

# Оригинальные исследования



© ШЕСТЕРНЯ П. А., НИКУЛИНА С. Ю., ДЕМКИНА А. И.

УДК 575.174:616.132.2-089.5:611.778:616-089.17

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина, А. И. Демкина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав. – д. м. н., проф. С. Ю. Никулина.

**Цель исследования.** Изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs10757278, rs1333049 и локуса 9p21.3 с развитием и отдаленными исходами инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин молодого возраста (до 45 лет).

**Материалы и методы.** Исследовали европейцев в возрасте до 45 лет: 106 больных ИМ [Ме 42,0; Q25 36,0; Q75 44,0], в том числе 97 (91,5%) мужчин, и 111 человек без ишемической болезни сердца (ИБС) [Ме 42,6; Q25 39,0; Q75 44,3], в том числе 103 (92,8%) мужчины. Период проспективного наблюдения больных составил от 45 до 60 месяцев (55,9 ± 4,7 месяцев).

**Результаты.** Выявлена статистически значимая ассоциация rs1333049 и rs10757278 с ИМ. Отношение шансов (ОШ) развития ИМ у мужчин, носителей аллеля риска С rs1333049, составило 2,62 [95% ДИ: 1,33-5,18], носителей аллеля риска G rs10757278 – 2,27 [95% ДИ: 1,16-4,44]. При проспективном наблюдении больных наличие в генотипе аллеля риска С rs1333049 являлось у мужчин маркером высокого риска повторного ИМ ОР=1,25 [95% ДИ: 1,12-1,40] и острого коронарного синдрома (ОКС): ОР=1,44 [95% ДИ: 1,24-1,68].

**Заключение.** Генотипирование rs1333049 может быть использовано для стратификации риска повторного ИМ и ОКС в отдаленном периоде после перенесенного ИМ у мужчин молодого возраста.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, локус 9p21.3, однонуклеотидный полиморфизм, rs10757278, rs1333049, исход.

## GENETIC PREDICTORS OF DEVELOPMENT AND REMOTE OUTCOME IN MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG MEN

P. A. Shesternya, S. Yu. Nikulina, A. I. Demkina

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**The aim of the research.** To examine the association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs10757278, rs1333049 and locus 9p21.3 with development and remote outcome of myocardial infarction (MI) in young men (under 45 years old).

**Materials and Methods.** Were examined the Europeoids under 45 years old. 106 patients with MI [Me 42,0; Q25 36,0; Q75 44,0], including 97 (91,5%) men and 111 people without coronary heart disease (CHD) [Me 42,6; Q25 39,0; Q75 44,3], including 103 (92,8%) men. Period of the prospective study of patients was from 45 to 60 months (55,9 ± 4,7 months).

**Results.** Was identified statistically significant association of rs1333049 and rs10757278 with MI. Odds ratio (OR) of MI in men with risk allele C rs1333049, was 2.62 [95% CI: 1,33-5,18], the risk allele G rs10757278 – 2,27 [95% CI: 1, 16-4,44]. At prospective examination of patients the presence in genotype the risk allele C rs1333049 was the marker of high risk of reinfarction MI in men OR = 1,25 [95% CI: 1,12-1,40] and acute coronary syndrome (ACS): OR = 1,44 [95% CI: 1,24-1,68].

**Conclusion.** Genotyping of rs1333049 may be used for stratification the risk of repeated infarction and ACS in the remote period after myocardial infarction in young men.

**Key words:** myocardial infarction, locus 9p21.3, single nucleotide polymorphism, rs10757278, rs1333049, outcome.

### Введение

Одним из наиболее значимых событий современной кардиогенетики явилось открытие роли локуса 9p21.3 в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) [8, 13, 14]. Ассоциация этой «горячей точки» генома с развитием ИБС доказана в различных популяциях и мета-анализах [5, 10, 11]. Однако существенным ограничением является отсутствие ясности в механизме реализации

данного генетического феномена. Содержащаяся в локусе 9p21.3 некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота (нкРНК) не входит в состав ни одного из известных генов (рис. 1). Вместе с тем в настоящее время накоплены данные, подтверждающие, что в основе взаимосвязи локуса 9p21.3 с различными клиническими формами ИБС находится ассоциация с тяжестью коронарного атеросклероза [7, 12].

