ГЕНЕТИКА, 2020, том 56, № 6, с. 698–703

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

УДК 575.174.015.3:616.34-007.43-031:611.955

ПОЛИМОРФИЗМ rs2009262 *EFEMP1* АССОЦИИРОВАН С РАЗВИТИЕМ ПУПОЧНЫХ ГРЫЖ И НЕ СВЯЗАН С РАЗВИТИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГРЫЖ В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

© 2020 г. О. Ю. Бушуева[1, 2, *], А. В. Полоников[1, 2], С. В. Иванов[1], И. С. Иванов[1], Е. Ю. Клесова[1, 2], А. В. Цуканов[1, **]

[1]*Курский государственный медицинский университет, Курск, 305004 Россия*

[2]*Курский государственный медицинский университет, Научно-исследовательский институт генетической и молекулярной эпидемиологии, Курск, 305004 Россия*

**e-mail: olga.bushueva@inbox.ru*

***e-mail: tsandrej@yandex.ru*

Поступила в редакцию 21.05.2019 г.
После доработки 03.09.2019 г.
Принята к публикации 03.10.2019 г.

Цель настоящей работы – изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов rs2009262 *EFEMP1* и rs3809060 *WT1* с развитием пупочных и послеоперационных грыж в русской популяции. Образцы ДНК были получены от 253 пациентов с грыжами передней брюшной стенки (60 мужчин, 193 женщины, 82 человека с пупочными грыжами и 171 человек с послеоперационными грыжами) и 240 практически здоровых индивидов соответствующего возраста (52 мужчины, 188 женщин). Генотипирование проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени. Для анализа ассоциаций исследуемых SNPs с развитием грыж использовалась логистическая регрессия. Обнаружили, что полиморфизм rs2009262 *EFEMP1* снижает риск развития грыж, с учетом коррекции на пол и возраст (OR = 0.74, 95%-ный CI = 0.56–0.98; $P = 0.034$). Стратифицированный анализ в зависимости от типа грыжи выявил, что полиморфизм rs2009262 *EFEMP1* связан с развитием пупочных грыж (OR = 0.57, 95%-ный CI = 0.37–0.88; $P = 0.008$). При этом ассоциации данного полиморфизма с развитием послеоперационных грыж обнаружено не было. Выявили протективный эффект полиморфизма rs2009262 *EFEMP1* относительно развития пупочных грыж.

Ключевые слова: пупочные грыжи, послеоперационные грыжи, наследственная предрасположенность, *EFEMP1*, *WT1*, rs2009262, rs3809060.

DOI: 10.31857/S0016675820050045

Грыжи передней брюшной стенки (**ГПБС**) выявляются у 2–5% населения планеты [1]. У каждого пятого пациента с ГПБС происходит ущемление грыжи, что является самым опасным осложнением и требует экстренного оперативного вмешательства, летальность при этом составляет от 3 до 15%. Каждый год в мире по поводу ГПБС выполняют более 20 млн плановых хирургических операций, что составляет от 10 до 15% всех проводимых операций [2]. Пик заболеваемости ГПБС наблюдается у людей старше 50 лет, что обусловлено частичной атрофией, гипотонией мышц живота и ожирением [3], истончением и уменьшением эластичности апоневрозов и фасций за счет нарушения образования и разрушения коллагена и эластина [4], накопления в тканях конечных продуктов гликирования [5], увеличения размеров “слабых мест” передней брюшной стенки.

