

## **ЗВ'ЯЗОК Ser37Ala ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА КІСТКОВОГО МОРФОГЕНЕТИЧНОГО ПРОТЕЇНУ-2 З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В ОСІБ РІЗНОЇ СТАТІ**

**Сумський державний університет**

**(м. Суми)**

Роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Визначення ролі поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку склеротичних уражень кровоносних судин», № держ. реєстрації 91. 01. 01. 11-12.

**Вступ.** Гострий коронарний синдром (ГКС) – одне з найнебезпечніших ускладнень атеросклерозу, у розвитку якого важливого значення надають кальцифікації артерій [7,8]. Відкладання солей кальцію в структурах артерій, на думку багатьох авторів, є несприятливим прогностичним фактором, що свідчить про високу ймовірність настання фатальних ускладнень [9,10,15]. Серед чинників, що регулюють кальцієвий гомеостаз – BMP-2 – один із представників сімейства кісткових морфогенетичних протеїнів, що належить до групи факторів росту і цитокінів [3]. Ураховуючи вплив BMP-2 на процеси диференціювання клітин, у тому числі й ГМК судинної стінки активно вивчається питання про його можливу роль у процесах кальцифікації. Сьогодні доведено, що під впливом BMP-2 у мезенхімних клітинах адвентиції через рецептор-опосередкований механізм утворюється фактор транскрипції Msx2, який посилює експресію генів, що кодують так звані Wnt-продукти (Wnt3a і Wnt7a). Ці білки після секреції надходять у мережу vasa vasorum і чинять паракринний ефект на клітини, розміщені в середній оболонці артерій, – остеопрогенітори медії [13]. Під їх впливом активується β-катеніновий шлях, і, як результат, – посилення експресії генів, що відповідають за диференціювання клітин-остеопрогеніторів у так звані кальцифікуючі судинні клітини – CVCs (calcifying vascular cells) [13]. При кальцифікації атеросклеротичних бляшок і стулок аортального клапана у відповідь на дію остеогенного стимулу BMP-2 відбувається активація іншого фактора транскрипції – Runx2/Cbaf1 [12].

Функціональні ефекти BMP-2 залежать від багатьох факторів, у тому числі й від структури гена, що кодує структуру цього білка. Дані про роль генетичного поліморфізму BMP-2 у розвитку серцево-судинних недуг обмежені й неоднозначні.

**Мета дослідження** – провести аналіз асоціації одного з алельних поліморфізмів гена BMP-2, Ser-37Ala, з розвитком ГКС в осіб різної статі.

**Об'єкт і методи дослідження.** У роботі використано венозну кров 118 хворих з ГКС (22% жінок і 78% чоловіків) віком від 40 до 73 років (середній вік – 55,9±0,89 роки), шпиталізованих 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 [1,2,16]. Критерієм залучення до дослідження була наявність типового ангінозного больового синдрому в спокої тривалістю від 10 до 30 хв упродовж останніх 24 годин до госпіталізації із змінами ЕКГ без навантаження (депресія сегмента «ST» 1 мм та більше або інверсія зубця «Т» 2 мм та більше щонайменше у двох суміжних відведеннях). Заключний діагноз нестабільної стенокардії поставлено у 33,5% хворих, гострого інфаркту міокарда – 66,5% хворих.

Контрольна група складалася з 234 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття ЕКГ і вимірювання артеріального тиску.

Визначення Ser37Ala поліморфізму (rs2273073) 2-го екзону гена BMP-2 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

ДНК з венозної крові пацієнтів виділяли, використовуючи набори «Изоген» (Росія). Ділянку гена ампліфікували за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5'-CTCACGTCGGTCCTGTC C-3' і зворотного (antisense) – 5'-CCCTGCTCCATGCCTCAC-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, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Taq-полімерази, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагмента складалася із 30 циклів: денатурація – 94 °С (50 с), гібридизація праймерів – 60 °С (60 с) та елонгація – 72 °С (1 хв). Пізніше 6 мкл продукту ампліфікації

інкубували при 37 °С упродовж 20 годин із 2 ОД рестриктази Hpy99I у буфері NEBuffer 4 такого складу: 20 мМ трис-ацетат (рН 7,9), 10 мМ ацетату магнію 50 мМ ацетату калію та 0,1 мг/мл альбуміну. Якщо в 1676-й позиції гена BMP-2 містився тимін, ампліфікат, який складався із 393 пар основ, розщеплювався рестриктазою Hpy99I на два фрагменти: 253 і 140 пар основ. У разі заміни тиміну на гуанін сайт рестрикції для Hpy99I втрачався і утворювався один фрагмент розміром 393 пари основ. Горизонтальний електрофорез (0,13 А; 210 V) проводили впродовж 35 хв.