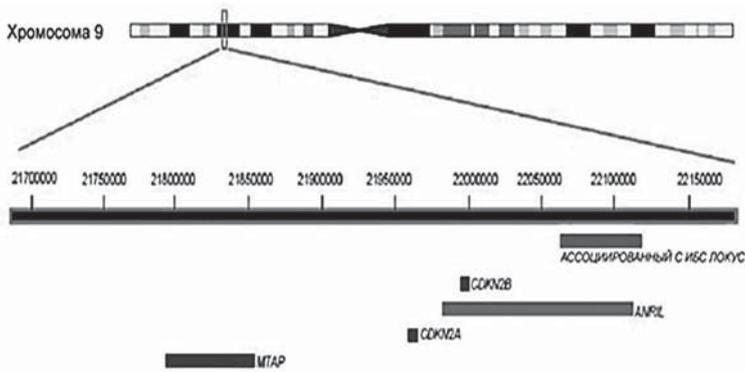


Рис. 1. Локус 9p21.3, ассоциированный с развитием ИБС (схема). CDKN2A и CDKN2B – гены ингибиторов циклин-зависимых киназ 2A и 2B типов, MTPA – ген метилтиадеозинфосфорилазы, ANRIL – некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота.

Одной из стратегий дальнейшего научного поиска является изучение возможности клинического применения имеющихся генетических маркеров как для стратификации риска развития ИМ, так и прогнозирования его исходов [6, 15]. При этом наибольшие перспективы использования геномной информации имеются среди лиц молодого возраста. Во многом это обусловлено сложностью оценки степени риска сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте, а также более значимой роли наследственности в сравнении с лицами старших возрастных групп [1, 2, 3]. Оптимизация первичной профилактики и поиск новых прогностических маркеров ИБС/ИМ остается крайне актуальной задачей нами найдено небольшое количество опубликованных работ, посвященных изучению ассоциации локуса 9p21.3 с развитием и течением ИБС/ИМ в молодом возрасте [4, 9].

Целью настоящего исследования было изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs10757278 и rs1333049 локуса 9p21.3 с развитием и отдаленными исходами ИМ у мужчин молодого возраста (до 45 лет).

**Материалы и методы**

Исследование проводилось на базе «Краевой клинической больницы» и «Городской клинической больницы №20 имени И.С. Берзона» г. Красноярск. За период с 01.01.2009 по 30.06.2010 гг. в исследование было включено 106 больных ИМ европеоидной расы в возрасте до 45 лет [Me 42,0; Q<sub>25</sub> 36,0; Q<sub>75</sub> 44,0], в том числе 97 (91,5%) мужчин и 9 (8,5%) женщин. В исследуемой группе было 82 (77,4%) больных первичным ИМ и 24 (22,6%) пациента, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет и поступивших с повторным ИМ. Научная работа одобрена Этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета (протокол №13 от 30.03.2009 года) и проводилась в рамках комплексной темы «Клинико-генетические аспекты мультифакториальных сердечно-сосудистых заболеваний».

Контрольная группа была сформирована на основе выборки из базы крупномасштабного эпидемиологического исследования ВОЗ по изучению тенденций заболеваемости

и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов «MONICA», выполненного в «НИИ терапии» СО РАМН (г. Новосибирск). Из общей когорты участников программы (1600 человек) была сформирована группа контроля, включавшая 103 (92,8%) мужчин и 8 (7,2%) женщин в возрасте до 45 лет [Me 42,6; Q<sub>25</sub> 39,0; Q<sub>75</sub> 44,3], с исключенной ИБС на основании стандартного вопросника Rose. Группа контроля и группа больных ИМ были сопоставимы по возрасту (p=0,065) и полу (p=0,725).

