

Валидация шкал генетического риска ожирения на выборке населения регионов России

Киселева А. В.¹, Сопленкова А. Г.¹, Куценко В. А.^{1,2}, Сотникова Е. А.¹, Вяткин Ю. В.^{1,2}, Жарикова А. А.^{1,2}, Ершова А. И.¹, Зайченко М.³, Раменский В. Е.^{1,2}, Скирко О. П.¹, Сметнев С. А.¹, Копылова О. В.¹, Лимонова А. С.¹, Блохина А. В.¹, Покровская М. С.¹, Шальнова С. А.¹, Мешков А. Н.¹, 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; ³ФГАУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Московская область, Долгопрудный, Россия

Цель. На выборке населения двух регионов европейской части России провести валидацию и оценить точность 15 шкал генетического риска (ШГР) ожирения, созданных на популяциях европейского происхождения.

Материал и методы. Генетическое тестирование было проведено с помощью секвенирования нового поколения на выборке населения регионов России (n=1179). В исследование было включено 15 ШГР развития ожирения, ассоциированных с индексом массы тела (ИМТ) или с соотношением окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ (СТБимт).

Результаты. Показано, что прогностическая сила 8 из 9 ШГР развития ожирения по показателю ИМТ сохраняется для выборки населения регионов России, а прогностическая сила 6 ШГР развития ожирения по показателю СТБимт ниже, чем в референсной выборке. Воспроизводимость ШГР увеличивается по мере увеличения объема исходных выборок и количества вариантов, включенных в ШГР. Таким образом, применение на российской популяции ШГР развития ожирения по показателю ИМТ, сконструированных на популяциях европейского происхождения, оправдано.

Заключение. Впервые в России была проведена валидация 15 ШГР развития ожирения, разработанных на популяциях европейского происхождения. Полученные данные об эффективности рассматриваемых ШГР могут быть в будущем применены для

улучшения прогнозирования риска развития ожирения и для профилактики этого комплексного заболевания в России.

Ключевые слова: ожирение, шкала генетического риска, индекс массы тела, соотношение окружности талии и бедер, валидация.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/10-2023

Рецензия получена 05/10-2023

Принята к публикации 13/10-2023



Для цитирования: Киселева А. В., Сопленкова А. Г., Куценко В. А., Сотникова Е. А., Вяткин Ю. В., Жарикова А. А., Ершова А. И., Зайченко М., Раменский В. Е., Скирко О. П., Сметнев С. А., Копылова О. В., Лимонова А. С., Блохина А. В., Покровская М. С., Шальнова С. А., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Валидация шкал генетического риска ожирения на выборке населения регионов России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3755. doi:10.15829/1728-8800-2023-3755. EDN KRICJP

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sanyutabe@gmail.com

[Киселева А. В.* — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сопленкова А. Г. — лаборант отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, лаборатория биостатистики, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Куценко В. А. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, лаборатория биостатистики, аспирант, Механико-математический факультет, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Сотникова Е. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Вяткин Ю. В. — программист лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, с.н.с., Институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0002-9056-8796, Жарикова А. А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики старший преподаватель, Факультет биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ершова А. И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиникоми, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Раменский В. Е. — к.ф.-м.н., в.н.с., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с., Институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, доцент, Факультет биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Скирко О. П. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-3755-0279, Сметнев С. А. — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, профилактики и терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Копылова О. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клиникоми, ORCID: 0000-0001-5397-5387, Лимонова А. С. — н.с. лаборатории клиникоми, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Блохина А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории клиникоми, ORCID: 0000-0002-3019-3961, Покровская М. С. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель отдела персонализированной диагностики, профилактики и терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Validation of genetic risk scores for obesity on a sample of the population of Russian regions

Kiseleva A. V.¹, Soplenkova A. G.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Sotnikova E. A.¹, Vyatkin Yu. V.^{1,2}, Zharikova A. A.^{1,2}, Ershova A. I.¹, Zaichenoka M.³, Ramensky V. E.^{1,2}, Skirko O. P.¹, Smetnev S. A.¹, Kopylova O. V.¹, Limonova A. S.¹, Blokhina A. V.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Shalnova S. A.¹, Meshkov A. N.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Moscow State University. Moscow; ³Institute of Physics and Technology. Moscow region, Dolgoprudny, Russia

Aim. To validate and evaluate the accuracy of 15 genetic risk scores (GRSs) for obesity, created in populations of European origin in the sample of two European Russia regions.

