

Оценка полигенного риска артериальной гипертензии

Лимонова А.С.¹, Ершова А.И.¹, Киселева А.В.¹, Раменский В.Е.^{1,2}, Вяткин Ю.В.^{1,3},
Куценко В.А.^{1,4}, Мешков А.Н.^{1,5}, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва; ³ФГБОУ ВО "Новосибирский национальный исследовательский государственный университет". Новосибирск; ⁴Механико-математический факультет ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва; ⁵ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В последние десятилетия стремительное развитие генетических исследований, в частности полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), позволило выявить сотни вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с развитием АГ. Одним из подходов к повышению предсказательной способности генетического тестирования является объединение информации о многих вариантах нуклеотидной последовательности в единую систему оценки риска, часто называемую шкалой генетического риска. В рамках настоящего обзора будут рассмотрены наиболее значимые публикации по изучению шкалы генетического риска АГ, обсуждены особенности их разработки и применения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, шкала генетического риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/11-2022

Рецензия получена 03/11-2022

Принята к публикации 05/11-2022



Для цитирования: Лимонова А.С., Ершова А.И., Киселева А.В., Раменский В.Е., Вяткин Ю.В., Куценко В.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3464. doi:10.15829/1728-8800-2022-3464. EDN PSSYNQ

Assessment of polygenic risk of hypertension

Limonova A. S.¹, Ershova A. I.¹, Kiseleva A. V.¹, Ramensky V. E.^{1,2}, Vyatkin Yu. V.^{1,3}, Kutsenko V. A.^{1,4}, Meshkov A. N.^{1,5}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow; ³Novosibirsk National Research State University. Novosibirsk; ⁴Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University. Moscow; ⁵Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Hypertension (HTN) is a leading risk factor for the development of cardiovascular diseases. In recent decades, the rapid development of genetic tests, in particular genome-wide association study (GWAS), has made it possible to identify hundreds of nucleotide sequence variants associated with the development of HTN. One approach to improve the predictive power of genetic testing is to combine information about many nucleotide sequence variants into a single risk assessment system, often referred to as a genetic risk score. Within the framework of this review, the most significant publications on the study of the genetic risk score for HTN will be considered, and the features of their development and application will be discussed.

Keywords: hypertension, genetic risk score.

Relationships and Activities: none.

Limonova A. S.* ORCID: 0000-0003-1500-3696, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021,

Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
limonova-alena@yandex.ru

Received: 02/11-2022

Revision Received: 03/11-2022

Accepted: 05/11-2022

For citation: Limonova A. S., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Ramensky V. E., Vyatkin Yu. V., Kutsenko V. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Assessment of polygenic risk of hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3464. doi:10.15829/1728-8800-2022-3464. EDN PSSYNQ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: limonova-alena@yandex.ru

[Лимонова А.С.* — м.н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Ершова А.И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Киселева А.В. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Раменский В.Е. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики, доцент факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Вяткин Ю.В. — программист лаборатории геномной и медицинской биоинформатики, старший преподаватель факультета естественных наук, ORCID: 0000-0002-9056-8796, Куценко В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии ХНИЗ, аспирант кафедры теории вероятностей, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, доцент, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ШГР — шкала генетического риска, ШГР_{САД} — ШГР для САД, ШГР_{ДАД} — ШГР для ДАД, GWAS — полногеномный поиск ассоциаций, SD — стандартное отклонение.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Шкалы генетического риска позволяют повысить предсказательную способность генетического тестирования посредством интеграции информации о многих вариантах нуклеотидной последовательности.

Что добавляют результаты исследования?

- В рамках настоящего обзора систематизирована информация о шкале генетического риска артериальной гипертензии.

Key messages

What is already known about the subject?

- Genetic risk scores improve the predictive power of genetic testing by integrating data about many nucleotide sequence variants.

What might this study add?

- This review systematizes data on the genetic risk score for hypertension.

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в мире составляет 1,28 млрд человек¹. Она является ведущим фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, периферического атеросклероза и фибрилляции предсердий, а также приводит к поражению органов-мишеней [1]. Известно, что развитие АГ в молодом возрасте у родителей ассоциировано с ее ранним развитием у потомства [2], а по результатам близнецовых исследований наследуемость гипертонии составляет 50–60% [3]. Однако этот показатель, основанный лишь на опросе пациента, является недостаточно чувствительным [4].