На сегодняшний день единой теории причин возникновения ГПБС не существует, однако в последние годы активно изучается роль генетических факторов в формировании предрасположенности к ГПБС [6]. Примечательно, что широкомасштабные генетические исследования ГПБС единичны и направлены преимущественно на изучение паховых грыж. В опубликованном в 2015 г. широкогеномном исследовании паховых грыж [7] были обнаружены четыре ассоциированных локуса, два из которых показали наиболее высокий уровень статистической значимости во взаимосвязи с заболеванием (rs2009262 *EFEMP1*, $P = 3.66 \times 10^{-15}$; rs3809060 *WT1*, $P = 4.96 \times 10^{-14}$). Эта работа была выполнена на крупной выборке, включающей больных с паховыми грыжами (5295 человек) и здоровых индивидов (67510 человек) [7]. Однако стоит отметить генетическую гетерогенность исследованной когорты, в которую были

включены жители США европейского и неевропейского происхождения. Результаты данного широкогеномного исследования не были реплицированы ни в одной из европейских популяций, в том числе российской. Более того, в проведенном исследовании не были изучены пупочные грыжи и послеоперационные грыжи. Еще одно исследование, причем для разных вариантов ГПБС, было проведено в Великобритании. Основываясь на результатах, представленных поисковым ресурсом Gene ATLAS (крупная база данных ассоциаций между сотнями признаков и миллионами вариантов с использованием британской биобанк-когорты), rs2009262 *EFEMP1* и rs3809060 *WT1* связаны с развитием различных типов грыж передней брюшной стенки в британской популяции. Потенциально высокая патогенетическая значимость rs2009262 *EFEMP1* и rs3809060 *WT1* для развития ГПБС, подтвержденная несколькими крупными исследованиями [8], и отсутствие репликационных исследований в России послужили обоснованием для проведения настоящего исследования.

Целью нашего исследования стало изучение ассоциаций rs2009262 *EFEMP1* и rs3809060 *WT1* с предрасположенностью к грыжам передней брюшной стенки в русской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование была включена выборка неродственных русских индивидов, проживающих в Курской области, общей численностью 493 человека. В контрольную группу вошли 240 относительно здоровых добровольцев без признаков дисплазии соединительной ткани (52 мужчины, 188 женщин), не имеющих грыж передней брюшной стенки в анамнезе. В группу больных вошли 253 пациента с ГПБС (60 мужчин, 193 женщины), которые проходили оперативное лечение в Отделении общей хирургии Курской областной клинической больницы в период с 2010 по 2018 г. Средний возраст больных в контрольной и основной группах не различался – 56.04 ± 8.73 и 56.03 ± ± 11.1 соответственно.

Исследование было одобрено Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета.

У всех обследуемых проводили забор венозной крови. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование rs2009262 *EFEMP1* и rs3809060 *WT1* проводили методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 Bio-Rad (США) с использованием праймеров и зондов, синтезированных компанией Синтол (Москва). Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100%-ную воспроизводимость оригинальных результатов. Для анализа ассоциаций генотипов с риском развития ГПБС использовали логистический регрессионный анализ. Все расчеты были выполнены в программе SNPStats, доступной онлайн (https://www.snpstats.net/start.htm). Для оценки ассоциаций генотипов с ГПБС использовали показатели отношения шансов (OR) и 95%-ный доверительный интервал (CI). Все расчеты были выполнены с поправками на пол и возраст. Для расчета поправок на множественные сравнения использовали метод Бенджамини–Хохберга. Значение $P \leq 0.05$ принималось как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот генотипов по полиморфизму rs3809060 *WT1* в группе здоровых индивидов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($P > 0.05$). Однако по полиморфизму rs2009262 *EFEMP1* в контрольной группе мы наблюдали отклонение от равновесия Харди–Вайнберга за счет снижения наблюдаемой гетерозиготности ($P < < 0.01$). Нам не удалось провести генотипирование трех образцов ДНК по полиморфизму rs2009262 *EFEMP1* в контрольной группе и шести образцов ДНК у больных основной группы по полиморфизму rs3809060 *WT1* по причине низкого качества полученных образцов ДНК. Результаты анализа ассоциаций исследованных полиморфных вариантов генов представлены в табл. 1. Согласно полученным результатам, полиморфизм rs3809060 *WT1* не был связан с развитием грыж передней брюшной стенки; в то же время полиморфизм rs2009262 *EFEMP1* ассоциировался с развитием грыж с учетом коррекции на пол и возраст. Однако после введения поправки на множественные сравнения данная ассоциация не достигала уровня статистически значимой (табл. 1).

