

**Abstract**

*Rozymenko I. A. \*,  
Sumy State University,  
2 Rymkogo-Korsakova St., Sumy,  
40007, Ukraine*

**ASSOCIATION OF K121Q POLYMORPHISM  
ECTONUCLEOTIDE  
PYROPHOSPHATASE/PHOSPHODIESTERASE 1 (ENPPI)  
GENE WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN PERSONS  
OF DIFFERENT SEXES**

**Introduction.** Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1 is an enzyme, which is encoded by the ENPPI gene in humans. This gene is a member of the ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase (ENPP) family. The encoded protein is a type II transmembrane glycoprotein comprising two identical disulfide-bonded subunits. This protein has broad specificity and cleaves a variety of substrates, including phosphodiester bonds of nucleotides and nucleotide sugars and pyrophosphate bonds of nucleotides and nucleotide sugars. This protein may function to hydrolyze nucleoside 5' triphosphates to their corresponding monophosphates and may also hydrolyze diadenosine polyphosphates. Mutations in this gene have been associated with idiopathic infantile arterial calcification, ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine, insulin resistance. As the calcification of the atherosclerotic plaque is an untoward prognostic factor of the acute coronary syndrome, the polymorphism of gene ENPPI can be associated with the disease progression.

The aim was to establish the frequency of allelic variants of the ENPPI gene for K121Q polymorphism in patients of different sexes with acute coronary syndrome (ACS).

**Material and Methods.** We used venous blood of 118 patients with ACS (22 % women and 78 % men) aged 40 to 73 years (mean age  $55.9 \pm 0.89$  years) who were hospitalized in the cardiology department of Sumy City Clinical Hospital № 1. The control group consisted of 110 patients. Definition of K121Q polymorphism (rs1044498) of ENPPI gene was performed using PCR with the following restriction fragment length analysis of the allocation of them by electrophoresis in agarose gel. Restriction endonuclease Eco47I (AvaII) was used for restriction analysis. Statistical analysis was performed using the software package SPSS-17. Thus, the significance of differences was determined by the  $\chi^2$ -criterion. The value of  $P < 0.05$  was considered as significant.

**Results.** Using the  $\chi^2$ -Pearson criterion, I did not reveal association between the K121Q polymorphism of ENPPI gene and the development of ACS. Distribution of different types of genotype between patients with ACS and healthy patients did not differ statistically significantly. I pointed out that in patients with ACS value homozygotes for the major allele (K/K) and minor allele carriers (K/Q + Q/Q) were 66.9 and 33.1 %, while in the control group –75.5 and 24.5 %, respectively. Factor P, defined by  $\chi^2$ -Pearson criterion, was equal to 0.157 and

indicated a lack of significant difference in the distribution of allelic variants of the gene ENPP1 K121Q polymorphism in patients with ACS and the controls.

The value of the given options polymorphism in females was unreliable in patients with ACS and controls ( $P = 0.280$ ). The distribution of allelic options K121Q polymorphism in males also did not differ in comparison to patients with ACS and controls ( $P = 0.320$ ).

**Conclusion.** There is no link between the polymorphism K121Q of gene ENPP1 and the acute coronary syndrome in males and females.

**Key words:** ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase, acute coronary syndrome, allelic polymorphism.

**Corresponding author:** \* inchik-27486@yandex.ru

#### Резюме

Розуменко І. О. \*,  
Сумський державний  
університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2,  
Суми, 40007, Україна

#### ЗВ'ЯЗОК K121Q-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕКТОНУКЛЕОТИД ПИРОФОСФАТАЗА/ФОСФОДИЕСТЕРАЗА 1 (ENPP1) З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В ОСІБ РІЗНОЇ СТАТІ

Наведено результати вивчення K121Q поліморфізму гена ENPP1 у 118 хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) і 110 здорових індивідумів (контрольна група) різної статі. Встановлено, що немає зв'язку між статтю пацієнтів і розвитком ГКС залежно від генотипу за K121Q-поліморфізмом гена ENPP1.