За исключением моногенных форм [5] АГ является мультифакторным заболеванием, генетическая основа которого включает в себя множество полиморфных локусов. Так, с помощью полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) выявлено >900 локусов и >1000 вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), ассоциированных с развитием АГ [6, 7]. Однако каждый в отдельности генетический вариант имеет слабое влияние на развитие АГ, объясняет очень малую долю наследуемости в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность. Одним из решений повышения предсказательной способности генетического тестирования является объединение информации о нескольких ВНП в единую систему оценки риска, часто называемую "шкалой генетического риска" (ШГР) [8]. Преимуществом ШГР является потенциальная возможность ее применения с рождения человека, что позволит идентифицировать среди молодых лиц

тех, у кого повышен риск развития АГ. На популяционном профилактическом уровне такой подход позволит выявлять среди молодых лиц группу повышенного риска развития АГ и реализовывать для нее более углубленные программы профилактических мероприятий [9]. Такой таргетный подход предполагает, что чем раньше будет скорректирован модифицируемый ФР, тем эффективнее профилактика ССЗ [10]. Таким образом, выявление групп повышенного риска АГ представляется крайне актуальной задачей. Немедикаментозные подходы контроля артериального давления (АД) (уменьшение употребления хлорида натрия и достаточное употребление калия и других элементов, поддержание нормального веса, ограничение употребления алкоголя и регулярная физическая активность) позволяют снизить систолическое АД (САД) на ≥10 мм рт.ст. [11–13]. Такая степень снижения АД сопоставима с различием по уровню АД между лицами высокого и низкого генетического риска АГ на основании ШГР, что будет представлено ниже.

Цель настоящего обзора — анализ литературных данных по оценке ШГР АГ.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проводился в поисковых системах PubMed, РИНЦ. В качестве поисковых запросов использованы ключевые слова и их сочетания: "hypertension", "genetic risk score", "blood pressure", "genetics" "артериальная гипертензия", "шкала генетического риска". Глубина поиска составила 13 лет (дополнительно в раздел "Введение" включены более ранние публикации).

ШГР АГ

На сегодняшний день разработан ряд шкал риска развития ССЗ, в т.ч. АГ. В исследовании Ehret GB, et al (2011) [14] представлена ШГР на основе 29 ВНП, полученных в результате GWAS. Шанс иметь АГ на одно стандартное отклонение (SD) ШГР был увеличен на 23% (95% доверитель-

¹ World Health Organization. Hypertension. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. (1 November 2022).

ный интервал (ДИ): 1,86-2,36), а у лиц, принадлежащих к верхнему децилю ШГР, распространенность АГ составила 29 vs 16% из нижнего дециля. Данная шкала также продемонстрировала ассоциацию с толщиной стенки левого желудочка, инсультом и ИБС. Однако, по оценкам авторов, сочетание данных вариантов в совокупности объясняет 0,9% фенотипической дисперсии АД.

Fava C, et al. (2013) [15] в рамках проспективного исследования, в которое было включено >17 тыс. человек среднего возраста из Швеции, оценивали, насколько ШГР из 29 ВНП ассоциирована с АД и развитием АГ. Наблюдение проводилось в течение 23 лет. ШГР оказалась ассоциирована с более высоким уровнем АД как в начале исследования, так и в динамике. Увеличение САД и диастолического АД (ДАД) на 1 SD ШГР составило 1,0-1,3 мм рт.ст. и 0,6-0,7 мм рт.ст., соответственно. Разница в САД между лицами из верхнего и нижнего квартиля составила 2,6-3,5 мм рт.ст., а разница в ДАД составила 1,6-2,0 мм рт.ст. Отношение шансов (ОШ) для наличия АГ, независимо от традиционных ФР, на момент включения и в динамике было выше на 61 и 47% для лиц верхнего квартиля по сравнению с лицами из нижнего квартиля, соответственно. В модели линейной регрессии продемонстрирована ассоциация ШГР с изменением АД. Относительный вклад ШГР в наличие АГ был ниже, чем для ожирения и исходно высокого нормального АД, но при этом сопоставим с семейным анамнезом АГ и наличием сахарного диабета.