В связи с патогенетически различными механизмами развития послеоперационных и пупочных грыж на следующем этапе нашего исследования мы провели дифференцированный анализ ассоциаций полиморфизма rs2009262 *EFEMP1* с возникновением различных подтипов грыж (пупочных и послеоперационных). Согласно полученным результатам, полиморфизм rs2009262 *EFEMP1* ассоциировался с развитием пупочных грыж и имел протективный эффект после коррекции на пол, возраст и множественные сравнения и не был связан с развитием послеоперационных грыж (табл. 2).

Таблица 1. Анализ ассоциаций rs2009262 *EFEMP1* и rs3809060 *WT1* с развитием грыж передней брюшной стенки, общие группы

Анализ ассоциаций полиморфизма rs2009262 *EFEMP1*						
Показатели	Минорный аллель/генотипы	Контроль ($N = 237$)	Больные ($N = 253$)	P	P^{FDR}	OR (95% CI)
Частота минорного аллеля	*C*	0.285	0.221	**0.03***	0.06	**0.71 (0.54–0.95)**
Частоты генотипов, N (%)	*TT*	130 (54.9)	156 (61.7)	**0.034*#**	0.068#	**0.74# (0.56–0.98)#**
	TC	79 (33.3)	82 (32.4)			
	CC	28 (11.8)	15 (5.9)			
Анализ ассоциаций полиморфизма rs3809060 *WT1*						
Показатели	Минорный аллель/генотипы	Контроль ($N = 240$)	Больные ($N = 247$)	P	P^{FDR}	OR (95% CI)
Частота минорного аллеля	*T*	0.304	0.302	0.99	0.99	0.99 (0.75–0.30)
Частоты генотипов, N (%)	*GG*	110 (45.8)	125 (50.6)	0.94#	0.99#	0.99# (0.75–0.30)#
	GT	114 (47.5)	95 (38.5)			
	TT	16 (6.7)	27 (10.9)			

Примечание (для табл. 1, 2). P-уровень значимости с коррекцией на пол, возраст; P^{FDR} – P-уровень значимости с учетом поправки на множественные сравнения, рассчитанный методом Бенджамини–Хохберга; OR (95% CI) – отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал; * – статистически значимые различия между группами; # – показатели, рассчитанные для лог-аддитивной регрессионной модели с коррекцией на пол, возраст. П/ж шрифт – статистически значимые показатели.

Таблица 2. Анализ ассоциаций полиморфизма rs2009262 *EFEMP1* с развитием различных типов грыж передней брюшной стенки

Анализ ассоциаций rs2009262 *EFEMP1* с развитием пупочных грыж						
Показатели	Минорный аллель/генотипы	Контроль ($N = 237$)	Больные ($N = 82$)	P	P^{FDR}	OR (95% CI)
Частота минорного аллеля	*C*	0.285	0.177	**0.01***	**0.02***	**0.55 (0.35–0.85)**
Частоты генотипов, N (%)	*TT*	130 (54.9)	54 (65.8)	**0.008*#**	**0.016*#**	**0.57# (0.37–0.88)#**
	TC	79 (33.3)	27 (32.9)			
	CC	28 (11.8)	1 (1.2)			
Анализ ассоциаций rs2009262 *EFEMP1* с развитием послеоперационных грыж						
Показатели	Минорный аллель/генотипы	Контроль ($N = 237$)	Больные ($N = 171$)	P	P^{FDR}	OR (95% CI)
Частота минорного аллеля	*C*	0.285	0.243	0.21	0.21	0.81 (0.59–1.11)
Частоты генотипов, N (%)	*TT*	130 (54.9)	102 (59.6)	0.19#	0.19#	0.82# (0.61–1.11)#
	TC	79 (33.3)	55 (32.2)			
	CC	28 (11.8)	14 (8.2)			