**Ключові слова:** ектонуклеотид пірофосфатаза/фосфодіестераза 1, гострий коронарний синдром, поліморфізм генів.

#### Резюме

Розуменко І. А. \*,  
Сумський державний  
університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2,  
Суми, 40007, Україна

#### СВЯЗЬ K121Q-ПОЛІМОРФИЗМА ГЕНА ЕКТОНУКЛЕОТИД ПИРОФОСФАТАЗА/ФОСФОДИЕСТЕРАЗА 1 (ENPP1) С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ У ЛИЦ РАЗНОГО ПОЛА

Приведены результаты изучения K121Q-полиморфизма гена ENPP1 в 118 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и 110 здоровых индивидуумов (контрольная группа) разного пола. Установлено, что нет связи между полом пациентов и развитием ОКС в зависимости от генотипа по K121Q-полиморфизму гена ENPP1.

**Ключевые слова:** ектонуклеотид пірофосфатаза/фосфодіестераза 1, острый коронарный синдром, полиморфизм генов.

**Автор, відповідальний за листування:** \* inchik-27486@yandex.ru

#### Вступ

Ектонуклеотид пірофосфатаза/фосфодіестераза 1 (ENPP1) – фермент, який регулює кальцифікацію м'яких тканин і мінералізацію кісток, генеруючи неорганічний пірофосфат (PPi), який є фізіологічним інгібітором відкладання кристалів гідроксіапатиту [1]. Ген ENPP1 міститься у 6-й (6q22–23q) хромосомі, має 25 екзонів і 24

інтрони [2]. Мутації в цьому гені асоційовані з ідеопатичною кальцифікацією артерій у дітей [3, 4], кальцифікацією продольної зв'язки хребта [5], резистентністю до інсуліну [6, 7].

Сьогодні відомо близько 2 тисяч однонуклеотидних поліморфізмів гена ENPP1 людини. У більшості опублікованих праць, присвячених поліморфізму гена ENPP1, досліджувалася його асоціація з цукровим

діабетом 2-го типу [8, 9]. Лише в деяких працях вчені звернули увагу на асоціацію поліморфізмів ENPPI з ураженнями серцево-судинної системи [10–13]. Найбільш вивченим є K121Q-поліморфізм 4-го екзона. Досліджувався його зв'язок із цукровим діабетом 2-го типу [8, 9], ожирінням [14, 15], остеоартритом [16], полікістозом яєчників у жінок [17], хронічним вірусним гепатитом С [18], гіпофосфатемічним рахітом [19]. Що стосується впливу цього одонуклеотидного поліморфізму на розвиток гострого коронарного синдрому у слов'янських популяціях, то ця проблема досліджується нами вперше.

Представлену роботу виконано в рамках науково-дослідної теми "Вивчення механізмів кальцифікації судинної стінки", № 0112000773.

**Мета дослідження** – провести аналіз асоціації одного з алельних поліморфізмів гена ENPPI, K121Q, з розвитком гострого коронарного синдрому (ГКС) в осіб різної статі.

#### Матеріали і методи

У роботі використано венозну кров 118 хворих із ГКС (22,0 жінок і 78,0 % чоловіків) середнім віком ( $55,91 \pm 0,89$ ) роки, яких було госпіталізовано у кардіологічне відділення Сумської міської клінічної лікарні № 1.

Діагноз гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ, а також відповідно до рекомендацій європейського та американського товариств кардіологів [20, 21]. Контрольна група складалася зі 110 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збору анамнестичних даних, запису електрокардіограм, вимірювання артеріального тиску та дослідження ряду біохімічних показників крові. Контрольна група і група хворих із ГКС не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ( $P = 0,294$  за  $\chi^2$ -критерієм) та за середнім віком ( $P = 0,103$ ).