В финском проспективном исследовании ШГР АГ, включающей 13 ВНП, также была продемонстрирована связь с АГ, независимая от семейного анамнеза по этому заболеванию [16]. Это исследование интересно тем, что наблюдение начиналось с детства, в него были включены участники в возрасте 3-18 лет, уровень АД оценивали в динамике через 3, 6, 21 и 27 лет. Для участников из верхнего квинтиля ОШ развития АГ во взрослом возрасте составило 1,82, независимо от семейного анамнеза ранней АГ.

В другом исследовании [17] изучалось, как ШГР, включающая 32 ВНП, связанных с развитием АГ, позволяет предсказать развитие ССЗ. В исследование вошло 32669 человек без ИБС на момент включения. Средний период наблюдения составил 9,8 лет. Отдельно для САД и ДАД были разработаны ШГР (ШГР_{САД} и ШГР_{ДАД}), для которых продемонстрирована взаимосвязь с развитием ИБС, инсульта и ССЗ в целом. Отношение рисков (ОР) для ИБС составило 1,25 (95% ДИ: 1,07-1,46) и 1,23 (95% ДИ: 1,05-1,43); ОР для ишемического инсульта — 1,24 (95% ДИ: 1,01-1,53) и 1,35 (95% ДИ: 1,09-1,66); ОР для ССЗ в целом — 1,23 (95% ДИ: 1,08-1,40) и 1,26 (95% ДИ: 1,11-1,44) для ШГР_{САД} и ШГР_{ДАД}, соответственно.

В рамках изучения генетических факторов АД, включающего анализ 128272 ВНП у 101529 индивидов европейского происхождения, было идентифицировано 66 локусов, связанных с АД, из которых 17 были выявлены впервые [18]. Разработана ШГР АГ на основе 66 ВНП, которая объясняла 3,46 и 3,36% дисперсии САД и ДАД соответственно. ШГР также показала значимую ассоциацию с повреждением различных органов-мишеней. В расчете на 1 мм рт.ст. увеличения АД (на основе разработанных шкал) возрастал риск наличия ИБС (ОШ 1,042 и 1,069 для ШГР_{САД} и ШГР_{ДАД}, соответственно) и инсульта (ОШ 1,058 и 1,089 для ШГР_{САД} и ШГР_{ДАД}, соответственно). В рамках этого исследования была проверена ассоциация с АГ для 66 ВНП, включенных в ШГР, для трех когорт неевропейского происхождения: 20875 человек южноазиатского (из исследований PROMIS (Pakistan Risk of Myocardial Infarction Study) и RACE (Risk Assessment of Cerebrovascular Events Study), 9637 человек восточноазиатского (из исследований HEXA (Health Examinee), HALST (Healthy Aging Longitudinal Study in Taiwan), CLHNS (Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey), DRAGON (Taiwan Diabetes and Related Genetic Complication) и TUDR (Taiwan-US Diabetic Retinopathy Study) и 33909 африканского (из исследований COGENT (Continental Origins and Genetic Epidemiology Network), Jupiter, SPT (Sapnish Town Kingston Gene-by-environment), Seychelles, GXE (Jamaican Hypertension gene-environment) и TANDEM (Tandem Study) происхождения.

Было продемонстрировано, что частоты аллелей различались между этническими группами. Кроме того, многие ВНП не имели значимой ассоциации с исследуемым признаком. К возможным причинам таких различий авторы относят: 1) меньший размер неевропейских выборок; 2) различие в неравновесном сцеплении ВНП (linkage disequilibrium) между этническими группами, 3) различие частот аллелей, 4) отсутствие истинной ассоциации между ВНП и признаком в некоторых этнических группах. Размер эффекта ВНП как на САД, так и на ДАД совпал для европейских и южноазиатских выборок по 45 из 66 ВНП, восточноазиатских — по 36 из 66 ВНП и по 42 из 66 для африканских выборок. Ассоциация значения ШГР с уровнем АД сохранялась, но была слабее, чем для европейских выборок.