В работе проводилась оценка таких общепризнанных факторов риска ИБС как: курение, гиперхолестеринемия (более 5,0 ммоль/л), наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения и избыточной массы тела (рассчитывался индекс массы тела по Quetelet (масса(кг)/рост(м)<sup>2</sup>). В табл. 1 приведено сравнение мужчин исследуемой и контрольной групп, с учетом их абсолютного превалирования. Отягощенный семейный анамнез (наличие у родителей ИБС) имели более половины (55,8%) мужчин, больных ИМ, в то время как в контрольной группе – каждый третий (34,0%) участник (p=0,002).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика мужчин исследуемой и контрольной группы**

Признаки	абс. (%±m)		p
	ИМ	Контроль	
Индекс массы тела	18,5-24,9	33 (34,0±4,8)	0,427
	25-29,9	41 (42,3±5,0)	
	≥ 30	23 (23,7±4,3)	
Статус курения	Нет	21 (21,7±4,2)	0,394
	Да	68 (70,1±4,6)	
	В прошлом	8 (8,2±2,8)	
Гипертоническая болезнь	64 (66,0±4,8)	67 (65,0±4,7)	0,890
Сахарный диабет	6 (6,2±2,4)	12 (11,7±3,2)	0,177
Гиперхолестеремия	59 (64,1±4,9)	63 (61,2±4,8)	0,602
Отягощенная наследственность	53 (55,8±5,0)	34 (34,0±4,7)	0,002

После подписания формы информированного согласия всем больным производился забор 10 мл венозной крови для последующего выделения ДНК методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование ОНП rs1333049 и rs10757278 локуса 9p21.3 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды и праймеры TaqMan, Applied Biosystems) на приборе AB 7900HT. Количество валидных результатов генотипирования rs1333049 в исследуемой группе составило 104 (98,1%), в том числе у мужчин – 95 (97,9%); в группе контроля – 106 (95,5%) и 98 (95,1%), соответственно. Результаты генотипирования rs10757278 подлежали оценке у 100 (94,3%) больных ИМ, в том числе у 92 (94,8%) мужчин; в группе контроля – 108 (97,3%) и 100 (97,1%), соответственно.

После выписки из стационара проводилось проспективное наблюдение больных, длительность которого составила от 45 до 60 месяцев (в среднем  $55,9 \pm 4,7$  месяцев). В течение этого периода анализировались следующие конечные точки: повторный ИМ; повторный острый коронарный синдром (ОКС), объединявший случаи повторного ИМ и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; проведение ЧКВ; летальный исход (ЛИ). Данные по отдаленным исходам собраны у 102 больных (96,2%).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 20.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок ( $m$ ), для количественных, в зависимости от характера распределения – в виде средних арифметических ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\sigma$ ), медианы ( $Me$ ) и квартилей ( $Q$ ). Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  использовался точный критерий Фишера. Для оценки значимости статистических различий количественных признаков использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена ( $r$ ). Для оценки риска развития ИМ по конкретному аллелю или генотипу производили расчет отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряженности  $2 \times 2$ , а при невозможности – расчет относительного риска (ОР) в когорте с определением доверительных интервалов (ДИ). Отношения шансов и ОР оценивали, как статистически значимые при попадании в доверительный интервал единицы. Построение логистической регрессионной модели осуществлялось пошаговым исключением прогностических факторов с определением оптимального набора предикторов по оценке квадрата Нейджелкерка (значения  $R^2$ , показывающего долю объясненной дисперсии), уровня чувствительности и специфичности статистически значимой модели. Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате исследования выявлена ассоциация ОНП *rs1333049* и *rs10757278* с развитием ИМ у мужчин молодого возраста. Частота носителей как гомозиготного генотипа *CC rs1333049*