Material and methods. Genetic testing has been performed using next generation sequencing on a sample from the Russian population (n=1179). The study included 15 GRS associated with body mass index (BMI) or waist-to-hip ratio adjusted for BMI (WHRadjBMI).

Results. The predictive power of 8 out of 9 GRSs for obesity based on BMI remains the same for the Russian population. The predictive power of 6 GRSs for obesity based on WHRadjBMI is lower in the Russian population than in the reference sample. GRS reproducibility increases with the size of initial samples and number of variants included in the GRS increase. The use of GRSs for obesity based on BMI in the Russian population created on European populations is justified.

Conclusion. For the first time in Russia, 15 obesity GRSs developed in European populations have been validated. The data obtained on the effectiveness of the considered GRS can be used in the future to improve the obesity prediction and prevention in Russia.

Keywords: obesity, genetic risk score, body mass index, waist-to-hip ratio, validation.

Relationships and Activities: none.

Kiseleva A. V.* ORCID: 0000-0003-4765-8021, Soplenkova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122,

Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Zaichenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Skirko O. P. ORCID: 0000-0003-3755-0279, Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Kopylova O. V. ORCID: 0000-0001-5397-5387, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Blokhina A. V. ORCID: 0000-0002-3019-3961, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sanyutabe@gmail.com

Received: 02/10-2023

Revision Received: 05/10-2023

Accepted: 13/10-2023

For citation: Kiseleva A. V., Soplenkova A. G., Kutsenko V. A., Sotnikova E. A., Vyatkin Yu. V., Zharikova A. A., Ershova A. I., Zaichenoka M., Ramensky V. E., Skirko O. P., Smetnev S. A., Kopylova O. V., Limonova A. S., Blokhina A. V., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Validation of genetic risk scores for obesity on a sample of the population of Russian regions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3755. doi:10.15829/1728-8800-2023-3755. EDN KRICJP

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИМТ — индекс массы тела, СТБ — соотношение окружности талии и бедер, СТБимт — соотношение окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ, ШГР — шкала генетического риска, ШГР-ИМТ — ШГР развития ожирения по показателю ИМТ, ШГР-СТБимт — ШГР развития ожирения по показателю СТБимт, ЭСЦЕ-Вологда — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (Вологда), AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой), GWAS — genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций), NGS — next-generation sequencing (секвенирование нового поколения), R² — коэффициент детерминации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Шкалы генетического риска могут быть использованы для оценки индивидуальной предрасположенности к развитию заболевания.
- Для определения ожирения используются два основных показателя: индекс массы тела и соотношение окружности талии и бедер с поправкой на индекс массы тела.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые в России была проведена валидация 15 шкал генетического риска ожирения, разработанных на популяциях европейского происхождения.

Key messages

What is already known about the subject?

- Genetic risk scores can be used to assess an individual susceptibility to disease.
- There are two following indicators for obesity definition: body mass index and waist-to-hip ratio adjusted for body mass index.

What might this study add?

- For the first time in Russia, 15 genetic risk scores for obesity, developed on European populations, were validated.

Введение

Ожирение является одной из главных проблем здравоохранения, его распространенность среди взрослого населения в мире составляет 13%¹, а в Рос-

сии — 30,8 и 26,9% у женщин и мужчин, соответственно [1]. Для определения ожирения используют два основных показателя: индекс массы тела (ИМТ) и соотношение окружности талии и бедер (СТБ), которое также применяют с поправкой на ИМТ (СТБимт).

Диагноз "ожирение" ставится при ИМТ ≥ 30 кг/м². СТБ было предложено в качестве дополнительной

¹ Puska P, Nishida C, Porter D. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (20 October 2023).

меры оценки распределения жира в организме. Абдоминальное ожирение определяется при СТБ $>0,90$ для мужчин и $>0,85$ для женщин с учетом этнической принадлежности². Оба показателя ожирения имеют высокую долю наследуемости: 40-70% для ИМТ [2-4] и 30-60% для СТБ [5-8].

Каждый вариант нуклеотидной последовательности (ВНП) по отдельности, выявленный с помощью полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS), вносит лишь небольшой вклад в риск развития ожирения. Объединение ВНП, идентифицированных GWAS, в шкалы генетического или полигенного риска (ШГР) позволяет получить количественную оценку наследуемости признака. ШГР можно понимать как оценку индивидуальной предрасположенности к развитию определенного расстройства, которая основана на взвешенных эффектах ВНП, выявленных в GWAS [9].