В работе Warren HR, et al. (2017) [19], на основе 146 ВНП, связанных с показателями АД, для оценки вероятности развития АГ была разработана ШГР. Выборка состояла из лиц >50 лет, при анализе использовалась поправка на пол. У участников, соответствующих верхнему квантилю ШГР, САД оказалось на 9,3 мм рт.ст. выше, чем у участников из нижнего квантиля ШГР (95% ДИ: 6,9-11,7),

а шанс АГ был повышен в >2 раза (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,76-3,06). Такие результаты были получены для двух независимых европейских когорт (Airwave и UK Biobank). При этом было продемонстрировано, что ШГР ассоциирована с повышенным риском развития инсульта, ИБС и всех сердечно-сосудистых исходов ОШ составило 1,34 (95% ДИ: 1,20-1,49), 1,38 (95% ДИ: 1,30-1,47) и 1,35 (95% ДИ: 1,27-1,42), соответственно.

В исследовании, включившем 392 тыс. участников UK Biobank, на основе ВНП, ассоциированных с показателями АД, была разработана ШГР, включающая 901 ВНП. При сравнении верхнего и нижнего децилей распределения ШГР разница САД составила 12,9 мм рт.ст., шанс наличия АГ был повышен в 3,3 раза, а шанс инсульта или инфаркта миокарда в анамнезе, с поправкой на пол, оказался увеличен в 1,47 (95% ДИ: 1,35-1,59) и 1,5 раза (95% ДИ: 1,28-1,46), соответственно [6].

В исследовании, проведенном в Дании [20], оценивалось, на сколько ШГР, включавшая 301 ВНП, ассоциированных с развитием АГ, может прогнозировать наличие АГ и ИБС. Для лиц из верхнего квартиля ШГР шанс наличия АГ возрастал в 1,44 раза (95% ДИ: 1,20-1,73), а шанс перенесенного инфаркта миокарда — в 2,02 раза (95% ДИ: 1,09-3,75), при этом модель включала поправки на возраст, пол, статус курения, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, гиперлипидемии, инсульта, периферического атеросклероза. При сравнении с первым квартилем ШГР для лиц из третьего и четвертого квартилей ШГР продемонстрировано увеличение шанса развития ИБС (ОШ 1,35, 95% ДИ: 1,14-1,59 и ОШ 1,29, 95% ДИ: 1,09-1,53, соответственно). Также была выявлена взаимосвязь ШГР АГ с выраженностью поражения коронарных артерий, верифицированного данными коронароангиографии.

В работе Pazoki R, et al. (2018) разработана ШГР, включающая 314 локусов, которые были опубликованы ранее как ассоциированные с АГ [21]. В это проспективное исследование были включены 277005 участников в возрасте 40-69 лет без ССЗ. Во всех группах генетического риска АГ (низкого, среднего и высокого) приверженность к здоровому образу жизни была ассоциирована с уменьшением САД, по сравнению с несоблюдением принципов здорового образа жизни, на 4,9, 4,3 и 4,1 мм рт.ст., соответственно ($p=0,0006$). Результаты исследования указывают на то, что генетически предопределенное повышение АД и его последствия в какой-то степени могут быть компенсированы здоровым образом жизни.

В исследовании Giontella A, et al. (2020) ШГР, разработанная на основе 858 ВНП, продемонстрировала различие в САД между верхним и нижним квартилем (на 9 мм рт.ст.), а также повышение рис-

ка развития АГ в 2,05 раза. ШГР АГ была ассоциирована с ИБС, инсультом, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и общей смертностью [22]. Важно, что эта ассоциация сохранялась после поправки на традиционные ФР.