была статистически значимо выше в группе больных ИМ – 30,6% в сравнении с группой контроля – 18,4% ( $p = 0,049$ ), так и носителей аллеля риска *C rs1333049*: 83,2% и 65,3% соответственно ( $p = 0,005$ ). Отношение шансов у мужчин, носителей аллеля *C rs1333049*, составило 2,62 [95% ДИ: 1,33-5,18]. В отношении другого ОНП локуса *9p21.3 rs10757278* были получены сопоставимые результаты. Так, различия в частоте носителей генотипа *GG rs10757278* между исследуемой и контрольной группами составили 28,3% и 16,0% ( $p = 0,030$ ), а носителей аллеля риска *G* – 81,5% и 66,0% ( $p = 0,015$ ), соответственно. Отношение шансов у мужчин, носителей аллеля *G rs10757278*, составило 2,27 [95% ДИ: 1,16-4,44]. Несмотря на статистическую значимость различий между группами у женщин судить о правомерности выводов не представляется возможным в связи с малым количеством наблюдений (табл. 2).

Теоретически, при наличии у одного человека аллелей риска одновременно в двух ОНП можно предполагать более высокий риск развития заболевания. Однако для этого должен соблюдаться целый ряд условий, включая отсутствие сцепления. Оба ОНП *rs1333049* и *rs10757278* расположены достаточно близко – на расстоянии 1025 пар нуклеотидов. Учитывая практически полное их сцепление: для гомозиготных генотипов риска  $r = 0,891$ , для носителей аллеля риска  $r = 0,887$  ( $p < 0,001$ ), очевидно, что в нашей популяции они входят в один блок сцепления. Поэтому дальнейший анализ проводился для ОНП *rs1333049*, имевшего наибольшее предикторное значение.

Таблица 2

### Ассоциация локуса *9p21.3* с инфарктом миокарда

ОНП, генотип/аллель	<i>rs1333049</i>		<i>rs1075728</i>	
	генотип CC	аллель C	генотип GG	аллель G
Мужчины				
Контроль, абс. (% $\pm$ m)	18 (18,4 $\pm$ 3,9)	64 (65,3 $\pm$ 4,8)	16 (16,0 $\pm$ 3,7)	66 (66,0 $\pm$ 4,7)
Группа ИМ, абс. (% $\pm$ m), p*	29 (30,5 $\pm$ 4,7), 0,049	79 (83,2 $\pm$ 3,8), 0,005	26 (28,3 $\pm$ 4,7), 0,040	75 (81,5 $\pm$ 4,0), 0,015
ОШ [95% ДИ]	1,95 [1,00 – 3,83]	2,62 [1,33 – 5,18]	2,07 [1,03 – 4,17]	2,27 [1,16 – 4,44]
Женщины				
Контроль, абс. (% $\pm$ m)	1 (12,5 $\pm$ 11,7)	4 (50,0 $\pm$ 17,7)	1 (12,5 $\pm$ 11,7)	4 (50,0 $\pm$ 17,7)
Группа ИМ, абс. (% $\pm$ m), p*	3 (33,3 $\pm$ 15,7), 0,312	9 (100), 0,015	2 (25,0 $\pm$ 15,3), 0,522	8 (100), 0,021
ОШ [95% ДИ]	-	3,25 [1,44 – 7,35]	-	3,00 [1,35 – 6,68]
Всего				
Контроль, абс. (% $\pm$ m)	19 (17,9 $\pm$ 3,7)	68 (64,2 $\pm$ 4,7)	17 (15,7 $\pm$ 3,5)	70 (64,8 $\pm$ 4,6)
Группа ИМ, абс. (% $\pm$ m), p*	32 (30,8 $\pm$ 4,5), 0,030	88 (84,6 $\pm$ 3,5), 0,001	28 (28,0 $\pm$ 4,5), 0,032	83 (83,0 $\pm$ 3,8), 0,003
ОШ [95% ДИ]	2,04 [1,07 – 3,89]	3,08 [1,58 – 5,99]	2,08 [1,06 – 4,10]	1,75 [1,38 – 5,10]

Примечание: \* – коэффициент статистической значимости по  $\chi^2$  между исследуемой (больные ИМ) и группой контроля.