На сегодняшний день опубликовано уже несколько десятков ШГР ожирения [10]. В ряде исследований было показано, что при применении моделей оценки риска необходимо учитывать популяционный эффект даже для лиц из разных европейских популяций одинаковой этнической принадлежности [11-13]. Сравнение ШГР из разных исследований проводить сложно из-за частой несопоставимости различных метрик качества ШГР. В различных исследованиях применяются площадь под ROC-кривой AUC (area under the curve), С-статистика, коэффициент детерминации, отношение шансов, относительный риск и отношение рисков, которые не могут быть сопоставлены друг с другом напрямую. Кроме того, метрики часто рассчитываются не только для ШГР, но и для ШГР с поправкой на ковариаты, такие как возраст, пол или генетический фон, что еще более усложняет сравнение ШГР между собой [13].

Актуальность данного исследования также связана с тем, что в ряде работ были показаны генетические различия между российской и европейской популяциями. Несмотря на географическую близость, генетический анализ главных компонент четко отделяет русское население от европейского [14, 15]. В работах, проведенных на популяционных выборках регионов европейской части России, было показано, что аллельные частоты ряда клинически значимых ВНП значительно отличаются от полученных на европейской популяции (non-Finnish Europeans) [16, 17].

Целью данной работы было впервые провести валидацию на выборке населения двух регионов европейской части России 15 ШГР ожирения, раз-

работанных на популяциях европейского происхождения, и получить данные о точности этих ШГР и возможности их использования для населения России.

Материал и методы

Выборка

В исследование были включены 707 участников подвыборки из репрезентативной выборки населения Вологодской области из исследования "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-Вологда) [18] и 472 пациента из коллекции биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [19]. Общая выборка составила 1179 участников, доля мужчин в выборке — 49%. Антропометрические измерения, включая массу тела, рост и окружность талии и бедер, оценивались в соответствии со стандартными процедурами. Для каждого из участников были получены следующие данные: ИМТ (масса тела (кг)/рост (м^2)), СТБ (окружность талии (см)/окружность бедер (см)). Показатель ИМТ был доступен для обеих выборок, а СТБ только для ЭССЕ-Вологда ($n=705$). Количество лиц с ожирением составило: с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ — 523 из 1179; с СТБ $\geq 0,85$ для женщин и $\geq 0,9$ для мужчин — 226 из 705. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Все участники дали письменное информированное согласие.

Выбор ШГР

15 ШГР для исследования были отобраны согласно литературным данным на момент начала исследования в 2021г. Данные по всем 15 ШГР были описаны ранее [10] и находились в открытом доступе. Они были рассчитаны преимущественно на европейской популяции (non-Finnish Europeans) и включали не >1000 ВНП [2, 3, 5, 6, 8, 20-26]. В исследование были включены только относительно небольшие ШГР, т.к. генотипирование проводилось с помощью таргетной панели, а не полногеномного секвенирования или генотипирования с использованием высокоплотных микрочипов с последующей импутацией.

Секвенирование

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из образцов цельной крови с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Для измерения концентрации ДНК использовали флуориметр Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США) или спектрофотометр NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США).

Всем участникам исследования было выполнено секвенирование следующего поколения (NGS — next-generation sequencing) с использованием таргетной панели, включавшей 15 ШГР ожирения. Библиотеки для панели NGS были приготовлены с использованием набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария). NGS проводили на приборе NextSeq 550 (Illumina, США). Все этапы секвенирования были выполнены в соответствии с протоколами производителей.

Биоинформатический анализ

Чтения с парными концами в формате fastq были выровнены на референсный геном GRCh38. Обработка данных и оценка контроля качества выполнялись с помощью специально разработанного пайплайна [17] на базе GATK 3.8 [27]. ШГР вычислены для генотипов каждого образца при помощи суммирования эффектов каж-

² World Health Organization, et al. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. — 2011. ISBN: 978 92 4 150149 1.

Таблица 1

Характеристика выборки

Показатель	Вся выборка, n=1179	Мужчины, n=578 (49%)	Женщины, n=601 (51%)	p
Возраст, лет (Me [Q25;75], n=1179)	50 [38; 58]	48 [37; 56]	52 [40; 60]	<0,001
ИМТ, кг/м ² (Me [Q25;75], n=1179)	28,9 [24,3; 35,0]	29,0 [25,0; 34,2]	28,2 [23,4; 35,9]	0,065
СТБ (Me [Q25;75], n=705)	0,83 [0,77; 0,89]	0,89 [0,84; 0,94]	0,78 [0,74; 0,83]	<0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СТБ — соотношение окружности талии и бедер, Me — медиана, Q — квартиль.