В проспективном шведском исследовании [23] оценивалась предсказательная способность ШГР АГ в отношении развития АГ в течение десяти лет. Было отобрано 1152 ВНП, которые по результатам GWAS на европейских популяциях продемонстрировали связь со следующими показателями: САД, ДАД, средним АД, пульсовым давлением, АГ. Соответственно было создано пять ШГР, а также объединенная ШГР, в которую вошли все отобранные ВНП. Все ШГР продемонстрировали положительную ассоциацию с соответствующим непрерывным показателем АД, а разница в 1 SD ШГР соответствовала увеличению на 0,5-1,21 мм рт.ст. Объединенная ШГР, с учетом поправки на традиционные ФР, позволяла предсказывать развитие АГ (ОШ 1,22, 95% ДИ: 1,10-1,35). Одной из задач исследования была оценка вклада генетической информации по предсказанию развития АГ при ее добавлении к модели, включавшей только традиционные ФР (среди которых авторы учитывали индекс массы тела, показатели углеводного обмена, статус курения и уровень физической активности). В результате было показано, что площадь под ROC-кривой, построенной на основе оценки риска развития АГ с помощью только традиционных ФР АГ, была 0,764, при использовании только ШГР — 0,653, а в объединенной модели — 0,766. Таким образом, авторы заключают, что генетическая информация несущественно улучшает клиническую оценку риска развития АГ. Однако это исследование имеет ряд ограничений, которые могли привести к подобным результатам. Во-первых, в данном исследовании были разработаны невзвешенные ШГР. Во-вторых, проспективная часть состояла в измерении АД дважды за период наблюдения, что недостаточно для достоверного различия между истинным изменением АД и погрешностью измерений. Кроме того, следует отметить, что из анализа были исключены лица, которые умерли в течение 10-летнего периода наблюдения.

В недавно проведенном исследовании [9] была разработана ШГР на основе >1 млн ВНП. Для лиц со значением ШГР $>97,5$ -го перцентиля показано увеличение риска развития АГ в 2,3 раза, более раннее развитие АГ на 10,6 лет (95% ДИ: 9,9-11,4) и повышение риска развития ССЗ — в 1,3 раза. Кроме того, при добавлении генетической информации к модели, включавшей только традиционные ФР, было продемонстрировано увеличение С-индекса. В предыдущих работах [15, 23, 24] добавление генетической информации не приводило к значимому улучшению предсказательной способности. Веро-

Таблица 1

Ссылка на источник	Размер выборки, чел.	Число ВВП, включенных в ШГР	Результаты по ШГР
Ehret GB, et al. (2011) [14]	200 тыс.	29	ШГР позволила объяснить 0,9% дисперсии САД и ДАД.
Oikonen M, et al. (2011) [16]	2357	13	ОШ развития АГ во взрослом возрасте составило 1,82 для участников из верхнего квинтиля, по сравнению с участниками из нижнего квинтиля.
Fava C, et al. (2013) [15]	17000	29	Шанс наличия АГ на момент включения или развития в динамике для лиц верхнего квинтиля более чем на 61 и 47% по сравнению с лицами из нижнего квинтиля, соответственно.
Havulinna AS, et al. (2013) [17]	32669	32	ШГР выявляла значимую ассоциацию с САД, ДАД, АГ ($p < 0,001$).
Ehret GB, et al. (2016) [18]	201529	66	ШГР объясняет 3,46 и 3,36% дисперсии САД и ДАД, соответственно.
Warren HR, et al. (2017) [19]	140668	146	Разница САД для верхнего и нижнего квинтилей — 9,3 мм рт.ст., а шанс наличия АГ повышен в >2 раза (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,76-3,06).
Evangelou E, et al. (2018) [6]	757601	901	Разница САД для верхнего и нижнего децилей составила — 12,9 мм рт.ст., шанс наличия АГ повышен в 3,3 раза.
Giontella A, et al. (2020) [22]	39753	858	Разница САД для верхнего и нижнего квинтиля — 9 мм рт.ст., а риск развития АГ повышен в 2,05 раза.
Poveda A, et al. (2020) [23]	3925	1152	ШГР ассоциирована с развитием АГ в течение десяти лет (ОШ 1,22, 95% ДИ: 1,10-1,35).
Vaura F, et al. (2021) [9]	241416	1098015	Для лиц со значением ШГР >97,5-го перцентиля показано увеличение риска развития АГ в 2,3 раза.
Sun X, et al. (2022) [26]	1201	24807, 149559, 234228	Риск АГ на 1 SD одно стандартное отклонение ШГР для САД, ДАД, и АГ увеличивался на 24, 29 и 25%, соответственно.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ВВП — вариант нуклеотидной последовательности, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ШГР — шкала генетического риска.