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

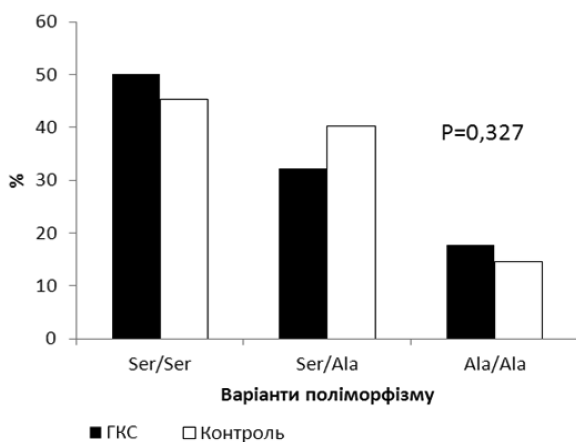
**Результати досліджень та їх обговорення.** Частоту трьох можливих варіантів генотипу за вивченим поліморфізмом гена BMP-2, а також перевірку відповідності розподілу основного і мінорного алелів рівновазі Харді-Вайнберга подано в **табл. 1**.

Таблиця 1

**Частота алельних варіантів і алелів за Ser37Ala поліморфізмом гена BMP-2 у контрольній групі та у хворих із ГКС**

	Контроль, n (%)	Хворі з ГКС, n (%)
Гомозиготи Ser/Ser	106 (45,3)	59 (50,0)
Гетерозиготи Ser/Ala	94 (40,2)	38 (32,2)
Гомозиготи Ala/Ala	34 (14,5)	21 (17,8)
Ser-алель	0,65	0,66
Ala-алель	0,35	0,34
$\chi^2$	2,96	9,34
P	>0,05	>0,05

**Примітка:** n – кількість пацієнтів;  $\chi^2$  і P відображають відхилення у кожній групі від рівноваги Харді-Вайнберга



**Рис.** Співвідношення частоти алельних варіантів гена BMP-2 за поліморфізмом Ser37Ala у хворих з ГКС (темні стовпчики) і контрольній групі (світлі стовпчики); P – статистична значимість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона.

Перевірка розподілу генотипів за Ser37Ala поліморфізмом на відповідність закону Харді-Вайнберга показала, що і в контрольній, і в основній групах відхилення від установленної рівноваги не є статистично значимими. З'ясовано, що співвідношення алелів в обох групах істотно не відрізняється від очікуваних ( $P > 0,05$ ).

На **рисунку** представлено співвідношення частоти алельних варіантів гена BMP-2 за поліморфізмом Ser37Ala у хворих на ГКС і осіб контрольної групи. Показник P, розрахований за  $\chi^2$ -критерієм дорівнює 0,327, що свідчить про відсутність статистично достовірної різниці у розподілі алельних варіантів гена BMP-2 за вивченим поліморфізмом у групах порівняння.

Розподіл частот алельних варіантів поліморфізму Ser37Ala за статтю в групах порівняння подано в **табл. 2**.

Таблиця 2

**Частота генотипів за Ser37Ala поліморфізмом гена BMP-2 в контрольній групі та у хворих з гострим коронарним синдромом різної статі**

Генотип	Жінки, n (%)		Чоловіки, n (%)	
	контроль	ГКС	контроль	ГКС
Ser/Ser	39 (50,6%)	11 (42,3%)	67 (42,7%)	48 (52,2%)
Ser/Ala	31 (40,3%)	11 (42,3%)	63 (40,1%)	27 (29,3%)
Ala/Ala	7 (9,1%)	4 (15,4%)	27 (17,2%)	17 (18,5%)
Разом	77 (100%)	26 (100%)	157 (100%)	92 (100%)
	$\chi^2 = 1,020$ ; P = 0,601		$\chi^2 = 3,052$ ; P = 0,217	

**Примітка:** n – кількість пацієнтів.

Як випливає з наведених даних, частота різних варіантів даного поліморфізму істотно не відрізняється у хворих з ГКС та пацієнтів контрольної групи, якщо порівнювати окремо жінок ( $P = 0,601$ ) і чоловіків ( $P = 0,217$ ).

У **табл. 3** представлено порівняльні дані про частоту варіантів поліморфізму Ser37Ala у жінок і чоловіків окремо в контрольній групі і у хворих з ГКС. Одержані результати свідчать про відсутність статистично значимих відмінностей між особами жіночої і чоловічої статі як серед пацієнтів з ГКС ( $P = 0,458$ ), так і в контролі ( $P = 0,216$ ).

