

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616-036.12-084

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ОЦЕНКИ ПОЛИГЕННОГО РИСКА

**Драпкина О. М., Лимонова А. С., Гарбузова Е. В., Мешков А. Н.,  
Ершова А. И.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### **Контактная информация:**

Лимонова Алена Сергеевна,  
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,  
Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва,  
Россия, 101990.  
E-mail: limonova-alena@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 24.08.2023  
и принята к печати 12.09.2023.

### **РЕЗЮМЕ**

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) составляют основную долю в структуре смертности во всем мире, при этом многие из них имеют многофакторную этиологию, включающую генетические факторы. В связи с этим в рамках создания индивидуальных стратегий профилактики ХНИЗ представляется перспективным проведение генетического тестирования с оценкой полигенного риска с помощью шкал генетического риска (ШГР). В настоящем обзоре будут рассмотрены ШГР различных ХНИЗ, их особенности и возможности применения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, атеросклероз, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, профилактика, сахарный диабет 2 типа, хронические неинфекционные заболевания, шкала генетического риска.

*Для цитирования:* Драпкина О.М., Лимонова А.С., Гарбузова Е.В., Мешков А.Н., Ершова А.И. Персонализированная профилактика: возможности и ограничения оценки полигенного риска. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(5):14-21. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-14-21. EDN: AWYDDG

# PERSONALIZED PREVENTION: POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF POLYGENIC RISK ASSESSMENT

**Drapkina O. M., Limonova A. S., Garbuzova E. V., Meshkov A. N., Ershova A. I.**

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Corresponding author:**

Limonova Alena S.,  
National Medical Research Center for  
Therapy and Preventive Medicine,  
Petroverigsky Lane, 10, p. 3, Moscow,  
Russia, 101990.  
E-mail: limonova-alena@yandex.ru

Received 24 August 2023; accepted 12  
September 2023.

## ABSTRACT

Noncommunicable diseases (NCDs) are the leading cause of mortality worldwide, with a vast majority of them having a multifactorial etiology, including genetics. That is why implementation of polygenic risk scores (PRS) in clinical practice with the aim of development of individual strategies for NCDs prevention seems promising. In this review we will discuss development and possible implications of PRSs.

**Key words:** atherosclerosis, coronary artery disease, hyperlipidemia, hypertension, noncommunicable diseases, obesity, polygenic risk score, prevention, type 2 diabetes mellitus.

*For citation: Drapkina OM, Limonova AS, Garbuzova EV, Meshkov AN, Ershova AI. Personalized prevention: possibilities and limitations of polygenic risk assessment. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(5):14-21. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-14-21. EDN: AWYDDG*

**Список сокращений:** АГ — артериальная гипертензия, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ШГР — шкала генетического риска, GWAS — genome-wide association study.

В структуре смертности на хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) приходится 74 % от всех случаев смерти в мире, от которых, по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно умирает 41 млн человек [1]. Эти заболевания, основную долю которых составляют сердечно-сосудистые, онкологические, хронические респираторные заболевания и сахарный диабет, имеют мультифакторную этиологию, которая включает генетические, социодемографические, экологические и поведенческие факторы [2]. В настоящее время активно развивается направление по стратификации риска многофакторных ХНИЗ на основе выявления лиц с высоким генетическим риском. Генетический риск доступен для определения с самого рождения и неизменен во времени; его оценка может быть реализована еще до того момента, как проявится эффект факторов внешней среды. Определение генетического риска в молодом возрасте представляется перспективным, поскольку может быть полезным при принятии решений об участии в скрининговых программах, персонализированном выборе профилактических мероприятий (модификации образа жизни или, при наличии доступности и целесообразности, профилактическом медикаментозном лечении) [3].

На сегодняшний день с использованием полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) выявлено множество вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), ассоциированных с развитием различных ХНИЗ. В последние годы получает все более широкое развитие оценка совокупной информации, содержащейся в группе различных ВНП (каждый из которых связан с исследуемым фенотипом, но обладает очень маленьким эффектом) с последующим построением так называемых шкал генетического риска (ШГР) или шкал полигенного риска [4]. Полигенный риск представляет собой суммарный эффект всех ВНП, ассоциированных с развитием фенотипа (в т. ч. ВНП, обладающих протективным эффектом), и может рассматриваться как количественная мера генетической предрасположенности к комплексным заболеваниям.