Таблица 2

Доля объясненной вариабельности ИМТ и СТБимт с помощью ШГР в исследуемой выборке (ИМТ: n=1179, СТБимт: n=705)

ШГР	Признак	Количество ВНП в оригинальном/ настоящем исследовании	R ² в оригинальном исследовании, %	R ² ИМТ/СТБимт в настоящем исследовании, %	p-значение для ассоциации ШГР и ИМТ/СТБимт
Speliotes EK, et al. (2010) [3]	ИМТ	32/32	1,45	2,96/0,00	2,83×10 ⁻⁰⁹ /0,92
Belsky DW, et al. (2012) [20]	ИМТ	29 [5]/25	—	2,34/0,24	1,27×10 ⁻⁰⁷ /0,20
Locke AE, et al. (2015) [2]	ИМТ	97/97	2,70	3,60/0,20	4,96×10 ⁻¹¹ /0,23
Song M, et al. (2018) [21]	ИМТ	97 [4]/97	—	3,45/0,26	1,27×10 ⁻¹⁰ /0,17
Yengo L, et al. (2018) [22]	ИМТ	941/939	6,00	6,74/0,24	1,34×10 ⁻¹⁹ /0,20
Xie T, et al. (2020) [23]	ИМТ	941 [24]/938	5,00	6,73/0,24	1,42×10 ⁻¹⁹ /0,19
Richardson TG, et al. (2020) [24]	ИМТ	557/557	—	4,97/0,47	9,56×10 ⁻¹⁵ /0,070
Seral-Cortes M, et al. (2021) [25]	ИМТ	21/13	—	0,11/0,28	0,26/0,16
Chen X, et al. (2021) [26]	ИМТ	98 [4]/98	—	3,46/0,13	1,23×10 ⁻¹⁰ /0,33
Heid IM, et al. (2010) [6]	СТБимт	16/16	1,03	0,67/1,11	0,00477/0,00514
Heid IM, et al. (2010) [6]	СТБимт	48/48	—	0,66/0,64	0,00538/0,033
Shungin D, et al. (2015) [8]	СТБимт	49/49	1,40	0,70/0,93	0,00406/0,010
Pulit SL, et al. (2018) [7]	СТБимт	346/343	3,90	1,07/2,02	3,65×10 ⁻⁰⁴ /1,53×10 ⁻⁰⁴
Xie T, et al. (2020) [23]	СТБимт	462 [7]/454	3,90	1,01/2,28	5,44×10 ⁻⁰⁴ /5,74×10 ⁻⁰⁵
Chen X, et al. (2021) [26]	СТБимт	39 [10]/38	—	0,02/0,98	0,67/0,00864

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИМТ — индекс массы тела, СТБимт — соотношение окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ, ШГР — шкала генетического риска, R² — коэффициент детерминации.

дого ВНП из оригинальных исследований с учетом количества копий аллеля.

Статистический анализ

Для статистического анализа были использованы инструменты языка R v. 4.2.2³. Сравнение непрерывных параметров в независимых выборках проведено критерием Манна-Уитни. Для расчета СТБимт была использована модель линейной регрессии, где СТБ выступала в качестве зависимой переменной, а пол, возраст и ИМТ — в качестве предикторов. Из полученной модели извлечены значения СТБ предсказанного; СТБимт определен как разность между значениями СТБ и СТБ предсказанного. Анализ ассоциаций ШГР с ИМТ и СТБимт проведен при помощи однофакторной линейной регрессии. Перед включением в регрессию ИМТ и СТБимт введены поправки на пол и возраст при помощи линейной регрессии. Анализ ассоциаций ШГР с ИМТ и СТБимт, разделенным по отрезным точкам, проведен при помощи логистической регрессии с поправкой на пол и возраст. В качестве метрик качества для моделей регрессии использованы коэффициент детерминации (R²) и AUC.

³ R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2013. <https://www.R-project.org/> (20 October 2023).

Доверительный интервал для R² вычислен при помощи бутстрапа. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Общая характеристика выборки (n=1179) представлена в таблице 1.

Для определения доли дисперсии показателей ожирения (ИМТ, СТБимт), которая объясняется влиянием ШГР (с поправкой на пол и возраст), был проведен регрессионный анализ, результаты которого представлены в виде коэффициента детерминации R² (таблица 2). В случае ИМТ наиболее высокий результат был получен для ШГР Yengo L, et al. (2018), которая состоит из 941 ВНП и объясняет 6,74% вариабельности ИМТ [22]. В случае СТБимт наиболее высокий результат получен для ШГР Xie T, et al. (2020) [23], которая состоит из 462 ВНП и объясняет 2,28% вариабельности СТБимт.