Визначення K121Q (rs1044498) поліморфізму гена ENPPI проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти ("Sarstedt", Німеччина), що служила антикоагулянтом. Кров заморожували і

зберігали при температурі  $-20^\circ\text{C}$ . ДНК із неї виділяли, використовуючи набори "Изоген" (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт K121Q-поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) 5' CTGTGTTCACTTTGGACATGTTG 3' і зворотного (antisense) – 5' GACGCTGGAAGATACCAGGCTG 3'. Для ампліфікації брали 50–100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Taq-полімерази ("Thermo Scientific", США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагмента 4-го екзону складалася з 33 циклів: денатурація –  $94^\circ\text{C}$  (50 с), гібридизація праймерів –  $64,5^\circ\text{C}$  (45 с) і елонгація –  $72^\circ\text{C}$  (1 хв). Потім 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при  $37^\circ\text{C}$  упродовж 18 годин з 5 ОД рестриктази Eco47I (AvaII) ("Thermo Scientific", США) у буфері R такого складу: 10 мМ трис-НCl (рН 8,5), 10 мМ хлориду магнію 100 мМ хлориду калію і 0,1 мг/мл альбуміну. Наявність у 43213-й позиції гена ENPPI аденіну перешкоджає рестрикції, а при заміні аденіну на цитозин рестриктаза Eco47I розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина – 238 п. о.) на два фрагменти: 148 і 90 пар основ.

Ампліфікати вивченого фрагмента гена ENPPI після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13А; 200V) проводили упродовж 25 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 та їх обговорення

Генотипування хворих із ГКС та пацієнтів контрольної групи за K121Q-поліморфізмом гена ENPPI дало можливість встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена, а також порівняти їх між групами загалом і за статтю.

На рисунку 1 наведено частоту виявлення різних алельних варіантів даного поліморфізму

у пацієнтів, що були об'єктом дослідження. Так, встановлено, що у хворих із ГКС співвідношення гомозигот за основним алелем (К/К) і носіїв мінорного алелю (К/К + Q/Q) становить 66,9 і 33,1 %, а в контрольній групі – відповідно 75,5 і 24,5 %. Показник  $P$ , визначений за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона, дорівнював 0,157, що свідчить про відсутність достовірної різниці у розподілі алельних варіантів гена ENPP1 за поліморфізмом K121Q між хворими з ГКС та контрольною групою.

Розподіл частот алельних варіантів поліморфізму K121Q за статтю у досліджуваних пацієнтів подано в табл. 1. Як впливає з наведених даних, співвідношення варіантів даного поліморфізму в осіб жіночої статі є недостовірним у хворих із ГКС та в контролі ( $P = 0,280$ ). У чоловіків розподіл алельних варіантів K121Q поліморфізму також не відрізнявся, якщо порівнювати хворих з ГКС та пацієнтів контрольної групи ( $P = 0,320$ ).

У таблиці 2 представлено дані генотипування за K121Q-поліморфізмом у жінок і чоловіків – окремо у хворих із ГКС і у пацієнтів, що не мали цієї недуги. Одержані результати свідчать про відсутність статистично значущих відмінностей між особами жіночої і чоловічої статі у контрольній групі ( $P = 0,677$ ) та у хворих із ГКС ( $P = 0,848$ ).

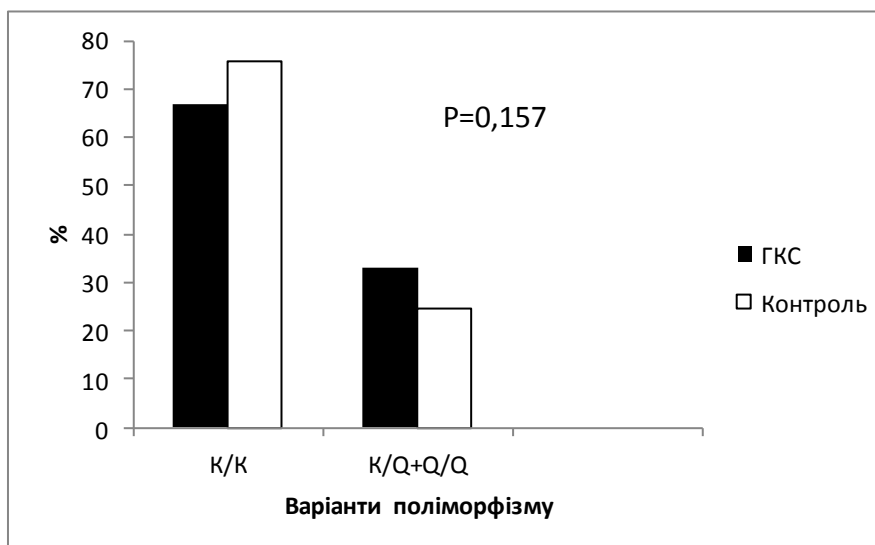
Нарешті, ще один аналіз дає підстави для висновку про те, що немає зв'язку між статтю пацієнтів і розвитком ГКС залежно від генотипу за K121Q-поліморфізмом гена ENPP1 (табл. 3).

