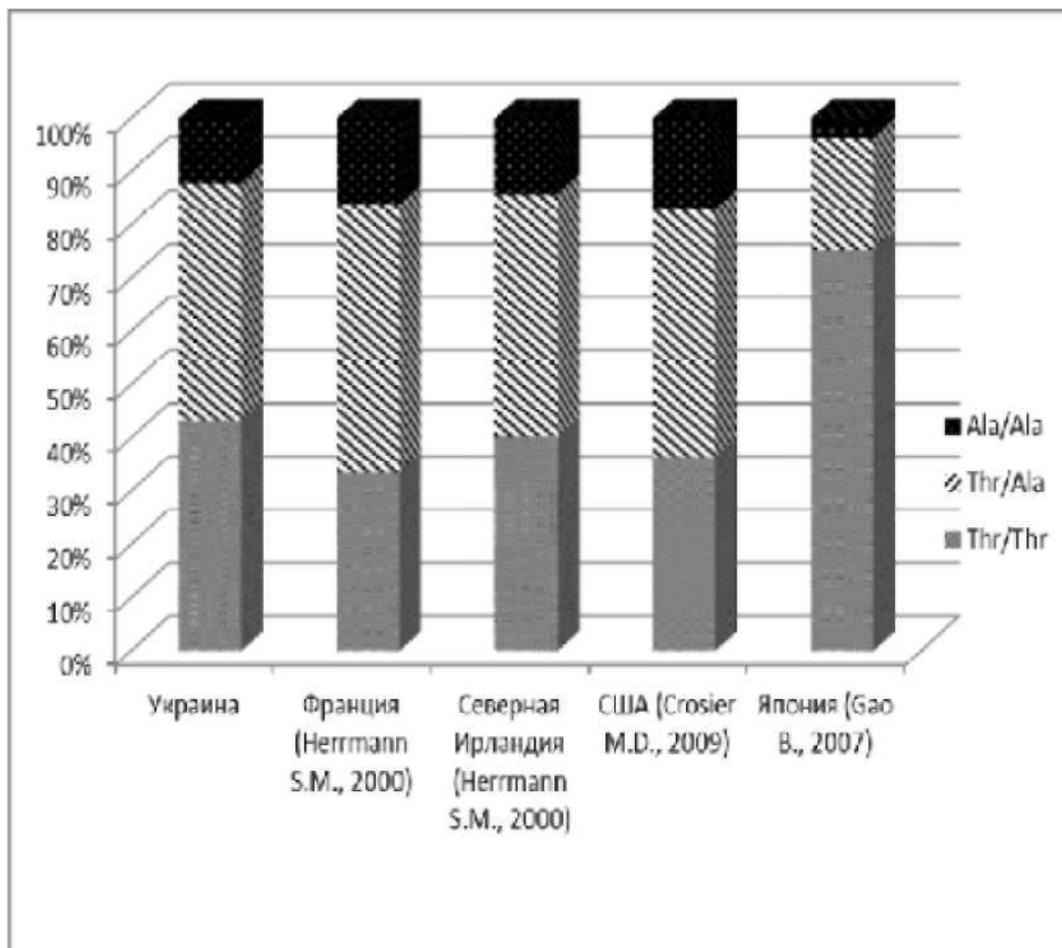


Рис. 4. Характер распределения аллелен Thr83→Ala полиморфизма в различных популяциях.

Таблица 2

Связь однонуклеотидных полиморфизмов гена MGP с развитием патологических процессов и болезней человека

Патологический процесс или болезнь	Вид полиморфизма	Наличие связи	Популяция	Ссылка
Атеросклероз бедренных артерий	G-7A, Thr83Ala T-138C	+	Франция	8
Атеросклероз сонных артерий	G-7A, T-138C, Thr83Ala	-	Франция	8
Кальцификация коронарных артерий	G-7A, T-138C, Thr83Ala	+, только у мужчин	США	3
Инфаркт миокарда (ИМ)	G-7A, Thr83Ala T-138C	+, только в группе больных с низким риском развития ИМ	Северная Ирландия, Франция	8
Атеросклероз брюшной аорты, склероз Менкеберга, кальцификация трахеи, кальцификация реберных хрящей	T-138C	-	Япония	11
Кальцификация коронарных артерий Остеопороз	T-138C	-	США	19
Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической почечной недостаточностью	G-7A, T-138C	+	Италия	1
Хроническая интоксикация свинцом	T-138C	-	Индия	17,18
Мочекаменная болезнь	Thr83Ala T-138C, G-7A	+ -	Япония	6
Постменопаузальный остеопороз	CA-повторы	+ -	Япония Корея	20 10
Выпадение зубов у женщин пожилого возраста	CA-повторы	+	Япония	9

японской (0,141). В украинской популяции этот показатель составляет 0,345.