Інформативним виявився аналіз у групах, утворених з урахуванням генотипу за Ser37Ala поліморфізмом гена BMP-2. Частоту осіб жіночої і чоловічої статі у групах порівняння подано в **табл. 4**.

Так, серед гомозигот за основним алелем частка жінок і чоловіків у контролі складала відповідно 36,8% і 63,2%, а у хворих з ГКС – 18,6% і 81,4%. У гетерозигот зазначені показники дорівнювали 33,0% і 67,0% у контролі і 28,9% і 71,1% – у пацієнтів основної групи. І нарешті, у гомозигот за мінорним алелем досліджуване співвідношення становило 20,6% і 79,4% у здорових осіб і 19,0% та 81,0% – у хворих

Таблиця 3

**Частота генотипів за Ser37Ala поліморфізмом гена BMP-2 в осіб жіночої і чоловічої статі у контрольній групі і в хворих з гострим коронарним синдромом**

Генотип	Контроль, n (%)		ГКС, n (%)	
	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки
Ser/Ser	39 (50,6%)	67 (42,7%)	11 (42,3%)	48 (52,2%)
Ser/Ala	31 (40,3%)	63 (40,1%)	11 (42,3%)	27 (29,3%)
Ala/Ala	7 (9,1%)	27 (17,2%)	4 (15,4%)	17 (18,5%)
Разом	77 (100%)	157 (100%)	26 (100%)	92 (100%)
	$\chi^2 = 3,062; P = 0,216$		$\chi^2 = 1,561; P = 0,458$	

Примітка: n – кількість пацієнтів.

Таблиця 4

**Частота осіб жіночої і чоловічої статі у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за Ser37Ala поліморфізмом гена BMP-2**

Генотип	Стать	Контроль, n (%)	ГКС, n (%)
Ser/Ser	Жінки	39 (36,8%)	11 (18,6%)
	Чоловіки	67 (63,2%)	48 (81,4%)
	Разом	106 (100%)	59 (100%)
$\chi^2 = 5,911; P = 0,015$			
Ser/Ala	Жінки	31 (33,0%)	11 (28,9%)
	Чоловіки	63 (67,0%)	27 (71,1%)
	Разом	94 (100%)	38 (100%)
$\chi^2 = 0,203; P = 0,653$			
Ala/Ala	Жінки	7 (20,6%)	4 (19,0%)
	Чоловіки	27 (79,4%)	17 (81,0%)
	Разом	34 (100%)	21 (100%)
$\chi^2 = 0,019; P = 0,890$			

Примітка: n – кількість пацієнтів

з ГКС. Слід зазначити, що тільки у пацієнтів з генотипом Ser/Ser відмінності між співвідношенням статей у контрольній і основній групах були статистично значимими ( $P=0,015$ ). Таким чином, у гомозигот за основним алелем чоловічої статі гострий коронарний синдром виникає значно частіше, ніж у жінок.

На сьогодні описано 249 поліморфізмів поодиноких нуклеотидів у гені кісткового морфогенетичного протеїну-2. Доведено, що BMP-2 має важливе

значення в розвитку і функціонуванні серцево-судинної системи. Wang et al. довели участь протеїну в розвитку ембріонального серцевого м'яза [14]. Дослідженнями Liberman et al. показано, що у ГМК коронарних артерій BMP-2 підвищує експресію RUNX2, що призводить до кальцифікації ГМК судинної стінки [11]. Експресія ж самого BMP-2 у клітинах кровоносних судин, за даними Csiszar et al., може посилюватись у відповідь на запалення та високий внутрішньосудинний тиск [5]. Chen et al. виявили, що у пацієнтів із цукровим діабетом гіперглікемія посилює рівень експресії гена BMP-2, стимулюючи, таким чином, кальцифікацію гладенько-м'язових клітин судин [4].

Більшість робіт, у яких вивчалася роль генетичного поліморфізму гена BMP-2 присвячена кістковій тканині. Щодо хвороб серця і судин, то таких досліджень обмаль. Так, Freedman et al., враховуючи відомий зв'язок між щільністю кісткової тканини та кальцифікацією судин, зробили припущення, що до генів, які опосередковують цей метаболічний шлях, можуть належати і гени кісткових морфогенетичних протеїнів (BMP). Із цією метою вчені дослідили зв'язок чотирьох поліморфізмів гена BMP-2 (rs1005464, rs235768, rs3178250, rs170986), двох поліморфізмів гена BMP-4 та шістнадцяти поліморфізмів гена BMP-7 із розвитком кальцифікації судин (коронарна, сонна артерії та черевна аорта) та змінами показників мінеральної щільності кісток. Результати дослідження не виявили зв'язку генетичного поліморфізму гена BMP-2 з розвитком кальцифікації судин. Не встановлено такого зв'язку і для гена BMP-4. Натомість 6 із 16 досліджуваних поліморфних сайтів гена BMP-7 були асоційовані зі зв'язком між мінералізацією кісток та кальцифікацією сонних, коронарних артерій, черевного відділу аорти у пацієнтів із діабетом [6].