Суть алельного поліморфізму K121Q полягає в тому, що у 48213-й позиції гена ENPP1 (4-й екзон) азотиста основа аденін заміщена на цитозин. Це викликає заміну лізину на глютамін у 121-му положенні молекули ENPP1. Зміна первинної структури білкових молекул може виявляти себе різноманітними функціональними порушеннями, у разі ENPP1 можна чекати змін тих відомих ефектів білка, що пов'язані з його антикальциногенними властивостями.

У проведених нами дослідженнях встановлено співвідношення генотипів К/К, К/К і Q/Q серед здорових осіб, яке становило відповідно 75,5; 24,5 і 0,0 %. Частота мінорного алеля дорівнювала 0,123. Подібні дані отримані і в працях інших авторів. Так, Miao-Pei Chen et al. вивчили розподіл алельних варіантів гена ENPP1 за поліморфізмом K121Q у китайській популяції [22]. За їх даними співвідношення гомозигот за основним алелем (К/К),

гетерозигот (К/К) і гомозигот за мінорним алелем (Q/Q) становило у контрольній групі 81,4; 17,9 і 0,8 %. Частота мінорного алеля дорівнювала 0,097 і достовірно не відрізнялась від групи українських пацієнтів. У дослідженнях Meyre D. et al. співвідношення генотипів К/К, К/К і Q/Q серед осіб із нормоглікемією у французькій популяції становило 70,7; 25,5 і 2,8 % [8]. Частота мінорного алеля дорівнювала 0,155 і була достовірно вищою, ніж у китайців ( $P < 0,01$ ). У роботі Pizzuti A. et al. розподіл генотипів гена ENPP1 за поліморфізмом K121Q у мешканців Сицилії був таким: К/К – 66,2 %, К/К – 32,2 % і Q/Q – 1,6 % [6]. Частота мінорного алеля дорівнювала 0,178 і була достовірно більшою, ніж у мешканців Китаю та України. Достовірної різниці у розподілі поліморфних варіантів гена ENPP1 за поліморфізмом K121Q в українській популяції та інших популяціях не виявлено ( $P > 0,05$ ). Порівняння частоти мінорного алеля виявило деякі відмінності між популяціями, що порівнювалися. Так, частота мінорного алеля в італійській популяції була достовірно вищою, ніж у китайській ( $P < 0,01$ ), і достовірно не відрізнялася від французької і української популяцій ( $P > 0,05$ ). Крім того, частота мінорного алеля у французькій популяції була достовірно вищою, ніж у китайській ( $P < 0,01$ ), і не відрізнялася від української та італійської ( $P > 0,05$ ).

Дані щодо розподілу алельних варіантів гена ENPP1 за поліморфізмом K121Q у хворих із гострим коронарним синдромом у слов'янських популяціях відсутні. Ми визначили співвідношення генотипів К/К, К/К і Q/Q у хворих із ГКС, яке становило 67,0; 30,5 і 2,5 % відповідно. Показник  $P$ , обчислений за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона, дорівнював 0,157, що дало можливість зробити висновок про відсутність зв'язку між вивченим поліморфізмом і ГКС. Щодо інших популяцій, то Moehlecke M. et al., досліджуючи зв'язок цього поліморфізму з ішемічною хворобою серця (ІХС) у хворих на цукровий діабет, не виявив зв'язку генетичного чинника з хворобою у бразильській популяції.