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые в России была исследована связь rs3809060 *WT1* и rs2009262 *EFEMP1* с развитием пупочных и послеоперационных грыж и показана ассоциация полиморфизма rs2009262 *EFEMP1* с развитием пупочных грыж в русской популяции. Примечательно, что данный полиморфизм не был ассоциирован с послеоперационными грыжами. Полученные нами результаты вполне закономерны, поскольку возникновение пупочных грыж связано с анатомически и генетически обусловленными “слабыми местами” в передней брюшной стенке. В свою очередь, причинами образования послеоперационных вентральных грыж могут быть: дисплазия соединительной ткани, использование устаревших видов шовного материала (нерассасывающиеся плетеные толстые нитки – лавсан, капрон, шелк), грубая хирургическая техника, раневая инфекция, повторные вмешательства, исходные нарушения гомеостаза (гипопротеинемия и анемия), сопутствующая патология (ожирение, сахарный диабет) [9].

Результаты нашего исследования частично согласуются с полученными в США данными широкогеномного исследования, в котором была показана связь полиморфизма rs2009262 *EFEMP1* с развитием паховых грыж [7]. Однако стоит отметить, что в данной работе анализировались не пупочные, а паховые грыжи. Также обращает на себя внимание тот факт, что в настоящей работе не удалось подтвердить ассоциацию полиморфизма rs3809060 *WT1* с развитием ГПБС, обнаруженную E. Jorgenson и соавт. в GWAS [7]. Полученные нами результаты в большей степени согласуются с данными другого крупного исследования, основанного на анализе британского биобанка. В частности, был обнаружен сходный протективный эффект аллеля *C* rs2009262 *EFEMP1* на развитие различных типов ГПБС у британцев (пупочной грыжи, грыжи передней брюшной стенки, недифференцированных подтипов грыж) при высоком уровне значимости *P*, достигающем $P = 0.00017$ для пупочных грыж. rs3809060 *WT1* также был связан с развитием пупочных грыж в британской популяции, однако уровень значимости *P* для данного полиморфизма был значительно ниже ($P = 0.024$ для пупочных грыж). Возможно, различия по данному полиморфизму между полученными нами результатами и данными проведенного в Великобритании исследования связаны с большим объемом исследованной когорты британского биобанка и большей мощностью исследования. При этом высокая патогенетическая значимость rs2009262 *EFEMP1* для развития ГПБС, показанная по меньшей мере в двух крупнейших мировых исследованиях и подтвержденная в русской популяции, не вызывает сомнений.

Ген *EFEMP1* экспрессируется в соединительной ткани и может играть роль в гомеостазе соединительной ткани через его действие на ферменты внеклеточного матрикса, включая матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы, которые участвуют в деградации волокон коллагена [10, 11]. При этом известно, что гомеостаз коллагена играет важную роль в развитии ГПБС [12]. Коллаген является основным структурным белком апоневроза передней брюшной стенки и подвергается непрерывному процессу синтеза и деградации [4]. Исследования коллагена у пациентов с ГПБС показали, что грыжи имеют более низкий уровень коллагена по сравнению с контрольными образцами апоневроза передней брюшной стенки. Более того, у пациентов с грыжами отмечается снижение соотношения коллагена I и III типов [13, 14]. R. Rosch и соавт. [15], изучавшие причины нарушения соотношения коллагена I и III типов у пациентов с паховыми грыжами, обнаружили, что изменение этого соотношения обусловлено усилением экспрессии мРНК коллагена типа III у пациентов с паховыми грыжами по сравнению с контролем. Позже G.A. Antoniou с соавт. [10] обнаружили у пациентов с паховыми грыжами дисбаланс в активности матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов (MMP и TIMPs), участвующих в деградации коллагена [10, 11].