**Висновки.** Серед гомозигот за основним алелем (Ser/Ser) за поліморфізмом 2-го екзону Ser37Ala гена BMP-2 гострий коронарний синдром у чоловіків виникає значно частіше, ніж у жінок.

**Перспективи подальших досліджень.** Неоднозначні дані щодо впливу різних видів поліморфізму гена BMP-2 на розвиток уражень судин серця свідчать про складність проблеми і зумовлюють необхідність продовжувати дослідження в цьому напрямі. З огляду на це, перспективними мають стати дослідження впливу інших одонуклеотидних поліморфізмів гена BMP-2 на розвиток серцево-судинних захворювань.

**Література**

- Bertrand M. E. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M. E. Bertrand, M. L. Simoons, K. A. Fox [et al.] // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1809-1840.
- Braunwald E. 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 / E. Braunwald, E. M. Antman, J. W. Beasley [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1193-1209.
- Chen D. Z. M. Bone morphogenetic proteins / D. Z. M. Chen, G. R. Mundy // Growth Fact. – 2004. – Vol. 22. – P. 233-241.
- Chen X. N. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells / X. N. Chen, D. Duan, D. Kalisha [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 3435-3442.

5. Csiszar A. Regulation of Bone Morphogenetic Protein-2 Expression in Endothelial Cells Role of Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation by Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and High Intravascular Pressure / A. Csiszar, E. K. Smith, A. Koller [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2364-2372.
6. Freedman I. B. Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP7) Gene Polymorphisms Are Associated With Inverse Relationships Between Vascular Calcification and BMD: The Diabetes Heart Study / I. B. Freedman, D. W. Bowden, J. T. Ziegler [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1719-1727.
7. Guzman R. J. Clinical, cellular, and molecular aspects of arterial calcification / R. J. Guzman // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45. – P. 57-63.
8. Jayalath R. W. Aortic calcification / R. W. Jayalath, S. H. Mangan, J. Golledge // *Eur. J. Endovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 30. – P. 476-488.
9. Lanzer P. Mediakalzinoze aus der Sicht des Kardiologen / P. Lanzer // *Z. Kardiolog.* – 1998. – B. 87. – S. 928-938.
10. Lehto S. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus / S. Lehto, L. Niskanen, M. Suhonen // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 978-988.
11. Liberman M. Bone morphogenetic protein-2 activates NADPH oxidase to increase endoplasmic reticulum stress and human coronary artery smooth muscle cell calcification / M. Liberman, R. C. Johnson, D. E. Handy [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 413, №3. – P. 436-441.
12. O'Brien K. D. Pathogenesis of calcific aortic valve disease. A disease process comes of age (and a good deal more) / K. D. O'Brien // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1721-1728.
13. Shao J. S. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta / J. S. Shao, J. Cai, D. A. Towler // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, №7. – P. 1423-1430.
14. Wang Y. X. Bone morphogenetic protein-2 acts upstream of myocyte-specific enhancer factor 2a to control embryonic cardiac contractility / Y. X. Wang, L. X. Qian, D. Liu [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 74, №2. – P. 290-303.
15. Wayhs R. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events / R. Wayhs, A. Zelinger, P. Raggi // *J. Am. Col. Card.* – 2002. – Vol. 39. – P. 225-230.
16. World Health Organization. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease // *Circulation*. – 1979. – Vol. 59. – P. 607-609.

УДК 616. 831-005. 1/. 6: 548. 33

### **ЗВ'ЯЗОК Ser37Ala ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА КІСТКОВОГО МОРФОГЕНЕТИЧНОГО ПРОТЕЇНУ-2 З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В ОСІБ РІЗНОЇ СТАТІ**

**Гарбузова В. Ю.**

**Резюме.** Представлені результати визначення Ser37Ala (rs2273073) поліморфізму гена кісткового морфогенетичного протеїну-2 (BMP-2) у 118 пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) і 324 здорових індивідуумів (контрольна група). Проведено порівняльний аналіз розподілу генотипів у осіб різної статі. Встановлено, що тільки у пацієнтів з генотипом Ser/Ser відмінності між співвідношенням статей у контрольній і основній групі були статистично значущими: частка жінок і чоловіків у контролі становила відповідно 36,8% і 63,2%, а у хворих з ГКС – 18,6% і 81,4% (P=0,015). Таким чином, у гомозигот за основним алелем чоловічої статі гострий коронарний синдром виникає значно частіше, ніж у жінок.