**Рис. 1.** Частота алейних варіантів гена ENPP за поліморфізмом K121Q у хворих із ГКС (чорні стопчики) і в контрольній групі (білі стопчики). P – статистична значущість відмінності показників за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона

**Таблиця 1**

Вплив алейного поліморфізму K121Q гена ENPP1 на розвиток гострого коронарного синдрому у жінок і чоловіків

Генотип	Жінки		Чоловіки	
	Контроль	ГКС	Контроль	ГКС
K/K	25 (78,1 %)	17 (65,4 %)	58 (74,4 %)	62 (67,4 %)
K/Q+Q/Q	7 (21,9 %)	9 (34,6 %)	20 (25,6 %)	30 (32,6 %)
Разом	32 (100 %)	26 (100 %)	78 (100 %)	92 (100 %)
P	0,280		0,320	

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

**Таблиця 2**

Частота генотипів за K121Q-поліморфізмом гена ENPP1 у жінок і чоловіків у контрольній групі і в хворих із гострим коронарним синдромом

Генотип	Контроль		ГКС	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
K/K	25 (78,1 %)	58 (74,4 %)	17 (65,4 %)	62 (67,4 %)
K/Q+Q/Q	7 (21,9 %)	20 (25,6 %)	9 (34,6 %)	30 (32,6 %)
Разом	32 (100 %)	78 (100 %)	26 (100 %)	92 (100 %)
P	0,677		0,848	

Примітка. Див. табл. 1

Таблиця 3

Частота гострого коронарного синдрому у жінок і чоловіків із різними варіантами генотипу за K121Q-поліморфізмом гена ENPP1

	K/K		K/Q+Q/Q	
	ГКС (-)	ГКС (+)	ГКС (-)	ГКС (+)
Жінки	25 (30,1 %)	17 (21,5 %)	7 (25,9 %)	9 (23,1 %)
Чоловіки	58 (69,9 %)	62 (78,5 %)	20 (74,1 %)	30 (76,9 %)
Разом	83 (100 %)	79 (100 %)	27 (100 %)	39 (100 %)
P	0,212		0,791	

Примітка. Див. табл. 1

Розподіл алельних варіантів гена ENPP1 за поліморфізмом K121Q (K/K, K/Q і Q/Q) у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ІХС був 60,8; 34,4 і 4,8 %, а у хворих без ІХС – 64,0; 32,7 і 3,3 % відповідно (P = 0,574) [12].

#### Висновки

Не існує зв'язку між поліморфізмом K121Q гена ENPP1 і розвитком гострого коронарного синдрому у осіб жіночої і чоловічої статі.

#### References (список літератури)

- Johnson K, Goding J, Van Etten D, Sali A, Hu SI, Farley D, Krug H, et al. [Linked deficiencies in extracellular PP\(i\) and osteopontin mediate pathologic calcification associated with defective PC-1 and ANK expression.](#) *J Bone Miner Res.* 2003;18(6):994–1004.
- Ruf N, Uhlenberg B, Terkeltaub R, Nurnberg P, Rutsch F. [The mutational spectrum of ENPP1 as arising after the analysis of 23 unrelated patients with Generalized Arterial Calcification of Infancy \(GACI\).](#) *Human Mutation.* 2005;26(5):495–496.
- Rutsch F, Vaingankar S, Johnson K, Goldfine I, Maddux B, Schauerte P, Kalhoff H, et al. [PC-1 nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency in idiopathic infantile arterial calcification.](#) *American Journal of Pathology.* 2001;158(2):543–554.
- Glatz AC, Pawel BR, Hsu DT, Weinberg P, Chrisant MRK. [Idiopathic infantile arterial calcification: two case reports, a review of the literature and a role for cardiac transplantation.](#) *Pediat Transplant.* 2006;10(2):225–233.
- Nakamura I, Ikegawa S, Okawa A, Okuda S, Koshizuka Y, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. [Association of the human NPPS gene with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine \(OPLL\).](#) *Hum Genet.* 1999;104(6):492–497.
- Pizzuti A, Frittitta L, Argiolas A, Baratta R., Goldfine ID, Bozzali M, Ercolino T, et al. [A polymorphism \(K121Q\) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance.](#) *Diabetes.* 1999;48(9):1881–1884.
- Bacci S, Ludovico O, Prudente S, Zhang Y-Y, Di Paola R, Mangiacotti D, Rauseo A, et al. [The K121Q polymorphism of the ENPP1/PC-1 gene is associated with insulin resistance/atherogenic phenotypes, including earlier onset of type 2 diabetes and myocardial infarction.](#) *Diabetes.* 2005; 54(10):3021–3025.
- Meyre D, Bouatia-Naji N, Vatin V, Veslot J, Samson C, Tichet J, Marre M, et al. [ENPP1 K121Q polymorphism and obesity, hyperglycaemia and type 2 diabetes in the prospective DESIR Study.](#) *Diabetologia.* 2007;50(10):2090–2096.
- El Achhab Y, Meyre D, Bouatia-Naji N, Berraho M, Deweirder M, Vatin V, Delplanque J, et al. [Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with type 2 diabetes and obesity in the Moroccan population.](#) *Diabetes Metab.* 2009;35(1):37–42.
- Lee JE, Choi YK, Seo HA, Jeon JH, Jeong JY, Moon SS, Kim JG, et al. [Impact of ENPP1 and MMP3 gene polymorphisms on aortic calcification in patients with type 2 diabetes in a Korean population.](#) *Diabetes Res Clin Pract.*