Таблица 3

**Сводные данные по регрессионной модели развития инфаркта миокарда**

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда $\chi^2$	Значимость (p)	Exp (b)	95% Доверит. интервал для Exp(b)	
						Нижняя	Верхняя
Аллель C rs1333049	1,128	0,286	15,593	<0,001	3,089	1,756	5,406
Отягощенная наследственность по ИБС	-0,959	0,244	15,471	<0,001	0,383	0,238	0,618

С целью определения собственной прогностической значимости генетических детерминант развития ИМ был проведен логистический регрессионный анализ, в который наряду с генетическими маркерами были включены все вышеописанные факторы риска: наличие избыточной массы тела или ожирения, статус курения, наличие сахарного диабета, гипертонической болезни, отягощенной наследственности.

Витоговой логистической регрессионной модели (табл. 3) был определен минимальный набор предикторов, оказывающих наибольшее влияние на дисперсию зависимой переменной, в качестве которой выступал факт развития ИМ:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,128 * x_1 - 0,959 * x_2)}}$$

где  $p$  – вероятность развития ИМ,  $e$  – основание натурального логарифма (равно 2,71),  $x_1$  – аллель C rs1333049 ( $b_1 = 1,128$ ),  $x_2$  – отягощенная наследственность по ИБС ( $b_2 = -0,959$ ).

Значимость объединенных тестов (отягощенная наследственность по ИБС и наличие аллеля C в генотипе rs1333049) для коэффициентов модели соответствовала  $p < 0,001$ . Процент корректных предсказаний развития ИМ составил 47,0%, а для его отсутствия – 77,3%. Общий процент корректных предсказаний – 62,6%. Скорректированный коэффициент детерминации  $R^2$  Нейджелкерка составил 0,137. Таким образом, наличие аллеля C в генотипе rs1333049 являлось самостоятельной генетической детерминантой развития ИМ в молодом возрасте (моложе 45 лет).

Следующим этапом работы был анализ взаимосвязи rs1333049 с отдаленными исходами ИМ. Все 97 мужчин были выписаны из стационара, данные об отдаленных исходах и результаты генотипирования подлежали оценке у 89 (91,8%) из них. В течение проспективного периода наблюдения всего было зарегистрировано 15 повторных ИМ, 23 случая госпитализации по поводу ОКС, 3 летальных исхода. Таким образом, в течение 4,5 лет наблюдения у каждого шестого (16,9%) больного развивался повторный ИМ, каждый четвертый (25,8%) госпитализировался с повторным ОКС.

Носители одного или двух аллелей риска C rs1333049 статистически значимо чаще поступали в стационар по поводу всех случаев ОКС (табл. 4). Необходимо также отметить, что в течение всего периода наблюдения у носителей «протективного» генотипа GG rs1333049 не случилось

Таблица 4

**Взаимосвязь полиморфных вариантов rs1333049 с отдаленными исходами инфаркта миокарда**

Генотип / аллель	Повторный ИМ		Повторный ОКС		Летальный исход	
	да / нет, абс. (%±m)	P	да / нет, абс. (%±m)	P	да / нет, абс. (%±m)	P
CC	6 (40,0±12,6) / 23 (31,1±5,4)	0,184	7 (30,4±9,6) / 22 (33,3±5,8)	0,033	1 (33,3±27,2) / 28 (32,6±5,1)	0,666
CG	9 (60,0±12,6) / 37 (50,0±5,8)		16 (69,6±9,6) / 30 (45,5±6,1)		1 (33,3±27,2) / 45 (52,3±5,4)	
GG	0 / 14 (18,9±4,6)		0 / 14 (21,2±5,0)		1 (33,3±27,2) / 13 (15,1±3,9)	
аллель C	15 (100) / 60 (81,1±4,6)	0,066	23 (100) / 52 (78,8±5,0)	0,016	2 (66,7±27,2) / 73 (84,9±3,9)	0,394