Из 15 ШГР только у 8 [2, 3, 5, 6, 8, 22, 23] в исходных публикациях был доступен коэффициент детерминации исходного исследования. Из этих 8

Таблица 3

Анализ AUC для наличия ожирения по ИМТ и СТБимт с участием ШГР, пола и возраста в исследуемой выборке

ШГР	Признак	AUC для ИМТ в этом исследовании (ШГР/ШГР+пол+возраст), %	AUC для СТБимт в этом исследовании (ШГР/ШГР+пол+возраст), %	p-значение для ассоциации ШГР и ИМТ/СТБимт
Speliotes EK, et al. (2010) [3]	ИМТ	59,08/72,18	52,06/67,56	$8,93 \times 10^{-09}/0,26$
Belsky DW, et al. (2012) [20]	ИМТ	56,46/70,90	53,33/69,18	$5,57 \times 10^{-05}/0,14$
Locke AE, et al. (2015) [2]	ИМТ	59,60/72,09	51,50/67,64	$7,48 \times 10^{-09}/0,60$
Song M, et al. (2018) [21]	ИМТ	59,43/71,95	51,33/67,63	$1,76 \times 10^{-08}/0,67$
Yengo L, et al. (2018) [22]	ИМТ	64,17/74,16	52,86/66,86	$2,84 \times 10^{-16}/0,34$
Xie T, et al. (2020) [23]	ИМТ	64,16/74,16	52,84/66,85	$2,98 \times 10^{-16}/0,34$
Richardson TG, et al. (2020) [24]	ИМТ	62,03/72,84	50,72/67,22	$3,07 \times 10^{-12}/0,76$
Seral-Cortes M, et al. (2021) [25]	ИМТ	50,36/69,57	49,45/69,06	0,66/0,69
Chen X, et al. (2021) [26]	ИМТ	60,01/72,50	50,39/67,37	$3,38 \times 10^{-09}/0,77$
Heid IM, et al. (2010) [6]	СТБимт	54,45/70,05	50,17/68,98	0,00831/0,90
Heid IM, et al. (2010) [6]	СТБимт	53,59/69,84	50,23/69,09	0,015/0,93
Shungin D, et al. (2015) [8]	СТБимт	54,97/69,97	50,24/68,69	0,00874/0,93
Pulit SL, et al. (2018) [5]	СТБимт	54,59/69,76	49,83/69,10	0,018/0,97
Xie T, et al. (2020) [23]	СТБимт	55,56/69,95	49,21/69,01	0,00147/0,61
Chen X, et al. (2021) [26]	СТБимт	48,90/69,51	51,45/69,05	0,54/0,39

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СТБимт — соотношение окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ, ШГР — шкала генетического риска, AUC — площадь под ROC-кривой.

ШГР на рисунке 1 представлены только ШГР, обладающие попарной корреляцией Пирсона $<0,7$ [2, 3, 5, 6, 8, 23]. Полученные результаты демонстрируют, что в среднем ШГР развития ожирения по показателю ИМТ (ШГР-ИМТ) сохраняют исходную долю объясненной дисперсии. ШГР развития ожирения по показателю СТБимт (ШГР-СТБимт) имеют более низкий коэффициент детерминации на настоящей выборке, нежели чем в исходном исследовании. Возможно, это объясняется популяционными или генетическими особенностями СТБимт в российской популяции.

Далее для всех ШГР был проведен анализ силы ассоциации между исследуемыми ШГР и наличием ожирения по ИМТ и СТБимт при помощи AUC (таблица 3). Заметим, что ввести поправку на пол и возраст непосредственно для признака "наличие ожирения" нельзя, т.к. это бинарный признак. Поэтому проведены две регрессии: однофакторная и с включением пола и возраста в качестве ковариат. Без участия ШГР AUC для наличия ожирения (ИМТ ≥ 30) при регрессии на пол и возраст составила 69,51%. Без участия ШГР AUC для наличия ожирения по СТБимт (СТБ $\geq 0,9/0,85$ (мужчины/женщины)) при регрессии на пол и возраст составила 69,07%.

Всего включено в анализ 523 участника с ожирением по ИМТ и 656 участников без ожирения. Наиболее высокий результат был получен для ШГР Yengo L, et al. (2018) [22] с AUC 74,16% для регрессии с участием ШГР, пола и возраста. Анализ для СТБимт был проведен на выборке ЭССЕ-Вологда

(n=705). Количество участников с ожирением по СТБ — 226 человек, без — 479. Все ШГР оказались статистически незначимо связанными с ожирением по СТБимт, что, возможно, связано с потерей мощности анализа при переходе к отрезным точкам или с популяционными особенностями СТБимт.