Существуют два подхода формирования ШГР: «невзвешенный» и «взвешенный». Первый предполагает присвоение пациенту балла по каждому локусу (например, 0, 1, 2 или (-1), 0, 1). Вторым, более точным, подразумевает использование применительно к ВНП индивидуальных коэффициентов, что отражает неравномерный вклад вариантов в сумму итогового риска [5].

За последние годы был разработан целый ряд ШГР, ассоциированных с ХНИЗ и включающих от нескольких ВНП до нескольких миллионов ВНП.

Inoue и соавторы (2018 г.) с помощью выборки из 480 000 человек европейского происхождения из британского биобанка создали ШГР из 1,7 млн ВНП, ассоциированных с ишемической болезнью сердца (ИБС), и продемонстрировали 4-кратное (ОР 4,17, 95 % ДИ 3,97–4,38) увеличение риска для лиц из верхнего квинтиля значений ШГР по сравнению с нижним квинтилем. Использование ШГР имело более высокий с-индекс ( $c = 0,623$ , 95 % ДИ 0,615–0,631) для прогнозирования ИБС по сравнению с любым из шести известных традиционных факторов риска (курение, наличие гипертонической болезни, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистому заболеванию, ГХС). Для мужчин в верхнем квинтиле ШГР с наличием более чем двух факторов риска 10 % кумулятивный риск развития ИБС достигался в возрасте 48 лет [6].

Khera и коллеги (2018 г.) с помощью той же выборки разработали ШГР ИБС на основе 6 630 150 ВНП. Данная ШГР позволила выявить не просто группу повышенного риска развития ИБС (8 % населения имеют генетические варианты, которые увеличивают риск развития ИБС в 3 раза), но и лиц, имеющих риск ИБС, сравнимый с риском ИБС присемейной ГХС (2,3 % населения имеют риск развития ИБС, повышенный в 4 раза, и 0,5 % — в 5 раз), тем самым продемонстрировав, что полигенные заболевания могут иметь риск развития, сравнимый с риском моногенных заболеваний [7].

В ряде стран реализуются каскадные скрининговые программы по выявлению больных семейной гиперхолестеринемией, которые затем подвергаются ранним и интенсивным профилактическим вмешательствам с целью снижения ее риска, но для лиц с высоким полигенным риском указанные программы отсутствуют. При этом исследования демонстрируют эффективность коррекции традиционных факторов риска у лиц с высоким полигенным риском. Так, в одном из первых знаковых исследований по изучению полигенных шкал риска Khera A. V. и соавторы (2016 г.) изучали относительный риск развития ИБС в течение 10-летнего пери-

ода наблюдения у лиц различных категорий полигенного риска и образа жизни [8]. Относительный риск развития коронарных событий был на 91 % выше среди участников высокого генетического риска по сравнению с лицами низкого генетического риска. Было установлено, что здоровый образ жизни ассоциирован со снижением риска развития ИБС во всех категориях полигенного риска, включая высокий. При высоком генетическом риске соблюдение принципов здорового образа жизни было ассоциировано со снижением относительного риска коронарных событий на 46 %. В другой работе Hasbani N. R. и коллеги (2022 г.) распределили участников исследования на группы с низким и высоким полигенным риском (ниже 20-го и выше 80-го перцентиля ШГР соответственно), а также на три категории по степени приверженности принципам здорового образа жизни. Было обнаружено, что приверженность здоровому образу жизни снижает риск ИБС независимо от полигенного риска, но более выражено у лиц с высоким полигенным риском. Среди участников с высоким полигенным риском те, кто соблюдали здоровый образ жизни, имели на 43 % более низкий абсолютный риск и на 20 лет больше возраст развития ИБС по сравнению с теми, кто не соблюдал рекомендации [9].

Кроме ИБС, разрабатываются ШГР и других заболеваний атеросклеротического генеза. Например, Klarin D. и соавторы (2020 г.) разработали ШГР аневризмы брюшного отдела аорты на основе крупного GWAS [10]. ШГР на основе 29 ВВП оказалась ассоциирована с развитием аневризмы брюшного отдела аорты независимо от семейного анамнеза и курения (ОШ 1,24, 95 % ДИ 1,14–1,35). Такие результаты дают основания полагать, что ШГР может представлять собой дополнительный инструмент для повышения эффективности своевременной диагностики данного заболевания.