ни одного повторного ИМ или не было госпитализаций по поводу ОКС. Интервенционной реваскуляризации подвергались 14 больных, все из которых имели в генотипе аллель C rs1333049 ( $p = 0,078$ ).

Учитывая это расчет риска развития повторного ИМ, госпитализации по поводу ОКС или проведения чрескожного коронарного вмешательства у носителей аллеля C rs1333049 производился на основании расчета относительного риска. В когорте больных ИМ относительный риск ЧКВ составил 1,23 [95% ДИ: 1,10-1,37], повторного ИМ 1,25 [95% ДИ: 1,12-1,40], повторного ОКС 1,44 [95% ДИ: 1,24-1,68].

**Заключение**

Практическим приложением геномной информации может быть ее интеграция в имеющиеся шкалы оценки риска и «реклассификация» индивидуальной степени риска развития заболевания. Доказано самостоятельное значение аллеля C rs1333049 в качестве маркера высокого риска развития ИМ у мужчин молодого возраста. Впервые в России проведен анализ ассоциации ОНП локуса 9p21.3 с исходами ИМ у больных данной возрастной группы по данным длительного проспективного наблюдения. Продемонстрирована ассоциация аллеля риска rs1333049 с повторным ИМ и ОКС в отдаленном периоде после перенесенного ИМ. Однако, небольшое число наблюдений является значительным ограничением работы. В перспективе необходимо проведение более масштабных, вероятно, многоцентровых исследований у больных молодого возраста.

**Литература**

1. Журавлев Ю. И., Назаренко Г. И., Рязанов В. В., Клейменова Е. Б. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 19-25.

2. Зволинская Е.Ю., Александров А.А. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 37-47.
3. Осипов А.Г., Силкина С.Б., Правдина Е.А., Макарова Л.Ф., Осипова И.В. Факторы риска и относительный коронарный риск у лиц молодого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11(S1). – С. 41-42.
4. Adrissino D., Berzuini C., Merlini P.A., Manucci P.M., Surti A., Burt N., Voight B., Tubaro M., Peyvandi F., Spreafico M., Celli P., Lina D., Notarangelo M.F., Ferrario M., Faveau R., Casari G., Galli M., Ribichini F., Rossi M.L., Bernardi F., Marziliano N., Zonzin P., Mauri F., Piazza A., Foco L., Bernardinelli L., Altshuler D., Kathiresan S. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 426-434.
5. Beckie T. M., Groer M.W., Beckstead J.W. The association between variants on chromosome 9p21 and inflammatory biomarkers in ethnically diverse women with coronary heart disease: a pilot study // Biol. Res. Nurs. – 2011. – Vol. 13. – P. 306-319.
6. Buyschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Peuteman G., Rietzschel E., Belmans A., Hedley A., Meyer T.D., Budaj A., Van de Werf F., Lambrechts D., Fox K.A. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 9. – P. 1132-1141.
7. Chan K., Patel R.S., Newcombe P. Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden. A collaborative meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 957-970.
8. Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease // Nature Genetics. – 2012. – Vol. 45, № 1. – P. 25-33.
9. Ellis K.L., Pilbrow A.P., Frampton C.M., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Palmer B.R., Skelton L., Yandle T.G., Palmer S.C., Troughton R.W., Richards A.M., Cameron V.A. A common variant at chromosome 9p21.3 is associated with age of onset of coronary disease but not subsequent mortality // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2010. – Vol. 3. – P. 286-293.
10. Franceschini N., Carty C., Buzkova P., Reiner A.P., Garrett T., Lin Y., Vockler J.S., Hindorf L.A., Cole S.A., Boerwinkle E., Lin D.Y., Bookman E., Best L.G., Bella J.N., Eaton C., Greenland P., Jenny N., North K.E., Taverna D., Young A.M., Deelman E., Kooperberg C., Psaty B., Heiss G. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2011. – Vol. 4, № 6. – P. 661-672.
11. Guo J., Li W., Wu Z., Cheng X., Wang Y., Chen T. Association between 9p21.3 genomic markers and coronary artery disease in East Asians: a meta-analysis involving 9813 cases and 10710 controls // Mol. Biol. Rep. – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 337-343.
12. Holdt L.M., Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 196-206.
13. Prins B.P., Lagou V., Asselbergs F.W., Snieder H., Fu J. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 225, № 1. – P. 1-10.
14. Roberts R., Stewart A.F. Genetics of coronary artery disease in the 21st century // Clin. Cardiol. – 2012. – Vol. 35, № 9. – P. 536-540.
15. Wauters E., Carruthers K.F., Buyschaert I., Dunbar D.R., Peuteman G., Belmans A., Budaj A., Van de Werf F., Lambrechts D., Fox K.A. Influence of 23 coronary artery disease variants on recurrent myocardial infarction or cardiac death: the GRACE Genetics Study // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 13. – P. 993-1001.