Обсуждение

В настоящем исследовании на выборке населения двух регионов европейской части России (Москва, Вологодская область) оценивали эффективность 15 ШГР развития ожирения, построенных на выборках европейского происхождения. ШГР-ИМТ объясняли от 2,34 до 6,74% вариативности ИМТ, ШГР-СТБимт — от 0,64 до 2,28% вариативности СТБимт.

Полученные данные для ИМТ сопоставимы с результатами исходных исследований и валидациями этих ШГР в других работах. Например, для ШГР-ИМТ Yengo L, et al. (2018) [22] в исходном исследовании коэффициент детерминации (R^2) был равен 6%, при валидации в работе Xie T, et al. (2020) [23] R^2 был равен 6,55%, а в нашем исследовании R^2 составил 6,74% для ШГР Yengo L, et al. (2018) и 6,73% для ШГР Xie T, et al. (2020) [22, 23].

Одной из наиболее валидированных ШГР-ИМТ является шкала из 97 ВНП Locke AE, et al. (2015) [2], которая была проанализирована в целом ряде работ [21, 28-31]. В исходном исследовании при прогнозировании ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) при добавлении оценки по ШГР к модели, включающей в качестве ковариат возраст и пол, AUC ста-

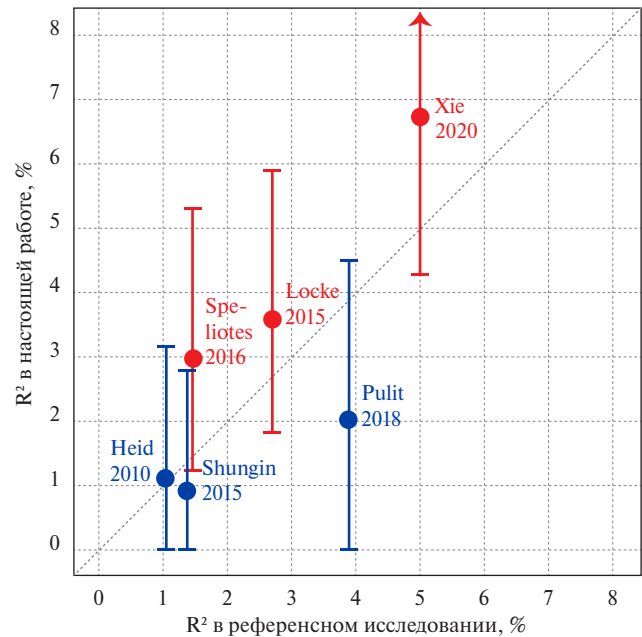
статистически значимо увеличивалась на 2,5 процентных пункта: с 57,6 до 60,1% [2], а R^2 составил 2,7%. В настоящей работе соответствующие увеличение составило 2,6 процентных пункта: с 59,6 до 72,1%, а R^2 был равен 3,6%.

Валидация ШГР-СТБимт Pulit SL, et al. (2018) [5] показала схожие результаты как для исходного исследования ($R^2=3,9\%$), так и для работы Xie T, et al. (2020) [24] ($R^2=3,9\%$), которые использовали ШГР Pulit SL, et al. (2018) [5]. В нашей работе доля объясненной вариабельности СТБимт составила 2,02 и 2,28%, соответственно. Более высокий результат для ШГР Xie T, et al. (2020) [23] может быть объяснен тем, что в это исследование было включено больше ВНП ($n=462$), чем в исходное исследование ($n=346$) [5, 23]. Показатель R^2 для всех ШГР-СТБимт сопоставим с исходными исследованиями.

В целом, наилучшие результаты были получены для ШГР, включающих наибольшее количество ВНП и полученных в недавних исследованиях. Для ИМТ это ШГР из 941 ВНП Yengo L, et al. (2018) ($R^2=6,74\%$), для СТБимт это ШГР из 462 ВНП Xie T, et al. (2020) ($R^2=2,28\%$) [22, 23].