Таким образом, характер распределения аллелей по G-7→A полиморфизму в Украине статистически отличается от показателей других популяций, что свидетельствует о том, что данный полиморфизм является особым маркером для украинской популяции и не зависит от расовой принадлежности.

Изучение аллельных вариантов гена MGP в разных популяциях имеет важное значение в связи с возможной их ассоциацией с мультифакториальными болезнями. В табл. 2 суммированы известные на сегодня данные по этому вопросу. Обращает на себя внимание отсутствие какой-либо информации об исследованиях полиморфизма

гена MGP в популяциях славянских народов. Представленные в этой работе данные о распределении аллельных вариантов изучаемого гена в украинской популяции являются первым шагом в изучении их связи с развитием распространенных патологических процессов и болезней.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brancaccio D., Biondi M.L., Gallieni M. et al.* Matrix GLA protein gene polymorphisms: clinical correlates and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients // *Am. J. Nephrol.* – 2005. – N 25. – P. 548-552.
2. *Cancela L., Hsieh C.-L., Francket U., Price P.A.* Molecular structure, chromosome assignment, and promoter organization of the human matrix Gla pro-

- tein gene // *J. Biol. Chem.* – 1990. – N 265. – P. 15040-15048.
3. *Crosier M.D., Booth S.L., Peter I. et al.* Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* – 2009. – N 55. – P. 59-65.
 4. *Farzaneh-Far A., Davies J.D., Braam L.A. et al.* 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. – N 276. – P. 32466-32473.
 5. *Fraser J.D., Price P.A.* Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein // *J. Biol. Chem.* – 1988. – N 263. – P. 11033-11036.
 6. *Gao B., Yasui T., Itoh Y. et al.* A polymorphism of matrix Gla protein gene is associated with kidney stones // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177. – P. 2361-2365.
 7. *Hernandez-Pacheco G., Murguia L.E., Rodriguez-Perez J.M. et al.* 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. – N 77. – P. 385-391.
 8. *Herrmann S.M., Whatling C., Brand E. et al.* Polymorphisms of the human matrix Gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – N 20. – P. 2386-2393.
 9. *Hirano H., Ezura Y., Ishiyama N. et al.* Association of natural tooth loss with genetic variation at the human matrix Gla protein locus in elderly women // *J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 48. – P. 288-292.
 10. *Kim J.G., Ku S.Y., Lee D.O. et al.* Relationship of osteocalcin and matrix Gla protein gene polymorphisms to serum osteocalcin levels and bone mineral density in postmenopausal Korean women // *Menopause* – 2006. – Vol. 13. – P. 467-473.
 11. *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. – N 50. – P. 69-81.
 12. *Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K.* Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – N 20. – P. 317-327.
 13. *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. Biophys. Res. Commun.* – 1983. – N 117. – P. 765-771.
 14. *Price P.A., Williamson M.K.* Primary structure of bovine matrix Gla protein, a new vitamin K-dependent bone protein // *J. Biol. Chem.* – 1985. – N 260. – P. 14971-14975.
 15. *Proudfoot D., Shanahan C.M.* Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein // *Nephrology (Carlton).* – 2006. – N 11. – P. 455-461.
 16. *Schurgers L.J., Teunissen K.J.F., Knapen M.H.J. et al.* Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – N 25. – P. 1629-1633.
 17. *Shaik A.P., Kaiser J.* Individual susceptibility and genotoxicity in workers exposed to hazardous materials like lead // *J. Hazard. Mater.* – 2009. – Vol. 168. – P. 918-924.
 18. *Shaik A.P., Kaiser J.* Polymorphisms in MGP gene and their association with lead toxicity // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2009. – Vol. 19. – P. 209-213.
 19. *Taylor B.C., Schreiner P.J., Doherty T.M.* Matrix Gla protein and osteopontin genetic associations with coronary artery calcification and bone density: the CARDIA study // *Hum. Genet.* – 2005. – N 116. – P. 525-528.
 20. *Tsukamoto K., Orimo H., Hosoi T. et al.* Association of bone mineral density with polymorphism of the human matrix Gla protein locus in elderly women // *J. Bone Miner. Metab.* – 2000. – Vol. 18. – P. 27-30.