#### References

1. Zhuravlev Yu.I., Nazarenko G.I., Ryazanov V.V., Kleymenova E.B. A new method of analyzing the risk of coronary heart disease based on genomic and computer technology // Cardiology. – 2011. – № 2. – P. 19-25.
2. Zvolinskaya E.Yu., Aleksandrov A.A. Assessment of risk of cardiovascular disease in young people // Cardiology. – 2010. – № 8. – P. 37-47.
3. Osipov A.G., Silkina S.B., Pravdina E.A., Makarova L.F., Osipova I.V. Risk factors and relative coronary risk in young people // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2012. – № 11 (S1). – P. 41-42.
4. Adrissino D., Berzuini C., Merlini P.A., Manucci P.M., Surti A., Burt N., Voight B., Tubaro M., Peyvandi F., Spreafico M., Celli P., Lina D., Notarangelo M.F., Ferrario M., Faveau R., Casari G., Galli M., Ribichini F., Rossi M.L., Bernardi F., Marziliano N., Zonzin P., Mauri F., Piazza A., Foco L., Bernardinelli L., Altshuler D., Kathiresan S. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 426-434.
5. Beckie T. M., Groer M.W., Beckstead J.W. The association between variants on chromosome 9p21 and inflammatory biomarkers in ethnically diverse women with coronary heart disease: a pilot study // Biol. Res. Nurs. – 2011. – Vol. 13. – P. 306-319.
6. Buyschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R., Peuteman G., Rietzschel E., Belmans A., Hedley A., Meyer T.D., Budaj A., Van de Werf F., Lambrechts D., Fox K.A. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 9. – P. 1132-1141.
7. Chan K., Patel R.S., Newcombe P. Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden. A collaborative meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 957-970.

8. Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease // *Nature Genetics*. — 2012. — Vol. 45, № 1. — P. 25-33.
9. Ellis K.L., Pilbrow A.P., Frampton C.M., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Palmer B.R., Skelton L., Yandle T.G., Palmer S.C., Troughton R.W., Richards A.M., Cameron V.A. A common variant at chromosome 9p21.3 is associated with age of onset of coronary disease but not subsequent mortality // *Circ. Cardiovasc. Genet*. — 2010. — Vol. 3. — P. 286-293.
10. Franceschini N., Carty C., Buzkova P., Reiner A.P., Garrett T., Lin Y., Vockler J.S., Hindorff L.A., Cole S.A., Boerwinkle E., Lin D.Y., Bookman E., Best L.G., Bella J.N., Eaton C., Greenland P., Jenny N., North K.E., Taverna D., Young A.M., Deelman E., Kooperberg C., Psaty B., Heiss G. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study // *Circ. Cardiovasc. Genet*. — 2011. — Vol. 4, № 6. — P. 661-672.
11. Guo J., Li W., Wu Z., Cheng X., Wang Y., Chen T. Association between 9p21.3 genomic markers and coronary artery disease in East Asians: a meta-analysis involving 9813 cases and 10710 controls // *Mol. Biol. Rep.* — 2013. — Vol. 40, № 1. — P. 337-343.
12. Holdt L.M., Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2012. — Vol. 32, № 2. — P. 196-206.
13. Prins B.P., Lagou V., Asselbergs F.W., Snieder H., Fu J. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond // *Atherosclerosis*. — 2012. — Vol. 225, № 1. — P. 1-10.
14. Roberts R., Stewart A.F. Genetics of coronary artery disease in the 21st century // *Clin. Cardiol.* — 2012. — Vol. 35, № 9. — P. 536-540.
15. Wauters E., Carruthers K.F., Buyschaert I., Dunbar D.R., Peuteman G., Belmans A., Budaj A., Van de Werf F., Lambrechts D., Fox K.A. Influence of 23 coronary artery disease variants on recurrent myocardial infarction or cardiac death: the GRACE Genetics Study // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 13. — P. 993-1001.

#### Сведения об авторах

*Шестерня Павел Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2646134; e-mail: shesternya75@mail.ru.*

*Никулина Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200495; e-mail: nicoulina@mail.ru.*

*Демкина Анна Игоревна — аспирант кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. (391) 2642113; e-mail: anna\_dmkina@mail.ru.*

© ЧАЙКИН Д. А., ЧЕРДАНЦЕВ Д. В., ЧАЙКИН А. Н., ТРОФИМОВИЧ Ю. Г., БОЛЬШАКОВ И. Н., ДВОРНИЧЕНКО П. А.  
УДК: [616.34-007.43-031:611.957]-089.819

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ КОНСТРУКЦИИ ЭНДОПРОТЕЗА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКЕ У БОЛЬНЫХ ПАХОВЫМИ ГРЫЖАМИ

Д. А. Чайкин<sup>1,2</sup>, Д. В. Черданцев<sup>1</sup>, А. Н. Чайкин<sup>2</sup>, Ю. Г. Трофимович<sup>1</sup>, И. Н. Большаков<sup>1</sup>, П. А. Дворниченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; научно-образовательный центр «хирургия», кафедра хирургических болезней имени проф. А. М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО, зав. — д. м. н., проф. Д. В. Черданцев; <sup>2</sup>ООО Центр эндохирургических технологий, Красноярск, директор — А. Н. Чайкин.

**Цель исследования.** Изучить возможность улучшения результатов лечения больных паховыми грыжами с помощью применения оригинального эндопротеза из полипропиленовой сетки и коллаген-хитозановой пластины.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 90 крысах. Реакция тканей исследована с помощью гистологического и иммуногистохимического методов. В клинической части оперировано 60 больных паховой грыжей. Проведено исследование качества жизни больных после операции, а также УЗИ области оперативного вмешательства.

**Результаты.** Реакция тканей на оригинальную конструкцию характеризуется образованием зрелой соединительной ткани, состоящей из коллагена 3 типа и эластических волокон. Имплантация оригинальной конструкции сопровождается меньшим количеством сером и более высоким качеством жизни пациентов в послеоперационном периоде в сравнении с полипропиленовой сеткой.

**Заключение.** Совместная имплантация полипропиленовой сетки и коллаген-хитозановой пластины модулирует местную воспалительную реакцию со стимуляцией неангиогенеза и формированием в более раннем периоде зрелой соединительной ткани.

**Ключевые слова:** паховая грыжа, герниопластика, эндопротез, лапароскопия.