ятно, это связано с небольшим количеством ВВП, включенных в предыдущие ШГР — 4 и 29 ВВП, соответственно [15, 24].

В России на когорте из 583 мужчин ранее было продемонстрировано, что лица с наличием и отсутствием АГ статистически значимо различались по величине ШГР, включавшей 11 ВВП [25].

О перспективности применения ШГР для оценки риска развития АГ свидетельствуют результаты недавно проведенного исследования [26], в которое вошли данные проспективного наблюдения (в течение 37 лет). Авторы использовали ранее разработанные на многоэтнических когортах ШГР для САД, ДАД, и АГ, которые включали 24807, 149559 и 234228 ВВП, соответственно [27]. Риск АГ при на отклонении ШГР на 1 SD для САД, ДАД и АГ увеличивался на 24, 29 и 25%, соответственно. При этом ассоциация ШГР с развитием АГ сохранялась после поправки на значение АД в детстве. В связи с этим авторы заключают, что ШГР позволяет выявить генетическую предрасположенность к развитию данного заболевания с детства, когда клиническая оценка риска еще неинформативна.

Обобщенная информация о рассматриваемых ниже ШГР представлена в таблице 1.

Особенности разработки и применения ШГР

Результаты исследований относительно улучшения предсказательной способности ШГР АГ по сравнению с моделями, включающими толь-

ко традиционные ФР АГ, различны. В некоторых значимого улучшения не продемонстрировано [15, 23, 24], в других — при добавлении к моделям генетической информации точность предсказания АГ улучшалась [9, 28]. Для объяснения таких различий стоит учитывать, что разработка и применение ШГР имеет ряд сложностей.

Во-первых, их разработка требует генетических данных больших выборок. Иными словами, отрицательные результаты ряда исследований могут быть связаны с недостаточным объемом выборки [29]. Во-вторых, при использовании подходов разработки ШГР, которые применяются в настоящее время, не учитываются те формы наследуемости, которые невозможно оценить с помощью GWAS: доминантность (при использовании аддитивной модели), эпистаз (ген-генные взаимодействия), эффекты редких вариантов и хромосомных перестроек, а также эпигенетические взаимодействия и взаимодействия генотипа с факторами окружающей среды [30]. В-третьих, в связи с полигенным характером АГ, предсказательная ценность ШГР зависит от количества включенных в нее ВВП. Так, например, на одних и тех же когортах была изучена точность ШГР АГ, состоявшей из 858 [22] и 29 ВВП [15]. Изменение ШГР, включавшей 858 ВВП, на 1 SD соответствовало увеличению САД на 3,3 мм рт.ст., по сравнению с 1 мм рт.ст. для ШГР АГ из 29 ВВП. В-четвертых, применение

ШГР, разработанных для европейских популяций, имеет ограничения при использовании для других этнических групп [31–33]. Показано, что точность генетических предсказаний для разных популяций снижается практически линейно по мере увеличения различий между выборками [Scutari, Mackay, Balding, 2016]. Экстраполяция результатов GWAS, полученных на одной этнической группе, при разработке ШГР для других этнических групп может приводить к неверным оценкам [31]. Различие результатов применения ШГР АГ для разных этнических групп обсуждалось выше [18]. Распространенность ВНП, ассоциированных с конкретным признаком, может существенно различаться между этническими группами [34] или иметь противоположное направление ассоциации с признаком [35]. В-пятых, стоит отметить, что при разработке ШГР необходимо задавать ряд параметров, оптимальное значение которых не является априорным. Например, увеличение параметра r^2 при алгоритме прунинга для неравновесного сцепления генов (LD pruning) увеличивает предсказательную мощь, но может приводить к переобучению [36]. Математические и технические особенности различных этапов разработки ШГР подробно рассмотрены в обзорах [8, 37]. Более того, развитие новых методов анализа, в т.ч. машинного обучения, может улучшить точность предсказания развития АГ при использовании генетической информации. В проспективном исследовании Niu M, et al. [28] на китайской популяции применили различные методы машинного обучения для предсказания развития АГ с использованием ШГР. В исследование было включено 4593 человека без наличия АГ на момент включения; через 3 года наблюдения у 18,9% участников исследования развилась АГ. В ШГР АГ было включено 13 ВНП, ассоциированных с АГ по данным GWAS, выполненных на азиатских популяциях. Для предсказания развития АГ с применением