Эластин также является ключевым компонентом соединительной ткани, который дополняет роль коллагена, обеспечивая эластичность и позволяя ткани растягиваться и возвращаться к своей первоначальной форме. В соединительной ткани эластин интегрирован в каркас из микрофибрилл белка фибулина [16]. *EFEMP1* является членом семейства генов фибулина, а белок EFEMP1 способен связывать тропоэластин – строительный блок эластина [17]. Мыши, нокаутированные по *EFEMP1*, имели сниженную эластичность волокон фасции, что приводило к развитию прямых и непрямых паховых грыж, пролапса таза и выпячиванию мечевидного отростка [18]. Варианты в локусе *EFEMP1* также были связаны с функциональными изменениями в легких, в том числе с показателем жизненной емкости [19]. Эта взаимосвязь может быть обоснована тем фактом, что нарушение гомеостаза коллагена и эластина способствует развитию хронической обструктивной болезни легких и тем самым может являться фактором риска развития грыж передней брюшной стенки.

Таким образом, наше исследование свидетельствует о важной роли генов-регуляторов гомеостаза коллагена и эластина в развитии грыж передней брюшной стенки. Требуются дальнейшие подтверждающие исследования роли гена *EFEMP1* и

других генов гомеостаза соединительной ткани в развитии грыж передней брюшной стенки в различных популяциях мира. Дальнейшие исследования, в первую очередь генов, функционально взаимодействующих с *EFEMP1*, будут способствовать более глубокому пониманию молекулярных механизмов развития данной патологии и разработке эффективных методов профилактики, оперативного и неоперативного лечения грыж.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кириенко А.И., Никишков А.С., Селиверстов Е.И., Андрияшкин А.В.* Эпидемиология грыж передней брюшной стенки // Эндоскопическая хирургия. 2016. № 4. С. 55–60. https://doi.org/10.17116/endoskop201622455-60
2. *Паршиков В.В., Петров В.В., Романов Р.В. и др.* Качество жизни пациентов после герниопластики // Мед. альманах. 2009. № 1(6). С. 100–103.
3. *Aguirre D.A., Casola G., Sirlin C.* Abdominal wall hernias: MDCT findings // Am. J. Roentgenol. 2004. V. 183. № 3. P. 681–690. https://doi.org/10.2214/ajr.183.3.1830681
4. *Antoniou G.A., Georgiadis G.S., Antoniou S.A. et al.* Abdominal aortic aneurysm and abdominal wall hernia as manifestations of a connective tissue disorder // J. Vascular Surgery. 2011. V. 54. № 4. P. 1175–1181. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.02.065
5. *Harlaar J.J., Eker H.H., Vakalopoulos K.A. et al.* Advanced glycation end products as a biomarker for incisional hernia // Hernia. 2017. V. 21. № 4. P. 537–541. https://doi.org/10.1007/s10029-017-1610-2
6. *Zöller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K.* Shared and nonshared familial susceptibility to surgically treated inguinal hernia, femoral hernia, incisional hernia, epigastric hernia, and umbilical hernia // J. Am. College of Surgeons. 2013. V. 217. № 2. P. 289–299. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43045-4_1
7. *Jorgenson E., Makki N., Shen L. et al.* A genome-wide association study identifies four novel susceptibility loci underlying inguinal hernia // Nat. Communicat. 2015. V. 6. P. 1–9. https://doi.org/10.1038/ncomms10130
8. *Пономаренко И.В.* Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях // Научный результат. Медицина и фармация. 2018. Т. 4. № 2. С. 40–54. https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
9. *Богдан В.Г., Варикаш Д.В.* Послеоперационные вентральные грыжи: современные аспекты патогенеза // Воен. медицина. 2017. № 4. С. 78–82.
10. *Antoniou G.A., Tentes I.K., Antoniou S.A. et al.* Matrix metalloproteinase imbalance in inguinal hernia formation // J. Invest. Surgery. 2011. V. 24. № 4. P. 145–150. https://doi.org/10.3109/08941939.2011.558610
11. *Klenotic P.A., Munier F.L., Marmorstein L.Y., Anand-Apte B.* Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) is a binding partner of epithelial growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1). Implications for macular degenerations // J. Biol. Chemistry. 2004. V. 279. № 29. P. 30469–30473. https://doi.org/10.1074/jbc.M403026200
12. *Bendavid R.* The unified theory of hernia formation // Hernia. 2004. V. 8. № 3. P. 171–176. https://doi.org/10.1007/s10029-004-0217-6
13. *Иванов С.В., Лазаренко В.А., Иванов И.С. и др.* Влияние оротата калия на неоколлагеногенез при имплантации полипропиленового эндопротеза и эндопротеза из полипропилена с полимолочной кислотой в эксперименте // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2017. № 3. С. 50–54. https://doi.org/10.17116/hirurgia2017350-54
14. *Casanova A.B., Trindade E.N., Trindade M.R.* Collagen in the transversalis fascia of patients with indirect inguinal hernia: a case-control study // Am. J. Surgery. 2009. V. 198. № 1. P. 1–5. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.07.021
15. *Rosch R., Klinge U., Si Z. et al.* A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? // BMC Med. Genet. 2002. V. 3. № 1. P. 2. https://doi.org/10.1186/1471-2350-3-2
16. *Yanagisawa H., Davis E.C.* Unraveling the mechanism of elastic fiber assembly: the roles of short fibulins // Intern. J. Biochem. & Cell Biol. 2010. V. 42. № 7. P. 1084–1093. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.03.009
17. *Kobayashi N., Kostka G., Garbe J.H. et al.* A comparative analysis of the fibulin protein family biochemical characterization, binding interactions, and tissue localization // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. № 16. P. 11805–11816. https://doi.org/10.1074/jbc.M611029200
18. *McLaughlin P.J., Bakall B., Choi J. et al.* Lack of fibulin-3 causes early aging and herniation, but not macular degeneration in mice // Hum. Mol. Genet. 2007. V. 16. № 24. P. 3059–3070. https://doi.org/10.1093/hmg/ddm264
19. *Loth D.W., Artigas M.S., Gharib S.A. et al.* Genome-wide association analysis identifies six new loci associated with forced vital capacity // Nat. Genet. 2014. V. 46. № 7. P. 669–676. https://doi.org/10.1038/ng.3011