**Ключові слова:** кістковий морфогенетичний протеїн-2, алельний поліморфізм, гострий коронарний синдром.

УДК 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

### **СВ'ЯЗЬ Ser37Ala ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА КОСТНОГО МОРФОГЕНЕТИЧНОГО ПРОТЕЇНУ-2 З ОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ У ЛІЦ РІЗНОГО ПОЛА**

**Гарбузова В. Ю.**

**Резюме.** Представлены результаты определения Ser37Ala (rs2273073) полиморфизма гена костного морфогенетического протеина-2 (BMP-2) у 118 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и 324 здоровых индивидуумов (контрольная группа). Проведен сравнительный анализ распределения генотипов у лиц разного пола. Установлено, что только у пациентов с генотипом Ser/Ser различия между соотношением полов в контрольной и основной группах были статистически значимыми: часть женщин и мужчин в контроле составляла соответственно 36,8% и 63,2%, а у больных с ОКС – 18,6% и 81,4% (P=0,015). Таким образом, у гомозигот по основному аллелю мужского пола острый коронарный синдром возникает значительно чаще, чем у женщин.

**Ключевые слова:** костный морфогенетический протеин-2, аллельный полиморфизм, острый коронарный синдром.

UDC 616. 831-005. 1/. 6:548. 33

### **Association of Ser37Ala Bone Morphogenetic Protein-2 Gene Polymorphism with Acute Coronary Syndrome in Individuals of Different Sex**

**Garbuzova V. Yu.**

**Abstract. Introduction.** BMP-2 like other bone morphogenetic proteins, plays an important role in the development of bone and cartilage, in osteoblast differentiation. As the calcification of the atherosclerotic plaque is

an untoward prognostic factor of the acute coronary syndrome, the polymorphism of gene BMP-2 can be associated with the disease progression.

*Purpose.* To establish the association of allelic variants of BMP-2 gene Ser37Ala polymorphism with acute coronary syndrome (ACS) in individuals of different sex.

*Materials 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 was hospitalized in the cardiology department of Sumy City Clinical Hospital № 1. The control group consisted of 234 patients. Definition of Ser37Ala polymorphism (rs2273073) of BMP-2 gene was performed using PCR with the following restriction fragment length analysis of the allocation of them by electrophoresis in agarose gel. Restriction endonuclease Hpy99I was used for restriction analysis. Statistical analysis was performed by 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.* There isn't significant difference in the ratio of genotypes (Ser/Ser, Ser/Ala, Ala/Ala) between patients with ACS and control. It accounted for 50.5%, 32.2%, 17.8% in the group with ACS, and 45.3%, 40.2%, 14.5% – in control. Using the  $\chi^2$ -Pearson criterion did not reveal association between the Ser37Ala polymorphism of BMP-2 gene and the ACS ( $P = 0.327$ ).

The frequency of different variants of this polymorphism is not significantly different in patients with ACS and patients in the control group, when separately compared women ( $P = 0.601$ ) and men ( $P = 0.217$ ).

There are no statistically significant differences between male and female individuals among patients with ACS ( $P = 0.458$ ), and in controls ( $P = 0.216$ ).

Analysis in groups formed on the basis of genotype of gene polymorphism Ser37Ala BMP-2 was informative. Thus, among homozygotes for the major allele proportion of women and men in the control constituted 36.8% and 63.2%, and in patients with ACS – 18.6% and 81.4%. In heterozygotes these values amounted to 33.0% and 67.0% in control and 28.9% and 71.1% – in patients of the main group. Finally, in homozygotes for the minor allele the studied ratio was 20.6% and 79.4% in healthy individuals and 19.0% and 81.0% – in patients with ACS. It should be noted that only in patients with genotype Ser/Ser differences between the sex ratio in control and principal groups were statistically significant ( $P = 0.015$ ).

*Conclusion.* Acute coronary syndrome occurs in men more often than women among homozygotes for the major allele (Ser/Ser) of polymorphism of second exon of the BMP-2 gene (Ser37Ala).

**Keywords:** bone morphogenetic protein-2, allelic polymorphism, acute coronary syndrome.

*Рецензент – проф. Дубінін С. І.*

Стаття надійшла 14. 08. 2014 р.