Лишь одна ШГР-ИМТ Seral-Cortes M, et al. (2021) не показала достоверно значимых результатов при анализе коэффициента детерминации и AUC [25]. Это объясняется некорректным, на наш взгляд, способом построения исходной ШГР. В частности, был выбран чрезмерно высокий уровень значимости ($p<0,20$) и не использованы поправки на множественное сравнение. Кроме того, данное исследование выполнено на подростках, при этом в других работах было показано, что ШГР для взрослых лучше работают на взрослых и наоборот. В работе Brandkvist M, et al. (2020) [32] было показано, что прогностическая эффективность ШГР из работы Richardson TG, et al. (2020) [24], рассчитанной на детях, была лучше в подростковом и раннем взрослом возрасте, тогда как прогностическая эффективность ШГР, рассчитанной на взрослых, была лучше во взрослом возрасте. В возрастной группе 12-15,9 лет дисперсия, объясняемая шкалой детского полигенного риска, составила 6,7 vs 2,4% для взрослой ШГР. В возрастной группе 24-29,9 лет дисперсия, объясняемая ШГР для взрослых, составила 3,9 vs 3,6% для ШГР для детей. Таким образом, возможно, что генетические факторы, влияющие на ИМТ, различаются у лиц молодого и взрослого возраста [32]. В настоящем исследовании была также оценена ШГР из работы Richardson TG, et al. (2020) [24] для взрослого населения, которая продемонстрировала высокие показатели R^2 и AUC ($R^2=4,97\%$, $AUC=62,03\%$).

Таким образом, настоящее исследование показало, что ШГР, разработанные на популяциях европейского происхождения, демонстрируют до-



Показатель

■ ИМТ

■ СТБимт

Рис. 1. Сравнение исходного коэффициента детерминации ШГР и коэффициента детерминации, полученного в настоящей работе.

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СТБимт — соотношение окружности талии и бедер с поправкой на ИМТ, ШГР — шкала генетического риска, R^2 — коэффициент детерминации.

стоверно значимые результаты на выборке населения двух регионов европейской части России, что в целом согласуется с недавним исследованием, в рамках которого была создана ШГР-ИМТ на датской популяции, воспроизведенная на выборке из российской популяции [33]. Несмотря на генетические и средовые различия между двумя популяциями, была получена успешная репликация, что подтверждает предположение о применимости ШГР в других популяциях [33]. Валидация ШГР остеопороза также показала значимые результаты на российской выборке [34].

Заключение

Впервые в России проведена валидация 15 ШГР ожирения, разработанных на популяциях европейского происхождения. Полученные данные об эффективности рассматриваемых ШГР могут быть в будущем применены для улучшения прогнозирования риска развития ожирения и для профилактики этого комплексного заболевания в России.