Variant rs2009262 *EFEMP1* Is Associated with the Development of Umbilical Hernia but Not with Postoperation Hernia in Russians

O. Yu. Bushueva[a, b, *], A. V. Polonikov[a, b], S. V. Ivanov[a], I. S. Ivanov[a], E. Yu. Klesova[a, b], and A. V. Tsukanov[a, **]

[a] *Kursk State Medical University, Kursk, 305004 Russia*

[b] *Kursk State Medical University, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk, 305004 Russia*

**e-mail: olga.bushueva@inbox.ru*

***e-mail: tsandrej@yandex.ru*

This study investigated whether rs2009262 *EFEMP1* and rs3809060 *WT1* single nucleotide polymorphisms are associated with anterior abdominal wall hernia. DNA samples were obtained from 253 patients with anterior abdominal wall hernia (60 males, 193 females, 82 patients with umbilical hernia, 171 patients with postoperative hernia) and 240 age-matched healthy controls (52 males, 188 females). Genotyping was performed by TaqMan-based PCR. Detecting of associations between SNPs and hernia risk was performed by logistic regression analysis. We found that the polymorphism rs2009262 *EFEMP1* is associated with decreased risk of hernia after adjustment for age and gender (OR = 0.74, 95% CI = 0.56–0.98; $P = 0.034$). The stratified analysis showed that rs2009262 *EFEMP1* is associated with decreased risk of disease only in patients with umbilical hernia (OR = 0.57, 95% CI = 0.37–0.88; $P = 0.008$). Meanwhile no association between rs2009262 *EFEMP1* and postoperation hernia was observed. Our study showed, for the first time, an association of rs2009262 *EFEMP1* with lower risk of umbilical hernia in Russians.

Keywords: umbilical hernia, postoperation hernia, hereditary predisposition, *EFEMP1*, *WT1*, rs2009262, rs3809060.