различных методов машинного обучения (нейронные сети, алгоритм "случайный лес" (random forest), градиентный бустинг) были разработаны модели с включением генетической информации и без ее использования. Повышение точности модели с добавлением ШГР улучшило оценки ее предсказательной способности, в частности, AUC (area under curve) и NRI (net reclassification improvement index).

Несмотря на то, что семейный анамнез является хорошим индикатором наследственной предрасположенности к развитию АГ, данный параметр нельзя считать достаточным для определения генетического риска этого заболевания, поскольку он ограничен небольшим количеством родственников, не всегда достоверен или вовсе может отсутствовать. Семейный анамнез АГ имеет ассоциацию с риском ее развития, однако его отсутствие, в свою очередь, не означает обратное [38].

Заключение

Учитывая тот факт, что генетический риск доступен для определения с самого рождения и не изменен во времени, его определение с молодого возраста представляется перспективным, поскольку может быть реализовано до того момента, как проявится эффект факторов внешней среды. Представляется перспективным внедрение в клиническую практику использования ШГР для определения генетической предрасположенности к развитию АГ, т.к. сделает возможным выявление группы риска еще в раннем возрасте, что позволит определить необходимость вмешательства, скорректировать образ жизни, повысить приверженность к приему препаратов, и тем самым ослабить рост АД и его негативных последствий с возрастом.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284–309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961.
- Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, et al. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2017;357. doi:10.1136/BMJ.J1949.
- Kupper N, Ge D, Treiber FA, et al. Emergence of novel genetic effects on blood pressure and hemodynamics in adolescence: The Georgia Cardiovascular Twin Study. *Hypertens*. 2006;47(5):948–54. doi:10.1161/01.HYP.0000217521.79447.9A.
- France CR, Page GD. Assessing parental history of hypertension: father (and mother) knows best! *Psychophysiology*. 1998;35(3):341–3. doi:10.1017/S0048577298000833.
- Lu YT, Fan P, Zhang D, et al. Overview of Monogenic Forms of Hypertension Combined with Hypokalemia. *Front Pediatr*. 2021;8:986. doi:10.3389/FPED.2020.543309/BIBTEX.
- Evangelou E, Warren HR, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet*. 2018;50(10):1412–25. doi:10.1038/s41588-018-0205-x.
- Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet*. 2019;51(1):51–62. doi:10.1038/s41588-018-0303-9.
- Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15(9):2759–72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.
- Vaura F, Kauko A, Suvisa K, et al. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2021;1119–27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471.

10. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, et al. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(11):1278. doi:10.1016/J.JACC.2018.07.008.
11. Cheteu Wabo TM, Wu X, Sun C, et al. Association of dietary calcium, magnesium, sodium, and potassium intake and hypertension: a study on an 8-year dietary intake data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract.* 2022;16(1):74. doi:10.4162/NRP.2022.16.174.
12. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101.
13. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002;288(15):1882-8. doi:10.1001/JAMA.288.15.1882.
14. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103-9. doi:10.1038/nature10405.
15. Fava C, Sjögren M, Montagnana M, et al. Prediction of blood pressure changes over time and incidence of hypertension by a genetic risk score in swedes. *Hypertension.* 2013;61(2):319-26. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202655.
16. Oikonen M, Tikkanen E, Juhola J, et al. Genetic variants and blood pressure in a population-based cohort: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Hypertension.* 2011;58(6):1079-85. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179291.
17. Havulinna AS, Kettunen J, Ukkola O, et al. A blood pressure genetic risk score is a significant predictor of incident cardiovascular events in 32 669 individuals. *Hypertension.* 2013;61(5):987-94. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00649.
18. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet.* 2016;48(10):1171-84. doi:10.1038/ng.3667.
19. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017;49(3):403-15. doi:10.1038/ng.3768.
20. Krogager ML, Skals RK, Appel EVR, et al. Hypertension genetic risk score is associated with burden of coronary heart disease among patients referred for coronary angiography. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208645. doi:10.1371/journal.pone.0208645.
21. Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, et al. Genetic predisposition to high blood pressure and lifestyle factors: Associations with midlife blood pressure levels and cardiovascular events. *Circulation.* 2018;137(7):653-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030898.
22. Giontella A, Sjögren M, Lotta LA, et al. Clinical Evaluation of the Polygenetic Background of Blood Pressure in the Population-Based Setting. *Hypertension.* 2020;77:169-77. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15449.
23. Poveda A, Atabaki-Pasdar N, Ahmad S, et al. Association of Established Blood Pressure Loci with 10-Year Change in Blood Pressure and Their Ability to Predict Incident Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e014513. doi:10.1161/JAHA.119.014513.
24. Lim NK, Lee JY, Lee JY, et al. The role of genetic risk score in predicting the risk of hypertension in the Korean population: Korean genome and epidemiology study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131603. doi:10.1371/journal.pone.0131603.
25. Kiseleva AV, Klimushina MV, Tyupaeva SA, et al. Contribution of genetic markers and production factors in the development of arterial hypertension in men in an organized workers cohort of machine-building plant. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(10):55-60. (In Russ.) Киселева А.В., Климушина М.В., Тюпаева С.А. и др. Вклад генетических маркеров и производственных факторов в развитие артериальной гипертонии у мужчин в организованной когорте работников машиностроительного завода. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(10):55-60. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-55-60.
26. Sun X, Pan Y, Zhang R, et al. Life-Course Associations between Blood Pressure-Related Polygenic Risk Scores and Hypertension in the Bogalusa Heart Study. *Genes (Basel).* 2022;13(8):1473. doi:10.3390/GENES13081473.
27. Kurniansyah N, Goodman MO, Kelly TN, et al. A multi-ethnic polygenic risk score is associated with hypertension prevalence and progression throughout adulthood. *Nat Commun.* 2022;13(1):3549. doi:10.1038/S41467-022-31080-2.
28. Niu M, Wang Y, Zhang L, et al. Identifying the predictive effectiveness of a genetic risk score for incident hypertension using machine learning methods among populations in rural China. *Hypertens Res.* 2021;44(11):1483-91. doi:10.1038/S41440-021-00738-7.
29. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003348. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1003348.
30. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747. doi:10.1038/NATURE08494.
31. Martin AR, Gignoux CR, Walters RK, et al. Human Demographic History Impacts Genetic Risk Prediction across Diverse Populations. *Am J Hum Genet.* 2017;100(4):635. doi:10.1016/J.AJHG.2017.03.004.
32. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, et al. Current clinical use of polygenic scores will risk exacerbating health disparities. *Nat Genet.* 2019;51(4):584. doi:10.1038/S41588-019-0379-X.
33. Bustamante CD, De La Vega FM, et al. Genomics for the world: Medical genomics has focused almost entirely on those of European descent. Other ethnic groups must be studied to ensure that more people benefit, say. *Nature.* 2011;475(7355):163. doi:10.1038/475163A.
34. Acuña-Alonso V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet.* 2010;19(14):2877-85. doi:10.1093/HMG/DDQ173.
35. Waters KM, Stram DO, Hassanein MT, et al. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in europeans in diverse racial and ethnic groups. *PLoS Genet.* 2010;6(8):e1001078. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1001078.
36. Goldstein BA, Yang L, Salfati E, et al. Contemporary Considerations for Constructing a Genetic Risk Score: An Empirical Approach. *Genet Epidemiol.* 2015;39(6):439-45. doi:10.1002/GEPI.21912.
37. Igo RP, Kinzy TG, Cooke Bailey JN. Genetic Risk Scores. *Curr Protoc Hum Genet.* 2019;104(1):e95. doi:10.1002/CPHG.95.
38. Wray NR, Yang J, Goddard ME, et al. The Genetic Interpretation of Area under the ROC Curve in Genomic Profiling. *PLoS Genet.* 2010;6(2):e1000864. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1000864.