- 2010;88(1):87–96.
11. Cote N, El Husseini D, Pepin A, Guauque-Olarte S, Ducharme V, Bouchard-Cannon P, Audet A, Fournier D, et al. ATP acts as a survival signal and prevents the mineralization of aortic valve. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(5):1191–202.
  12. Moehlecke M, Kramer KC, Cristiane B, Krahe AL, Balbosco I, de Azevedo JM, Gross JL, Canani LH. ENPP1 K121Q polymorphism and ischemic heart disease in diabetic patients. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):157–161.
  13. Eller P, Schgoer W, Mueller T, Tancevski I, Demetz E, Duwensee K, Ritsch A, et al. The K121Q polymorphism of ENPP1 and peripheral arterial disease. *Heart Vessels.* 2008;23(2):104–107.
  14. Wang RQ, Zhou DH, Xi B, Ge XS, Zhu P, Wang B, Zhou MA, et al. ENPP1/PC-1 gene K121Q polymorphism is associated with obesity in European adult populations: evidence from a meta-analysis involving 24 324 subjects. *Biomed Environ Sci.* 2011;24(2):200–206.
  15. Gonzalez-Sanchez JL, Zabena C, Martinez-Larrad MT, Martinez-Calatrava MJ, Perez-Barba M, Serrano-Rios M. Association of ENPP1 (PC-1) K121Q polymorphism with obesity-related parameters in subjects with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol.* 2008;68(5):724–729.
  16. Suk EK, Malkin I, Dahm S, Kalichman L, Ruf N, Kobylansky E, Toliat M, et al. Association of ENPP1 gene polymorphisms with hand osteoarthritis in a Chuvasha population. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R1082–1090.
  17. Baba T, Endo T, Sata F, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, Manase K, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with genetic polymorphism in the insulin signaling gene IRS-1 but not ENPP1 in a Japanese population. *Life Sci.* 2007;81(10):850–854.
  18. Takahama Y, Uto H, Kanmura S, Oketani M, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, et al. Association of a genetic polymorphism in ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 with hepatitis C virus infection and hepatitis C virus core antigen levels in subjects in a hyperendemic area of Japan. *J Gastroenterol.* 2008;43(12):942–950.
  19. Levy-Litan V, Hershkovitz E, Avizov L, Leventhal N, Bercovich D, Chalifa-Caspi V, Manor E, et al. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. *Am J Hum Genet.* 2010;86(2):273–8.
  20. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST-elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American college of cardiology. *Circulation.* 2000;102:1193–1209.
  21. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2002;23(23):1809–1840.
  22. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai J, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. ENPP1 K121Q Polymorphism is not related to type 2 diabetes mellitus, features of metabolic syndrome, and diabetic cardiovascular complications in a Chinese Population. *Rev Diabet Stud.* 2006;3(1):21–30.
- (received 01.08.2014, published online 16.10.2014)
- (отримано 01.08.2014, опубліковано 16.10.2014)