Применение ШГР может способствовать ранней диагностике периферического атеросклероза. Так, для ШГР на основе 57 частых ВВП, ассоциированных с развитием ИБС, 1 стандартное отклонение ШГР соответствовало увеличению риска каротидного атеросклероза на 9,7 % (95 % ДИ 2,2–17,8) [11]. В исследовании, включавшем 9 582 представителя европейской популяции, ШГР из 45 ВВП была ассоциирована не только с ИБС (каждый дополнительный аллель риска увеличивал вероятность заболевания на 5,5 %,  $p = 4,1 \times 10^{-6}$ ), но и с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях (каждый дополнительный аллель риска увеличивал вероятность заболевания на 2,8 %,  $p = 7,4 \times 10^{-6}$ ) [12].

Проводятся исследования для разработки ШГР нарушений липидного обмена. Поскольку наслед-

ственная гиперлипидемия может иметь как моногенную причину (например, семейная гиперхолестеринемия), так и полигенную, важным является вопрос, насколько уточнение генетической причины гиперлипидемии клинически значимо с точки зрения оценки риска сердечно-сосудистых событий. В исследовании, включавшем 48 741 участника британского биобанка, среди лиц с сопоставимым уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности как моногенная (ОР 1,93; 95 % ДИ 1,34–2,77;  $p < 0,001$ ), так и полигенная ГХС (ОР 1,26; 95 % ДИ 1,03–1,55;  $p = 0,03$ ) были достоверно связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий, по сравнению с ГХС без установленной генетической причины [13]. Изучение генетической причины ГХС имеет значение для улучшения генетической диагностики. Для пациентов с клинически установленным диагнозом семейной гиперхолестеринемии генетическое исследование в 30–70 % не позволяет выявить моногенной этиологии [14], что может быть обусловлено не только ограничениями применяемых методов генетической диагностики, но и наличием полигенной гиперлипидемии. Более того, высокий полигенный риск ГХС дополнительно увеличивает риск развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза у лиц, имеющих моногенную гиперлипидемию [15].

Высокий полигенный риск ГХС может влиять на эффективность гиполипидемической терапии. Так, в исследовании FOURIER было показано, что терапия ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 ассоциирована с лучшей эффективностью в отношении снижения абсолютного и относительного риска сердечно-сосудистых событий при наличии высокого полигенного риска [16].

Хотя ШГР, включающие миллион вариантов, имеют большую предсказательную ценность, чем ШГР на основе десятков ВВП, их внедрение в широкую клиническую практику ограничено. В этом контексте особый интерес представляет одно из недавних исследований, в котором была разработана ШГР полигенной ГХС на основе всего 165 ВВП, ассоциированных с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности, что делает возможным ее применение с использованием целевых панелей для секвенирования нового поколения. Данная ШГР объясняла 19 % вариабельности признака [17].

К настоящему времени разработаны десятки ШГР артериальной гипертензии (АГ) [18]. Так, Giontella A. и соавторы (2020 г.), исследуя 40 тыс. пациентов, разработали ШГР АГ из 858 ВВП.

Результаты демонстрируют, что у пациентов верхнего квартиля систолическое артериальное давление (АД) было выше на 9 мм рт. ст., а риск развития АГ увеличивался в 2,05 раза в сравнении с нижним квартилем. Кроме того, было обнаружено, что данная ШГР АГ связана с общим числом сердечно-сосудистых событий, ИБС, инсультом, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и общей смертностью, причем ассоциации оставались значимыми даже с поправкой на традиционные факторы риска [19].

В исследовании Вага F. и коллег (2021 г.) при оценке риска развития АГ у более чем 200 тыс. пациентов с помощью ШГР, включавшей 1 098 015 ВВП, для 2,5 % пациентов с наиболее высоким значением ШГР было показано, что риск развития АГ возрастал в 2,3 раза, при этом заболевание манифестировало на 10,6 года раньше (в сравнении с участниками, риск которых находился в диапазоне от 20-го до 80-го перцентиля) [20].

