

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИГЕННЫХ ШКАЛ РИСКА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

Кравченко М. А.¹ Леушин А. Д.²

¹ Университет ИТМО

mariakr55@mail.ru

² НИУ ВШЭ, ООО “Генотек”

a.leushin@genotek.ru

Научный руководитель – Харитонов Д. Э.¹

¹ ООО “Генотек”

d.kharitonov@genotek.ru

Введение

Одной из глобальных медико-социальных проблем и причиной преждевременной смертности являются расстройства, связанные с употреблением алкоголя (alcohol use disorder, AUD). Развитие AUD обусловлено не только влиянием средовых факторов, но и генетической предрасположенностью. Современные полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) позволили выявить множество однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с потреблением алкоголя. Однако отдельные варианты часто вносят лишь незначительный вклад в риск, что обуславливает необходимость применения интегративных подходов [1]. Полигенные шкалы риска (Polygenic risk scores, PRS) являются мощным инструментом для интеграции эффектов множества генетических вариантов [2, 3, 4].

Целью данной работы являлась разработка прогностических моделей для оценки индивидуального риска развития алкогольной зависимости.

Основная часть

Исследуемая когорта состояла из 152 006 человек из базы данных медико-генетической компании Genotek. Фенотипы, связанные с употреблением алкоголя, оценивались с использованием стандартизированного опросника - AUDIT. В анализ были включены только совершеннолетние лица восточнославянского происхождения, полностью заполнившие все пункты анкеты. На основании клинических рекомендаций участники с баллами AUDIT > 14 были отнесены к группе с алкогольной зависимостью, остальные - к контрольной группе.

Для исследования генетических ассоциаций проводился GWAS с использованием программного обеспечения PLINK v2.0, где балл AUDIT был зависимой переменной, а возраст, пол, индекс массы тела и первые 20 главных компонент - ковариатами. В результате был выявлен статистически значимый вариант rs1229984 в гене ADH1B, ассоциированном с потреблением алкоголя. Ген ADH1B кодирует изофермент алкогольдегидрогеназы, участвующий в окислении этанола до ацетальдегида. Кроме того, было обнаружено 19 SNP, для которых уровень значимости был меньше 10^{-6} . Анализ был проведен для валидации использованной когорты и воспроизводит результаты, полученные ранее и опубликованные в статье Trofimov et al., 2025 [5].

На следующем этапе, используя три различных PRS (PGS002152, PGS000204, PGS001394) из базы данных PGS Catalog, были построены три модели логистической регрессии. В качестве предикторов были взяты PRS, возраст и пол. Эффективность моделей оценивалась на основе расчета площади под кривой (AUC), отношения шансов (OR) и коэффициента детерминации Nagelkerke R². Сравнение трех моделей показало, что модель, включающая PGS000204, превосходила остальные, а пол оказывал наибольшее влияние на объясненную дисперсию.

Выводы

Результаты исследования подтверждают возможность использования PRS для прогнозирования развития расстройств, связанных с употреблением алкоголя. Найденный в ходе GWAS значимый вариант в гене ADH1B оказался ассоциирован с метаболизмом алкоголя, что согласуется с данными предыдущих исследований [5].

В дальнейшем планируется разработка объединенных прогностических моделей, а также включение дополнительных как генетических, так и внешних факторов. Это позволит получить более точную оценку индивидуального риска и станет основой для разработки индивидуальных стратегий профилактики и терапии.

Литература

1. Choi S. W., Mak T. S., O'Reilly P. F. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses // *Nature Protocols*. 2020. Vol. 15, no. 9. P. 2759–2772. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
2. Barr P. B., Ksinan A., Su J., et al. Using polygenic scores for identifying individuals at increased risk of substance use disorders in clinical and population samples // *Translational Psychiatry*. 2020. Vol. 10, no. 1. P. 196. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00865-8>
3. Privé F., Aschard H., Carmi S., et al. Portability of 245 polygenic scores when derived from the UK Biobank and applied to 9 ancestry groups from the same cohort // *American Journal of Human Genetics*. 2022. Vol. 109, no. 1. P. 12–23. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.11.008>
4. Tanigawa Y., Qian J., Venkataraman G., et al. Significant sparse polygenic risk scores across 813 traits in UK Biobank // *PLoS Genetics*. 2022. Vol. 18, no. 3. P. e1010105. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010105>
5. Trofimov M., Kudriavskii V., Shaheen L., et al. Genetic analysis of alcohol use disorder: GWAS of alcohol use disorders identification test (AUDIT) and polygenic risk scores in an east slavic population // *Drug and Alcohol Dependence*. 2025. Vol. 273. P. 112713. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2025.112713>