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

Литература/References

1. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции-распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
2. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;518(7538):197-206. doi:10.1038/nature14177.
3. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. Nat Genet. 2010;42(11):937-48. doi:10.1038/ng.686.
4. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. JAMA. 1986;256(1):51-4. doi:10.1001/jama.1986.03380010055024.
5. Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. Hum Mol Genet. 2019;28(1):166-74. doi:10.1093/hmg/ddy327.
6. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. Nat Gen. 2010;42(11):949-60. doi:10.1038/ng.685.
7. Rose KM, Newman B, Mayer-Davis EJ, et al. Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins. Obes Res. 1998;6(6):383-92. doi:10.1002/j.1550-8528.1998.tb00369.x.
8. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. Nature. 2015;518(7538):187-96. doi:10.1038/nature14132.
9. Reddi HV, Wand H, Funke B, et al. Laboratory perspectives in the development of polygenic risk scores for disease: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2023;25(5):100804. doi:10.1016/j.gim.2023.100804.
10. Kiseleva AV, Meshkov AN, Ershova AI, et al. Obesity genetics: current state of the problem. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(12):8996. (In Russ.) Киселева А.В., Мешков А.Н., Ершова А.И. и др. Генетика ожирения: современное состояние проблемы. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(12):8996. doi:10.17116/profmed20212412189.
11. Gola D, Erdmann J, Läll K, et al. Population bias in polygenic risk prediction models for coronary artery disease. Circ Genom Precis Med. 2020;13(6):e002932. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002932.
12. Duncan L, Shen H, Gelaye B, et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. Nat Commun. 2019;10(1):3328. doi:10.1038/s41467-019-11112-0.
13. Koch S, Schmidtke J, Krawczak M, et al. Clinical utility of polygenic risk scores: a critical 2023 appraisal. J Commun Genet. 2023;1-17. doi:10.1007/s12687-023-00645-z.
14. Moffatt MF, Phil D, Gut IG, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. NEJM. 2010;363(13):1211-21. doi:10.1056/NEJMoa0906312.
15. Sotnikova EA, Kiseleva AV, Kutsenko VA, et al. Identification of pathogenic variant burden and selection of optimal diagnostic method is a way to improve carrier screening for autosomal recessive diseases. J Pers Med. 2022;12(7):1132. doi:10.3390/jpm12071132.
16. Usoltsev D, Kolosov N, Rotar O, et al. Understanding complex trait susceptibilities and ethnical diversity in a sample of 4,145 russians through analysis of clinical and genetic data. bioRxiv. 2023:2023.03.23.534000. doi:10.1101/2023.03.23.534000.
17. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, et al. Targeted sequencing of 242 clinically important genes in the Russian population from the ivanovo region. Front Genet. 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
18. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Nauchno-organizatsionnyy komitet proekta ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina. 2013;16(6):2534. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):2534.
19. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of bio-samples, principles of collecting and storing information. Cardio-vascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
20. Belsky DW, Moffitt TE, Houts R, et al. Polygenic risk, rapid childhood growth, and the development of obesity: evidence from a 4-decade longitudinal study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166(6):515-21. doi:10.1001/archpediatrics.2012.131.
21. Song M, Zheng Y, Qi L, et al. Giovannucci EL. Longitudinal analysis of genetic susceptibility and BMI throughout adult life. Diabetes. 2018;67(2):248-55. doi:10.2337/db17-1156.
22. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in 700000 individuals of European ancestry. Hum Mol Genet. 2018;27(20):3641-49. doi:10.1093/hmg/ddy271.
23. Xie T, Wang B, Nolte IM, et al. Genetic risk scores for complex disease traits in youth. Circ-Genom Precis Me. 2020;13(4):e002775. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002775.
24. Richardson TG, Sanderson E, Elsworth B, et al. Use of genetic variation to separate the effects of early and later life adiposity on disease risk: mendelian randomisation study. BMJ. 2020;369:m1203. doi:10.1136/bmj.m1203.
25. Seral-Cortes M, Sabroso-Lasa S, De Miguel-Etayo P, et al. Development of a Genetic Risk Score to predict the risk of overweight and obesity in European adolescents from the HELENA study. Sci Rep. 2021;11(1):3067. doi:10.1038/s41598-021-82712-4.
26. Chen X, Liu C, Si S, et al. Genomic risk score provides predictive performance for type 2 diabetes in the UK biobank. Acta Diabetol. 2021;58:467-74. doi:10.1007/s00592-020-01650-1.
27. Van der Auwera GA, O'Connor B. Genomics in the cloud: using Docker, GATK, and WDL in Terra. O'Reilly Media. 2020. ISBN: 9781491975190.
28. Seyednasrollah F, Mäkelä J, Pitkänen N, et al. Prediction of adulthood obesity using genetic and childhood clinical risk factors in the cardiovascular risk in young Finns study.

- Circ Cardiovasc Genet. 2017;10(3):e001554. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001554.
29. Clifton EA, Day FR, Rolfe ED, et al. Associations between body mass index-related genetic variants and adult body composition: the Fenland cohort study. *Int J Obes.* 2017;41(4):613-19. doi:10.1038/ijo.201711.
 30. Wehby GL, Domingue BW, Ullrich F, et al. Genetic predisposition to obesity and medicare expenditures. *J Gerontol: Series A.* 2018;73(1):66-72. doi:10.1093/gerona/glx062.
 31. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell.* 2019;177(3):587-96. doi:10.1016/j.cell.2019.03.028.
 32. Brandkvist M, Bjørngaard JH, Ødegård RA, et al. Separating the genetics of childhood and adult obesity: a validation study of genetic scores for body mass index in adolescence and adulthood in the HUNT Study. *Hum Mol Genet.* 2020; 29(24):3966-73. doi:10.1093/hmg/ddaa256.
 33. Borisevich D, Schnurr TM, Engelbrechtsen L, et al. Non-linear interaction between physical activity and polygenic risk score of body mass index in Danish and Russian populations. *Plos one.* 2021;16(10):e0258748. doi:10.1371/journal.pone.0258748.
 34. Kolchina MA, Skripnikova IA, Meshkov AN, et al. Associations of bone mass and polygenic risk of osteoporosis with indicators of arterial wall condition. *Osteoporosis and bone diseases.* 2022;25(2):21-30. (In Russ.) Колчина М.А., Скрипникова И.А., Мешков А.Н. и др. Ассоциации костной массы и полигенного риска остеопороза с показателями состояния артериальной стенки. *Остеопороз и остеопатии.* 2022;25(2):21-30. doi:10.14341/osteo12951.