В свою очередь Sun X. и соавторы (2022 г.) исследовали предсказательную способность ШГР АГ на основе данных 37-летнего наблюдения 1 201 пациента. Риск в данной работе оценивался с помощью ранее разработанных на полиэтнических выборках ШГР для САД, ДАД и АГ. По результатам исследования для участников европейского происхождения увеличение на 1 стандартное отклонение ШГР для систолического АД, диастолического АД и АГ было показано увеличение риска АГ на 24, 25 и 29 % соответственно. Эти результаты дают основания полагать, что использование ШГР АГ может быть перспективным для определения риска развития АГ [21].

Предсказательная способность ШГР также была продемонстрирована в отношении инсульта. Большинство используемых в настоящее время ШГР инсульта разработаны на основе данных консорциума MEGASTROKE [21]. В ходе исследования с участием 521 612 пациентов выполнен GWAS, по результатам которого выявлены ВВП, ассоциированные как с развитием всех подтипов инсульта, так и каждого в отдельности [22]. Одна из первых разработанных на основе вышеупомянутого исследования ШГР изучена Rutten-Jacobs L. C. и коллегами (2018 г.) на 306 473 пациентах. В этой работе авторы продемонстрировали, что у пациентов, входящих в верхний терциль ШГР, риск развития инсульта любого подтипа увеличивался на 35 % (95 % ДИ 1,21–1,50), причем риск не зависел от образа жизни [23].

Marston N. A. и соавторы (2021 г.) исследовали ШГР инсульта из 32 ВВП на основе данных участников пяти рандомизированных клинических ис-

следований, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (51 288 человек): пациенты, имеющие значения ШГР, соответствующие верхнему терцилю, имели на 27 % больший риск развития инсульта, чем лица с нижним терцилем ШГР (95 % ДИ 1,04–1,53) [24].

Применение ШГР также может быть весьма перспективным в отношении сахарного диабета 2 типа (СД2) — сложного многофакторного социально значимого заболевания с множественными осложнениями макро- и микрососудистого генеза. Все возрастающее число пациентов с СД2 не может не наталкивать на мысль об ограниченности существующих стратегий профилактики заболевания и подчеркивает насущную необходимость поиска дополнительных методов раннего выявления лиц с высоким риском развития СД2.

Одна из самых больших ШГР СД2 по количеству ВВП (6 917 436) исследовалась в работе Khera A. V. и коллег (2018 г.). Авторы изучали предсказательную способность на основе выборки из 288 278 человек. В исследовании на основе данной ШГР СД2 продемонстрировано, что 3,5 % популяции имели повышенный в 3 и более раза риск развития СД2, а 1 % — в 3,3 и более раза [25]. На основе этой же ШГР проводили свое исследование Yun J. S. и соавторы (2022 г.), в котором было доказано, что у лиц с очень высоким генетическим риском развития СД2 риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше на 35 % в сравнении с пациентами с низким риском по ШГР [26]. В работе Ge T. и коллег (2022 г.) разработана и валидирована межпопуляционная ШГР СД2, включающая 1 259 754 ВВП. В ходе исследования было продемонстрировано, что у участников европейского происхождения, значение ШГР которых соответствовало верхним 2 %, риск СД2 увеличивался в 4,21 раза (95 % ДИ 3,66–4,84) [27].

Кроме того, было показано, что на основе ШГР для СД2 можно предсказать ответ на гипогликемическую терапию. Так, в работе Li J. H. и соавторов (2021 г.) было продемонстрировано, что на каждое увеличение риска по ШГР СД2 на одно стандартное отклонение у пациентов на фоне приема препаратов сульфонил мочевины отмечалось снижение концентрации гликированного гемоглобина на 0,06 % ( $p = 0,02$ ). При этом у пациентов верхнего дециля по ШГР СД2 отмечалось на  $0,27 \pm 0,12$  % более выраженное снижение концентрации гликированного гемоглобина в сравнении с нижним децилем [28]. В то же время, при исследовании роли ШГР в прогнозировании ответа на терапию метформином, данных за наличие ассоциаций не получено [28].

Проблема избыточного веса и ожирения в настоящее время занимает не последнее место в здравоохранении как состояние, ассоциированное с повышенным риском развития СД2, ССЗ, неалкогольной жировой болезни печени, остеоартрита, а также некоторых видов злокачественных новообразований [29]. В этой связи заблаговременная профилактика ожирения у лиц с высоким генетическим риском может быть весомым дополнением к имеющимся способам контроля и предотвращения заболевания.

Наибольшее число ВНП было включено в ШГР ожирения в работе Khera A. V. и коллег (2019 г.): авторы использовали 2 100 302 ВНП, связь которых с ИМТ была показана в GWAS. В исследование вошли 306 135 пациентов — от новорожденных до 69 лет. Было показано, что среди участников средних лет (средний возраст 57 лет) разница веса между верхним и нижним децилями составила 13 кг ( $p < 0,0001$ ), при этом среди 10 % пациентов с наивысшим риском по ШГР 43 % имели ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> против 9,5 % из 10 % участников с наиболее низким риском. Кроме того, в верхнем дециле число участников с морбидным ожирением было значительно больше, чем в нижнем (5,6 % против 0,2 % соответственно), что соответствует 25-кратному повышению риска ( $p < 0,0001$ ) [30].

В исследовании Dashti H. S. и соавторов (2022 г.), включавшем 33 511 участников (из них у 17 040 проанализирована информация об образе жизни), изучалась взаимосвязь ШГР из 97 ВНП с факторами риска ожирения, связанными с образом жизни, а также с ИМТ и клиническими фенотипами пациентов. На каждое стандартное отклонение в ШГР значение ИМТ увеличивалось на 0,83 кг/м<sup>2</sup>. При этом ведение здорового образа жизни приводило к снижению ИМТ как в верхнем дециле ШГР (на 3,18 кг/м<sup>2</sup>), так и в нижнем (на 1,55 кг/м<sup>2</sup>) [31].

Несмотря на прогресс в оценке полигенного риска комплексных заболеваний, дальнейшее изучение полигенного риска и использование ШГР в клинической практике имеет ряд ограничений. Прежде всего, для создания ШГР необходим достаточный объем выборки, иначе ее использование может приводить к ложноотрицательным результатам [32]. Другим важным ограничением при разработке ШГР является невозможность оценки с помощью GWAS взаимодействия генов (в том числе доминантность и эпистаз), эффектов редких вариантов и хромосомных aberrаций, а также влияния эпигенетических механизмов и окружающей среды [33]. Кроме того, учитывая полигенную этиологию большинства ХНИЗ, точность ШГР во многом зависит от количества входящих в нее ВНП. Стоит

отметить, что для отдельных параметров (например, коэффициент детерминации), необходимых при разработке, оптимальное значение заранее неизвестно [34]. Также одной из сложностей является ограниченность применения ШГР, разработанных на одной, например, европейской популяции, для определения риска в других этнических группах [35]. Кроме того, отсутствие стандартизации ШГР и консенсуса по оптимальному способу их составления не позволяет напрямую сравнивать результаты опубликованных исследований или как-либо образом комбинировать их [36]. Именно этот факт послужил поводом для появления в 2021 г. стандартов по разработке ШГР [37].

Таким образом, ШГР дают возможность оценить траекторию риска развития заболеваний в течение всей жизни и открывают широкие возможности для улучшения классификации риска, диагностики и лечения различных заболеваний, что позволяет рассматривать ШГР как перспективный инструмент для персонализированной профилактики.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Noncommunicable diseases. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality> (22 August 2023).
2. Kopylova OV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2647. In Russian [Копылова О.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть 1: прекоцепционный, пренатальный и грудной периоды. *КВТиП*. 2020;19(6):2647].
3. Lewis C, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med*. 2020;12(1):44. DOI:10.1186/s13073-020-00742-5.
4. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15(9):2759–2772.
4. Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. Genes and Diet in the Prevention of Chronic Diseases in Future Generations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7).
5. Meshkov AN, Shcherbakova NV. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development

of coronary heart disease: modern state of the problem. *Consilium Medicum*. 2016;18:22–26. In Russian [Мешков А.Н., Щербакова Н.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2016;18:22–26].

6. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, et al. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1883–1893.

7. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219–1224.

8. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2349–2358.

9. Hasbani NR, Ligthart S, Brown MR, et al. American Heart Association's Life's Simple 7: Lifestyle Recommendations, Polygenic Risk, and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2022;145(11):808–818.

10. Klarin D, Damrauer SM, Tsao PS, et al. Genetic Architecture of Abdominal Aortic Aneurysm in the Million Veteran Program. *Circulation*. 2020;142(17):1633–1646.

11. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic Risk Score Identifies Subgroup With Higher Burden of Atherosclerosis and Greater Relative Benefit From Statin Therapy in the Primary Prevention Setting. *Circulation*. 2017;135(22):2091–2101.

12. den Hoed M, Strawbridge RJ, Almgren P, et al. GWAS-identified loci for coronary heart disease are associated with intima-media thickness and plaque presence at the carotid artery bulb. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):304–310.

13. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2020;5(4):390–399.

14. Futema M, Taylor-Beadling A, Williams M, et al. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present, and future. *J Lipid Res*. 2021;62:100139.

15. Trinder M, Paquette M, Cermakova L, et al. Polygenic Contribution to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cardiovascular Risk in Monogenic Familial Hypercholesterolemia. *Circ Genomic Precis Med*. 2020;13(5):515–523.

16. Marston NA, Kamanu FK, Nordio F, et al. Predicting Benefit From Evolocumab Therapy in Patients With Atherosclerotic Disease Using a Genetic Risk Score: Results From the FOURIER Trial. *Circulation*. 2020;141(8):616–623.

17. Vanhoye X, Bardel C, Rimbart A, et al. A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing

outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia. *Transl Res*. 2023;255:119–127.

18. Limonova AS, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Assessment of polygenic risk of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022;21(12):3464. In Russian [Лимонова А.С., Ершова А.И., Киселева А.В. и др. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3464].

19. 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.

20. Vaura F, Kauko A, Suvila K, et al. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2021:1119–27.

21. 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).

22. Malik R, Chauhan G, Traylor M, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*. 2018;50(4):524–537.

23. Rutten-Jacobs LC, Larsson SC, Malik R, et al. Genetic risk, incident stroke, and the benefits of adhering to a healthy lifestyle: cohort study of 306 473 UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4168.

24. Marston NA, Patel PN, Kamanu FK, et al. Clinical Application of a Novel Genetic Risk Score for Ischemic Stroke in Patients With Cardiometabolic Disease. *Circulation*. 2021;143(5):470–478.

25. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219–1224.

26. Yun JS, Jung SH, Shivakumar M, et al. Polygenic risk for type 2 diabetes, lifestyle, metabolic health, and cardiovascular disease: a prospective UK Biobank study. *Cardiovasc Diabetol* 21, 131 (2022).

27. Ge T, Irvin MR, Patki A, et al. Development and validation of a trans-ancestry polygenic risk score for type 2 diabetes in diverse populations. *Genome Med* 14, 70 (2022).

28. Li JH, Szczerbinski L, Dawed AY, et al. A polygenic score for type 2 diabetes risk is associated with both the acute and sustained response to sulfonylureas. *Diabetes*. 2021;70:293–300.

29. Finer N. Medical consequences of obesity. *Medicine*. 2015;43(2):88–93.

30. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019 Apr 18;177(3):587–596.e9.

31. Dashti HS, Miranda N, Cade BE, et al. Interaction of obesity polygenic score with lifestyle risk factors in an electronic health record biobank. *BMC Med* 20, 5 (2022).
32. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003348.
33. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747.
34. Igo RP, Kinzy TG, Cooke Bailey JN. Genetic Risk Scores. *CurrProtoc Hum Genet.* 2019;104(1):e95.
35. 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.
36. Dron JS, Hegele RA. The evolution of genetic-based risk scores for lipids and cardiovascular disease. *CurrOpinLipidol.* 2019;30(2):71–81.
37. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature.* 2021;591(7849):211–219.
- Garbuzova Elizaveta V., laboratory assistant of the clinomic laboratory, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine;
- Meshkov Alexey N., Ph.D., head of the institute of personalized therapy and prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine;
- Ershova Alexandra I., Ph.D., head of the clinomic laboratory, deputy director for fundamental science, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

#### **Информация об авторах:**

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России;

Лимонова Алена Сергеевна, научный сотрудник лаборатории клиномики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России;

Гарбузова Елизавета Владимировна, лаборант-исследователь лаборатории клиномики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России;

Мешков Алексей Николаевич, д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России;

Ершова Александра Игоревна, д.м.н., заместитель директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиномики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

#### **Author information:**

Drapkina Oksana M., Ph.D., prof., full member of RAS, head of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine;

Limonova Alena S., research fellow of the clinomic laboratory, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine;