

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «НОВОСИБИРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ» (НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ, НГУ)

На правах рукописи

ЕЛГАЕВА ЕЛИЗАВЕТА ЕВГЕНЬЕВНА

**Исследование причинно-следственных связей дорсалгии и
ассоциированных с ней признаков**

1.5.7. Генетика (биологические науки)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических
наук

Научный руководитель:

к. б. н. Я. А. Цепилов

НОВОСИБИРСК – 2025

Оглавление

Введение	4
Актуальность темы исследования.....	4
Степень разработанности темы исследования	5
Цели и задачи.....	6
Научная новизна	6
Теоретическая и практическая значимость	7
Методология и методы исследования.....	9
Положения, выносимые на защиту	10
Степень достоверности результатов	10
Апробация результатов	10
Структура и объем работы	11
Личный вклад автора.....	11
Публикации по теме работы.....	12
Обзор литературы	13
1. Боль в спине	13
1.1. Эпидемиология	13
1.2. Классификация.....	15
1.3. Этиология.....	16
1.4. Физиологические механизмы	18
1.5. Генетика боли в спине	22
2. Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS).....	24
2.1. Идея метода и основные этапы анализа.....	25
2.2. Анализ результатов GWAS	27
2.3. Примеры GWAS боли в спине	28
3. Менделевская рандомизация.....	31
3.1. Идея подхода и основные определения	31
3.2. Методы Менделевской рандомизации.....	33
3.3. Искажения результатов Менделевской рандомизации, их причины и способы борьбы с ними	37
3.4. Менделевская рандомизация для оценки потенциала перепрофилирования лекарственных средств	41
4. Аналитическое заключение.....	42

Материалы и методы	43
Материалы	43
Данные по дорсалгии и ассоциированным с ней признакам	43
Данные для анализа потенциала перепрофилирования лекарственных средств	47
Методы	48
Анализ генетических корреляций	48
Анализ причинно-следственных связей с помощью Менделевской рандомизации	
.....	49
Оценка потенциала перепрофилирования лекарственных средств	54
Результаты	58
Разработка протокола исследования причинно-следственных связей методами	
Менделевской рандомизации	58
Генетические корреляции и наследуемость	63
Факторы риска дорсалгии	64
Признаки, являющиеся следствием дорсалгии и/или меняющиеся из-за нее	73
Сопоставление результатов анализа генетических корреляций и МР	83
Оценка потенциала перепрофилирования лекарств против факторов риска боли в спине	
для лечения дорсалгии	85
Обсуждение	87
Выводы	96
Заключение	97
Список сокращений	98
Список терминов	100
Список использованной литературы	101
Приложение	116

Введение

Актуальность темы исследования

Боли в позвоночнике в течение жизни встречаются с частотой 54 – 80% [1] у людей по всему миру. В клинической практике это состояние наиболее часто определяется как «дорсалгия» (от лат. *dorsum* – спина и греч. *algos* – боль) и соответствует медицинскому коду М54 (МКБ-10). Этот диагноз объединяет боли в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника. Наиболее распространенной среди этих болей является боль в спине, а точнее – в пояснице [1–3]. С 1990 года она возглавляет список причин нетрудоспособности в мире и, согласно прогнозам, число страдающих этим недугом в будущем будет только расти [4]. В этой связи изучение механизмов развития боли в спине и разработка новых эффективных способов ее лечения представляются важной исследовательской задачей.

В современной научной парадигме, возникновение боли объясняется биопсихосоциальной моделью [5,6], согласно которой, боль является результатом взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов. Среди биологических причин боли центральное место отводится наследственности. Известно, что боль в спине – это сложный полигенный признак, контролируемый как генетическими, так и средовыми факторами. При этом вклад генетики в изменчивость признака оценивается как значительный – наследуемость этого признака достигает 68% по данным близнецовых исследований [7–10]. На данный момент известно несколько десятков генов, ассоциированных с болью в спине, и подавляющее большинство из них связано с работой нервной системы. Тем не менее, имеющейся информации о генетике боли в спине недостаточно, чтобы понять механизм ее развития. В последнее время большое внимание уделяется анализу сопутствующих патологий и признаков, влияющих на риск возникновения и течение изучаемой болезни. Для боли в спине этот аспект недостаточно изучен.

Обычно выделяют два уровня связи признаков: генетический – плеiotропные эффекты генома на оба признака, и фенотипический – причинно-следственная связь (прямая и обратная) или наведенная ассоциация из-за связи обоих признаков с неким скрытым фактором. Для воздействия на боль в спине важно выявить как генетические, так и фенотипические факторы риска, которые повышают вероятность ее возникновения и/или усугубляют течение. Особое значение при этом имеют управляемые факторы риска, влияя на которые, можно добиться снижения риска боли в спине и/или облегчить ее. Интерес представляют также признаки, для которых боль в спине является их фактором риска.

К известным факторам риска боли в спине относят наследственность [7,11], женский пол, старший возраст [12,13] и дегенерацию межпозвонковых дисков [14]. Природа наблюдаемых ассоциаций и корреляций боли в спине с другими признаками до конца не ясна.

Для изучения связи признаков на уровне генотипов, существует широко применяемый в количественной генетике метод анализа генетических корреляций. Он позволяет оценить, насколько перекрываются генетические компоненты двух признаков. Для исследования причинно-следственных связей между фенотипами используют метод Менделевской рандомизации (MR), который позволяет определить, является ли один признак причиной другого. Этот подход использует информацию об ассоциации генетических вариантов (обычно представленных однонуклеотидным полиморфизмом – SNP) с парой признаков для оценки причинного эффекта одного фенотипа на другой и поиска факторов риска. Это отличает этот метод от корреляционного анализа, так как дает информацию о причинно-следственном направлении эффекта, то есть позволяет разделить причины боли в спине и ее следствия. Оба этих метода – анализ генетических корреляций и MR – являются неотъемлемыми этапами анализа генетической архитектуры сложных признаков в современной количественной генетике. Благодаря MR можно выявить факторы риска сложных признаков и качественно улучшить модели, оценивающие риск их развития, включив их в список предикторов наряду с полигенным фоном.

Определение факторов, непосредственно влияющих на боль в спине, открывает перспективы репрофилирования лекарственных средств, то есть использования для лечения боли в спине уже существующих препаратов, исходно предназначенных для других целей. При таком подходе безопасность препарата уже изучена, цены сбалансированы, и препарат уже есть на прилавках [15]. На данный момент известно несколько удачных примеров репрофилирования лекарств для анальгезии и профилактики боли, например: антидепрессантов amitriptyline [16] и duloxetine для боли в спине [17], противоэпилептических средств gabapentin и pregabalin для радикулопатии [18] и т. д.

В 2019 году сразу несколько научных групп [19,20] предложили использовать MR для оценки эффективности репрофилирования лекарственных средств и показали состоятельность такого подхода. Таким образом, MR является многофункциональным инструментом анализа, который может быть применен не только для исследования факторов риска боли в спине, но и для поиска потенциального лекарства против нее.

Степень разработанности темы исследования

На момент начала работы над текущим исследованием в 2019 году информация об ассоциации боли в спине с различными признаками была накоплена в многочисленных наблюдательных исследованиях [1]. Для всех включенных в анализ признаков была показана связь с болью в спине: для уровня образования, курения и потребления алкоголя [21], для тревожности, депрессии и психологических особенностей личности [22], для расстройств сна [23], уровня физической активности, гипертонии и дислипидемии [24], а также для диабета второго типа и

ожирения. О механизмах этой связи было известно немного. Для некоторых признаков была описана генетическая связь с болью в спине: найдены положительные генетические корреляции с депрессией, уровнем тревожности и чертами личности, курением, бессонницей и ожирением, показана отрицательная генетическая корреляция с уровнем образования [25]. Некоторые попытки изучения причинно-следственной связи между болью в спине и отдельными признаками проводились в рамках лонгитюдных исследований, которые позволяют установить, какое из двух состояний развивается раньше. Так, например, было обнаружено, что большое депрессивное расстройство почти втрое увеличивает вероятность развития хронической боли в спине в последующие два года [1]. В группе женщин с хронической или острой болью в пояснице было показано повышение риска сахарного диабета в будущем [26], а в выборке мужчин с диабетом второго типа описано увеличение риска развития хронической боли в пояснице [27]. Однако, результаты лонгитюдных исследований, в отличие от МР, не позволяют сделать надежные выводы о наличии причинного влияния одного признака на другой. По состоянию на осень 2019 года, в базе данных PubMed нами не было обнаружено ни одной работы, в которой методы МР применялись бы для изучения дорсалгии или схожего фенотипа.

Цели и задачи

Целью данной работы является выявление генетических и причинно-следственных связей на уровне фенотипа между дорсалгией и ассоциированными с ней признаками.

Для достижения поставленной цели нами были определены следующие задачи:

- 1) разработать протокол исследования связей между признаками, учитывающий их генетическую общность и причинно-следственную связь, обусловленную фенотипами;
- 2) оценить генетические корреляции между дорсалгией и другими сложными признаками человека, ассоциированными с ней;
- 3) определить, какие из ассоциированных с дорсалгией признаков, связаны с ней на уровне фенотипов и являются ее факторами риска;
- 4) выявить, какие из ассоциированных с дорсалгией признаков, связаны с ней на уровне фенотипов и являются ее следствием или усугубляются из-за нее;
- 5) оценить с помощью Менделевской рандомизации потенциал использования лекарств, действующих на факторы риска дорсалгии, для ее профилактики и терапии.

Научная новизна

В рамках данного исследования методы МР были впервые применены для изучения причинно-следственных связей между фенотипами дорсалгии и ассоциированных с ней признаков, каждый из которых имеет наследственную причину. Разработанный нами протокол исследования, сочетающий анализ генетических корреляций, три метода МР, проверку их результатов на

устойчивость к различным искажениям и оценку ожидаемого эффекта при заданном пороге статистической значимости и мощности анализа, не имеет аналогов.

Применив данный протокол, мы первыми показали положительную генетическую связь дорсалгии с повышенным диастолическим давлением, более частым употреблением алкоголя и диабетом второго типа. Нам впервые в мире удалось получить генетически обоснованные подтверждения причинного эффекта меньшего количества лет обучения, повышенного артериального давления, более частого употребления алкоголя, курения, большого депрессивного расстройства и повышенного индексы массы тела на дорсалгию. Мы также первыми получили доказательства ее положительной обратной связи с нейротизмом и дорсалгией, а также причинного влияния дорсалгии на диабет второго типа. Впервые нами были получены количественные оценки наблюдаемых эффектов, позволяющие прогнозирование динамики состояния здоровья пациентов.

Наконец, наша исследовательская группа была первой, кто применил МР для оценки потенциала перепрофилирования известных лекарственных средств для профилактики и лечения дорсалгии.

Теоретическая и практическая значимость

Мы разработали уникальный протокол для проведения анализа генетических и причинно-следственных связей на уровне фенотипа в паре признаков, охватывающий все этапы исследования от оценки генетических корреляций и ожидаемого эффекта МР при заданном уровне статистической мощности и пороге значимости, до проверки результатов на устойчивость к возможным искажениям. Предложенный нами протокол соответствует международным стандартам проведения МР [28] и выгодно отличается от существующих подходов, поскольку оптимально комбинирует методы МР, обходя большинство причин смещенных оценок.

Выявленные нами генетические и причинно-следственные связи, обусловленные фенотипами, расширяют наше понимание о механизмах развития боли в спине, как сложного признака. Обнаружив умеренные генетические корреляции между дорсалгией и 13 другими признаками, мы показали для них наличие общих наследственных факторов. Для девяти из них дополнительно была описана причинно-следственная связь с дорсалгией на уровне фенотипов, и еще один признак выступает фактором риска дорсалгии, не имея с ней связи на уровне генотипа. Для остальных признаков мы не обнаружили ни генетических, ни причинно-следственных связей на уровне фенотипов. Результаты нашей работы имеют практическую значимость, поскольку полученные сведения в будущем могут быть полезны для прогнозирования рисков развития дорсалгии и тех или иных проблем со здоровьем, возникающих на ее фоне. Включение в прогностические модели дорсалгии признаков, имеющих с ней генетическую или причинно-

следственную связь на уровне фенотипов, может повысить точность предсказания риска боли в спине.

Стоит отметить, что у метода МР есть ограничения. Нужно с осторожностью интерпретировать величину оценки в МР, поскольку этот подход позволяет оценивать только эффекты отдельных факторов риска, а не результат их совместного действия. Также эффект в МР – это величина, отражающая усредненное по популяции влияние одного признака на другой. По этим причинам размер эффекта в МР может быть смещен в контексте его применения для оценки индивидуальных рисков пациента. Несмотря на эти ограничения, на данный момент не существует другого более точного метода для оценки причинного эффекта.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что люди с более высоким ИМТ характеризуются повышенным риском развития боли в спине из-за причинного влияния ожирения на дорсалгию на уровне фенотипов. Сходным образом действуют на нее повышенное систолическое и диастолическое давление. И хотя амплитуда эффекта невелика, наличие этой причинно-следственной связи интересно само по себе, потому что может указывать на то, что антигипертензивные препараты могут влиять и на боль в спине через ее фактор риска. Однако наши результаты эту гипотезу не подтверждают. Тем не менее, номинальная значимость эффектов на боль в спине для бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, исходно действующих на систолическое давление, и данные наблюдательных исследований, показывают, что продолжение исследований в этом направлении имеет смысл. Отслеживание побочных эффектов этих лекарств на дорсалгию среди пациентов, принимающих их в рамках РКИ, поможет прояснить ситуацию и принять решение о целесообразности перепрофилирования антигипертензивных препаратов для профилактики и лечения дорсалгии.

Мы также показали, что образ жизни может значимо влиять на развитие боли в спине на популяционном уровне. В частности, это приводит к тому, что при сравнении групп индивидов, отличающихся по средней продолжительности сна в сутки, мы наблюдаем меньший риск появления дорсалгии в течение жизни у тех, кто спит дольше. А курящие индивиды имеют большую вероятность развития дорсалгии в течение жизни, чем некурящие. Кроме того, группы лиц, чаще употребляющие алкоголь, отличаются повышенным риском дорсалгии в сравнении с теми, кто делает это реже или не пьет алкоголь вовсе.

Нами было обнаружено, что в популяции индивиды с более высоким уровнем нейротизма имеют больший риск развития боли в спине в течение жизни из-за наличия положительной обратной связи между нейротизмом и дорсалгией. Это указывает на потенциальную значимость проведения терапии по контролю и снижению уровня нейротизма для профилактики и лечения дорсалгии. Примечательно, что такой характер взаимосвязи с дорсалгией был показан нами и для депрессии, проведение терапии против которой уже вошло в клиническую практику по лечению

пациентов с болью в спине. Эффективность этого подхода была показана даже в тех случаях, когда у пациентов нет депрессии [29].

Обнаруженный нами эффект дорсалгии на сахарный диабет второго типа также может представлять ценность для научного и медицинского сообщества. В частности, дальнейшее изучение физиологических основ этой причинно-следственной связи расширит понимание механизмов развития диабета второго типа. В перспективе это, возможно, повлияет на подход к ведению пациентов с дорсалгией. Например, для них может быть рекомендовано более частое проведение анализа крови на уровень глюкозы для отслеживания динамики и некоторые профилактические действия, вроде прохождения когнитивно-поведенческой терапии для снижения уровня стресса, повышения уровня физической активности и контроля за питанием.

Важно понимать, что все полученные нами сведения требуют подтверждения на данных независимых выборок и нуждаются в последующем систематическом анализе. При подтверждении этих результатов, специалистами из области медицины может быть принято решение о проведении дополнительных исследований с целью оценки эффективности описанных выше действий для профилактики и лечения боли в спине и диабета второго типа. И, хотя наши результаты не являются прямым показанием к изменению медицинских рекомендаций, выявленные связи создают задел для дальнейшей работы в этой области.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на данных полногеномного анализа ассоциаций (genome-wide association study, GWAS), находящихся в открытом доступе. Поиск этих данных проводился по таким ресурсам, как: GWAS Catalog [30], OpenGWAS [31], PubMed, каталог UK Biobank – Neale lab [32] и сайты отдельных консорциумов. Контроль качества, предобработка и унификация данных проводилась с помощью инструментов платформы GWAS-MAP [33], после чего они были загружены в одноименную базу данных. Для подготовки данных к анализу наследуемости и генетических корреляций применялся R пакет GenomicSEM [34], сами оценки были получены методом LD Score регрессии [35]. Для проведения анализов MR использовалось программное обеспечение PLINK [36,37], R пакеты TwoSampleMR, cause и MRPRESSO с реализованными в них методами MR IVW [38], CAUSE [39] и MR-PRESSO [40], соответственно. Для расчета порога статистической значимости с учетом поправки на множественное тестирование проводился анализ главных компонент матрицы генетических корреляций с помощью R пакета factoextra. Оценка степени искажения результатов MR вследствие перекрытия выборок проводилась с использованием специализированного веб-интерфейса. Для определения генов-мишеней статинов и их геномных координат проводилась работа с базами данных DrugBank [41], GeneCards и GeneHancer [42]. Вся обработка и анализ данных проводились на языках программирования R и bash.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный протокол исследования, включающий методы Менделевской рандомизации и анализа генетических корреляций, позволяет выявлять генетическую и причинно-следственную связь, обусловленную фенотипами, для пары признаков.

2. Наличие дорсалгии (боли в позвоночнике) у человека положительно генетически коррелирует с такими сложными признаками, как повышенное диастолическое давление, более частое употребление алкоголя и сахарный диабет второго типа; первые являются факторами риска дорсалгии, а сахарный диабет второго типа – ее следствием или усугубляется ею.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов анализа МР обеспечивается особенностями разработанного нами протокола, требующего сходимости оценок, полученных разными методами МР, и предполагающего проверку результатов на устойчивость к различным искажениям, применением поправок на множественное тестирование, а также большими размерами выборок, использовавшихся для проведения GWAS. Полученные нами данные хорошо согласуются со сведениями из наблюдательных и лонгитюдных исследований на независимых выборках. Более того, отмечается высокий уровень соответствия между нашими оценками генетических корреляций и эффектов МР и результатами других исследований боли в спине и сходных с ней фенотипов.

Апробация результатов

Часть результатов данного исследования вошли в отчеты по гранту Российского Научного Фонда № 22-15-20037 «Генетический контроль дегенерации поясничных межпозвонковых дисков». Работа была представлена лично автором на трех международных научных конференциях в виде двух устных и одного стендового доклада. Другой член исследовательской группы также представлял ее на международной научной конференции в формате стендового доклада:

1) **Elgaeva EE**, Suri P, Williams FMK, Freidin MB, Verzun DA, Tsepilov YA. Testing the potential of antihypertensive drugs for spinal pain treatment. BGRS/SB-2024: 14th International Multiconference “Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology.” Novosibirsk, Russia. 2024. doi: 10.18699/bgrs2024-4.3-07.

2) Suri P, **Elgaeva EE**, Williams FMK, Freidin MB, Aulchenko YS, Tsepilov YA. Repurposing antihypertensive and statin medications for spinal pain: a Mendelian randomization study. 18th International Forum for Back and Neck Pain Research in Primary Care. Groningen, the Netherlands. 2023

3) **Elgaeva EE**, Williams FMK, Zaytseva OO, Freidin MB, Aulchenko YS, Tsepilov YA, Suri P. Bidirectional Mendelian randomization analysis of back pain and 22 associated factors. European Human Genetics Conference, Hybrid Conference. Glasgow, Scotland, UK. 2023.

4) **Elgaeva EE**, Williams FMK, Freidin MB, Zaytseva OO, Aulchenko YS, Tsepilov YA, Suri P. Bidirectional Mendelian randomization study reveals causal effects of psychosocial factors on chronic back pain and vice versa. BGRS/SB-2022: 13th International Multiconference “Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology.” Novosibirsk, Russia. 2022. doi: 10.18699/BGRS/SB-2022-261.

Работа была удостоена престижной премии Международного сообщества по изучению поясничного отдела позвоночника в области клинической науки (International Society for the Study of the Lumbar Spine (ISSLS) Prize in Clinical Science 2020).

Структура и объем работы

Данная работа имеет стандартную структуру и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы, заключение, список сокращений, список терминов, список литературы и приложение. Общий объем работы составляет 117 страниц. В рукописи приведено 3 рисунка, 5 таблиц, ссылки на 221 источника и 16 таблиц приложения.

Личный вклад автора

Разработка протокола изучения причинно-следственных связей с использованием методов MR в рамках решения первой задачи проводилась автором диссертации совместно с научным руководителем и другими членами исследовательского коллектива (доктором Прадипом Сури и к. б. н. Зайцевой Ольгой Олеговной). Автором работы проводился анализ литературы для подбора методов и был подготовлен первый письменный вариант пошагового протокола. Окончательная версия протокола была утверждена в результате совместных обсуждений со всеми членами научного коллектива.

В рамках решения второй, третьей и четвертой задачи, автор занимался подготовкой материалов исследования, а именно: проводил системный поиск результатов GWAS в открытых базах данных и осуществлял контроль качества и предобработку для части из них. Анализ генетических корреляций между признаками и оценка их наследуемости проводились автором диссертации лично. Программный код для разных этапов работы был написан автором лично и в соавторстве с коллегами.

Финальные результаты анализа MR для второй, третьей и четвертой задач были получены непосредственно автором диссертации. Измерение степени искажения полученных результатов вследствие перекрытия выборок, а также создание кода для и собственно оценка ожидаемых

результатов при 80% мощности анализа проводились автором работы лично. В интерпретации результатов исследования принимали участие все члены научной группы.

Публикации по теме работы

По материалам диссертационного исследования было опубликовано пять статей за первым авторством в научных журналах первого квартиля (Q1), индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science:

1) **Elgaeva EE** & Suri P, Williams FMK, Freidin MB, Verzun DA, Tsepilov YA. Repurposing Antihypertensive and Statin Medications for Spinal Pain: A Mendelian Randomization Study. Spine (Phila Pa 1976) (Q1, IF = 3.269) 2023 Nov 15;48(22):1568-1574. doi: 10.1097/BRS.0000000000004790. Epub 2023 Aug 4. **(Двойное первое авторство.)**

2) **Elgaeva EE**, Williams FMK, Zaytseva OO, Freidin MB, Aulchenko YS, Suri P, Tsepilov YA. Bidirectional Mendelian Randomization Study of Personality Traits Reveals a Positive Feedback Loop Between Neuroticism and Back Pain. J Pain (Q1, IF = 5.383). 2023 Oct;24(10):1875-1885. doi: 10.1016/j.jpain.2023.05.012. Epub 2023 Jun 1.

3) **Elgaeva EE** & Suri P, Williams FMK, Freidin MB, Zaytseva OO, Aulchenko YS, Tsepilov YA. Evidence of causal effects of blood pressure on back pain and back pain on type II diabetes provided by a bidirectional Mendelian randomization study. Spine J. (Q1, IF = 4.297) 2023 Apr 13:S1529-9430(23)00156-0. doi: 10.1016/j.spinee.2023.04.001. **(Двойное первое авторство.)**

4) **Elgaeva EE** & Williams FMK, Freidin MB, Zaytseva OO, Aulchenko YS, Tsepilov YA, Suri P. Causal effects of psychosocial factors on chronic back pain: a bidirectional Mendelian randomisation study. Eur Spine J. (Q1, IF = 2.721) 2022 Jul;31(7):1906-1915. doi: 10.1007/s00586-022-07263-2. **(Двойное первое авторство.)**

5) **Elgaeva EE**, Tsepilov Y, Freidin MB, Williams FMK, Aulchenko Y, Suri P. ISSLS Prize in Clinical Science 2020. Examining causal effects of body mass index on back pain: a Mendelian randomization study. Eur Spine J. (Q1, IF = 2.721) 2020 Apr;29(4):686-691. doi: 10.1007/s00586-019-06224-6.

Обзор литературы

1. Боль в спине

Боль в спине – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с текущим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого, локализованное в области спины [43]. Спина по определению – это задняя сторона туловища от нижней части шеи до поясницы. Она образована частью позвоночника (от верхнего грудного до нижнего поясничного позвонка); тыльной стороной ребер грудной клетки; а также спинной мускулатурой и прилежащими мягкими тканями. По версии МКБ-10, боль в спине описывается медицинским диагнозом «М54 Дорсалгия». Это собирательный код для группы заболеваний, проявляющихся в виде болей в разных отделах позвоночника. К ним относятся:

- 1) ишиас (воспаление седалищного нерва, сопровождающееся сильной жгучей болью с прострелами в районе задней поверхности бедра),
- 2) люмбаго (остеохондроз в пояснично-крестцовой области позвоночника, сопровождающийся приступообразной острой болью в пояснице),
- 3) радикулопатия (боль в спине, вызванная защемлением корешков спинномозговых нервов),
- 4) панникулит шейного отдела и позвоночника (воспаление подкожно-жировой клетчатки),
- 5) цервикалгия (боль в шейном отделе),
- 6) боль в грудном отделе позвоночника и внизу спины, а также другие виды дорсалгии.

Как можно видеть, дорсалгия – более широкий термин, чем боль в спине, поскольку включает в себя боли в шее и крестцовом отделе позвоночника. Тем не менее, наибольшая доля случаев постановки этого диагноза приходится именно на боль в спине [44]. Поэтому для простоты далее по тексту мы будем использовать эти два понятия, как синонимы.

1.1. Эпидемиология

По некоторым оценкам, в течение жизни с болью в спине сталкивается до 80% людей. Наиболее частой среди всех ее типов является боль в пояснице. Распространенность одной только хронической ее формы, оцененная за период в один год, достигает 45%. Точечные оценки ее встречаемости порядка 30%. При этом отмечается, что распространенность продолжает расти год от года [1,3]. Так, с 1992 по 2006 год она увеличилась больше чем вдвое.

Описывают связь боли в спине с социально-демографическими факторами. В частности, она встречается чаще среди женщин и людей старшей возрастной группы, индивидов с невысоким уровнем образования и т. д. [12,13]. К факторам риска боли в пояснице также относят пережитое

сексуальное и физическое насилие, низкий социальный статус. Наблюдается связь боли в спине с принадлежностью к определенной этнической группе. Например, для американцев африканского происхождения было показано, что они в среднем тяжелее переносят хроническую боль в спине, чем европеоиды, а американские индейцы и коренные народы Аляски имеют более высокую распространенность этого признака по сравнению с американцами азиатского происхождения [1].

Во многих источниках отмечается и ассоциация боли в спине с психологическим дистрессом. Так, тревога и депрессия, катастрофизация боли (то есть преувеличение значимости испытываемой боли), кинезиофобия (боязнь движения) и соматизация (проявление дистресса в виде соматических симптомов) рассматриваются как потенциальные факторы риска боли в спине. В лонгитюдных исследованиях было показано, что большое депрессивное расстройство почти в три раза повышает риск развития хронической боли в спине в течение двух лет [1]. Ряд исследований также свидетельствует о том, что такие черты личности, как готовность к сотрудничеству, сознательность и открытость опыту ассоциированы с более легким переживанием боли, в то время как нейротизм, напротив, связан с более тяжелым течением [22,45,46].

Психологический дистресс, вызванный различными причинами, часто сопровождается нарушениями сна. У лиц с хронической болью в пояснице также отмечаются снижение качества и продолжительности сна. По данным исследований, риск возникновения таких проблем в этой группе увеличивается более чем в два раза [23].

Известно также о связи боли в спине с потреблением алкоголя и алкогольной зависимостью [21].

Существует множество указаний на ассоциацию боли в спине с различными болезнями. Пожалуй, самым известным фактором риска боли в спине является дегенерация межпозвонковых дисков [14]. Также боль в спине связывают с изменениями уровней липидов в крови – дислипидемией, а также с ее последствиями – атеросклерозом и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями [24]. В частности, была установлена положительная корреляция боли в пояснице с концентрацией триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови. Для липопротеинов высокой плотности (ЛВПС) получены противоречивые результаты [24,47]. Также было показано, что боль в пояснице часто обнаруживается у людей с повреждениями сосудов, такими как кальциноз брюшной аорты и сужение срединных крестцовых артерий [47]. Описан сложный характер взаимосвязи между артериальным давлением и болью в спине: по мере хронификации боли отрицательная корреляция между признаками меняется на положительную [48–50].

Боль в спине часто наблюдается и у людей с диабетом второго типа. Например, ранее в лонгитюдных исследованиях было зафиксировано увеличение риска сахарного диабета в группе женщин с хронической или острой болью в пояснице [26]. В аналогичной работе, выполненной на выборке мужчин, напротив, было показано увеличение риска развития хронической боли в пояснице среди индивидов с диабетом второго типа [27]. Связь между этой парой признаков была подтверждена и в результатах кросс-секционного исследования на близнецах. Кроме того, были обнаружены доказательства в пользу ассоциации диабета второго типа с дегенерацией межпозвонковых дисков и спинальным стенозом поясничного отдела позвоночника.

Среди предполагаемых факторов риска боли в спине, общих с диабетом второго типа, можно перечислить ожирение, низкий уровень физической активности и курение. Так например, избыточный вес и повышенный индекс массы тела (ИМТ), демонстрируют положительную ассоциацию с болью в пояснице во множестве работ [51,52]. То же верно и для курения [52], а вот в случае с физической активностью не все так однозначно: в зависимости от ее типа проявляется разный характер взаимодействия. Так, в отдельных работах описывается положительная связь между болью в пояснице и сидячим образом жизни [52], а в других наоборот, интенсивная физическая нагрузка положительно коррелирует с этим признаком [8].

Замечено также, что боли в спине нередко сопровождаются болью в других участках тела. Например, в 60% случаев боль в пояснице наблюдается совместно с болью в шее/плечах, а частота ее встречаемости с болью в конечностях составляет 50%.

Наконец, нельзя не отметить, что важным фактором риска боли в спине является наследуемость [7,11].

1.2. Классификация

Помимо упомянутой выше медицинской классификации существуют и другие способы описания боли в спине. Например, по продолжительности ее принято подразделять на острую (продолжительностью до трех месяцев) и хроническую (продолжительностью от трех месяцев). Иногда также выделяют подострую боль, продолжительностью от шести до двенадцати недель [53].

В соответствии с предполагаемыми патофизиологическими механизмами, боль подразделяют на:

- ноцигенную – то есть боль, вызванную стимуляцией болевых рецепторов;
- нейрогенную – боль, обусловленную повреждениями и патологическими процессами в периферической или центральной нервной системе;
- психогенную – боль, вызванную психическими факторами.

По некоторым классификациям также принято выделять воспалительную боль (боль вследствие воспаления) и функциональную боль (гиперчувствительность к болевым ощущениям, вызванная нарушением обработки сигнала в центральной нервной системе – ЦНС) [54].

Ноцигенную боль, которую часто называют ноцицептивной, делят на соматическую поверхностную (при повреждении кожных покровов), соматическую глубокую (в результате повреждения костно–мышечной системы) и висцеральную (в следствие повреждения внутренних органов) [43].

Нейрогенную боль подразделяют на центральную и периферическую (или нейропатическую) боль.

Психогенную боль по современной классификации также называют ноципластической [55]. При этом важно отметить, что в понятие ноципластической боли чаще закладывается представление о боли, именно как о самостоятельном хроническом заболевании, механизм возникновения которого не ясен. Сам термин «ноципластическая боль» отражает наличие изменений в системе ноцицепции, но не указывает на причину их появления, поэтому понятия «психогенная» и «ноципластическая» боль не вполне тождественны.

По характеру локализации различают местную (непосредственно в очаге болевого воздействия), проекционную (по ходу нерва и на дистальных его участках при локализации болевого воздействия в проксимальном участке нерва), отраженную (в участках кожи, иннервируемых из того же сегмента спинного мозга, что и внутренние органы, в которых расположен источник болевого воздействия), иррадиирующую (в области иннервации одной ветви нерва при болевом воздействии в зоне иннервации другой ветви того же нерва) и генерализованную (диффузно распределенную) боль [56].

Применяется классификация боли в спине по топологии (например, боль в пояснице, между лопатками) и по характеру болевых ощущений (тупая, ноющая, колющая и т. д.).

Наконец, боль в спине также классифицируют на основе этиологии, например: боль, вызванная остеоартритом, боль в следствие травмы, идиопатическая боль (боль неизвестной природы).

1.3. Этиология

Известно множество причин боли. Согласно масштабному эпидемиологическому исследованию среди европейцев [2], в котором респондентам предлагалось перечислить причины испытываемой ими хронической боли, самой распространенной причиной является остеоартрит (артрит) – о нем заявило 34% людей в выборке. Грыжи и дегенерация межпозвонковых дисков были заявлены в качестве причины хронической боли 15% респондентов. В ряде случаев испытуемые сообщали, что хроническая боль являлась следствием травмы (12% выборки) или хирургического вмешательства (3% опрошенных). Хроническая боль

неустановленной этиологии встречалась у 12% выборки. Среди более редких причин хронической боли отмечены переломы позвоночника (у 6% испытуемых), рак (1% опрошенных) и др. Стоит добавить, что респонденты имели возможность указать несколько наиболее вероятных причин хронической боли одновременно.

Представления о природе боли значительно менялись с течением времени. В XIX – XX столетиях были распространены биомедицинские модели боли, в которых ведущая роль отводилась ноцицептивным процессам [5]. Одной из наиболее популярных моделей была специфическая теория боли (М. вон Фрей, 1895 год), которая постулировала существование уникальных рецепторов, проводящих путей и нервных центров для восприятия боли. Альтернативой ей служила неспецифическая теория (А. Гольдшейдер, 1894 год) боли, которая отрицала наличие специальных структур для восприятия, проведения и анализа болевых сигналов, полагая, что боль возникает в рецепторе любой модальности при чрезмерной его стимуляции [57]. Позднее распространение получила теория паттернов (Д. П. Нейф, 1929 год), согласно которой всякое соматосенсорное восприятие формируется на основе специфического паттерна нервных стимулов, при этом тип и интенсивность стимула определяется пространственно-временным профилем возбуждения. Наконец, в 1965 году Рональдом Мелзаком и Патриком Д. Уоллом была предложена теория воротного контроля (см. пункт 1.4.), в которой изложены современные представления о физиологических основах боли.

Однако по мере накопления знаний о боли (во многом благодаря пристальному изучению хронической боли) стало очевидно, что она имеет комплексную природу, основанную на совокупности биологических, психических и социальных факторов. Эти представления сформировали биопсихосоциальную модель боли [5,6], имеющую важнейшее значение для разработки актуальных методов терапии. Согласно данной концепции боль представляется как результат взаимодействия биологических (физиологических, биохимических и молекулярно-генетических), психических (эмоциональных, когнитивных, поведенческих) и социально-демографических факторов, таких как: общественная поддержка, медицинское страхование, семейное окружение, культурные особенности и т. д. Биопсихосоциальная модель учитывает субъективность восприятия боли и влияние на него множества показателей: пола, возраста, этнической принадлежности, индивидуального опыта и др. [2,58] Она также способствует лучшему пониманию взаимосвязей боли с другими заболеваниями. Таким образом, всестороннее рассмотрение боли формирует индивидуальный подход к пациентам с болью, зачастую имеющей неустановленную причину и плохо поддающуюся лечению стандартными методиками [6].

1.4. Физиологические механизмы

В данном разделе описаны основные пути проведения боли (компонентов рефлекторной нервной дуги) и ее механизмов. Особое внимание уделено модели воротного контроля, как основной концепции в физиологии боли.

1.4.1. Болевые рецепторы

В качестве первичного звена ноцицептивного пути, осуществляющего трансдукцию – то есть перевод воздействующего стимула в электрический импульс, могут выступать специализированные болевые рецепторы (ноцицепторы), локализованные в коже, глубоких тканях или внутренних органах. Ноцицепторы расположены по всему телу, за исключением головного мозга. Существует два основных типа ноцицепторов: А δ и С-ноцицепторы [43].

А δ ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания, разветвленные в виде дерева (миелиновые волокна). Они реагируют на сильные механические (высокопороговые А δ механоноцицепторы, 5 - 50 м/с) и, в некоторых случаях, на термические раздражители (А δ механо-термоноцицепторы, 3 - 20 м/с). А δ ноцицепторы локализуются, главным образом, в коже, однако они также встречаются в мышцах, суставах и внутренних органах. Передачу возбуждения от А δ ноцицепторов к восходящим путям в спинном мозге – трансмиссию – осуществляют слабомиелинизированные быстропроводящие А δ волокна (скорость 6 - 30 м/с, $d = 2 - 6$ мкм), проводящие информацию об острой, резкой, режущей боли, температурной и тактильной чувствительности [59]. Основным трансмиссером А δ волокон является глутамат [60].

Второй тип ноцицепторов – это плотные некапсулированные гломерулярные тельца, афференты немиелинизированных С-волокон ($d = 0.4 - 1.2$ мкм), со скоростью проведения 0.5 – 2 м/с. С-ноцицепторы полимодальны, то есть они реагируют и на механические, и на температурные, и на химические (например, медиаторы воспаления) раздражители. С-волокна представлены во всем организме, кроме ЦНС [43]. Они передают информацию о тупой, ноющей боли, тактильных и тепловых ощущениях. Главным нейротрансмиссером С-волокон является субстанция Р. Также трансмиссерами выступают кальцитонин-ген-связанный пептид и вазоактивный интестинальный пептид.

Волокна А δ и С работают синергично, проводя основную массу болевых ощущений. Однако помимо них в ноцицепции участвуют быстрые миелиновые А β волокна (30 – 70 м/с, $d = 5 - 12$ мкм), которые не связаны с ноцицепторами и в норме отвечают за проприоцептивную чувствительность [61]. Тем не менее, повреждение и раздражение волокон А β распространено в случае нейропатической боли и наблюдается при аллодении (восприятии неболевого стимула как болевого) и дизестезии (неприятных или патологических ощущениях при действии стимула или при его отсутствии).

Кроме Аδ и С-ноцицепторов за восприятие болевых стимулов отвечают рецепторы «интенсивности» и «молчащие» рецепторы, расположенные в тканях внутренних органов, на рассмотрении которых мы не будем останавливаться.

1.4.2. Задние рога спинного мозга

Болевые волокна входят в спинной мозг через спинномозговые нервы (если они отходят от шеи, туловища, конечностей), либо в составе тройничного нерва входят непосредственно в продолговатый мозг [59].

Перед вхождением в спинной мозг задний корешок спинномозгового ганглия разделяется на медиальную и латеральную часть, в которой проходят Аδ и С-волокна. Примерно в 30% случаев проксимальные аксоны волокон типа С после выхода из спинномозгового ганглия направляются к канатику – месту совместного хода афферентных и эфферентных нервных волокон – и входят в спинной мозг через передние корешки. Внутри спинного мозга ноцицептивные волокна разделяются на восходящую и нисходящую ветвь, и до вхождения в серое вещество задних рогов спинного мозга они могут направляться к нескольким сегментам спинного мозга, формируя густую сеть (в совокупности эта нейроанатомическая структура носит название заднерогового комплекса) [43]. Дальнейшую передачу болевого импульса осуществляют три типа нейронов, расположенных во II – III пластинках серого вещества задних рогов спинного мозга (желатинозной субстанции): специфические ноцицептивные нейроны, воспринимающие сигналы от Аδ и С-волокон; нейроны широкого динамического диапазона (wide dynamic range, WDR нейроны), принимающие импульсы от Аδ, Аβ и С-волокон; и неноцицептивные нейроны, в норме не проводящие болевые сигналы, но передающие ноцицептивные импульсы в случае повреждений или сильной стимуляции по Аβ и Аδ волокнам. В большинстве случаев передача возбуждения от первичных афферентных нейронов на нейроны желатинозной субстанции осуществляется через вставочные нейроны, синапсы которых могут облегчать передачу импульса или напротив, препятствовать его проведению [43].

На уровне задних рогов спинного мозга осуществляется процесс модуляции – то есть изменение сигнала перед передачей его в ЦНС. Существует два механизма модуляции: тормозной и возбуждающий.

Тормозной механизм может действовать на локальном (сегментарном) уровне, посредством действия глицина и γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), или нисходящем (надсегментарном) уровне, за счет действия серотонина и норадреналина.

Возбуждающая медиация осуществляется через глутамат, который высвобождается первичными афферентными волокнами. Он действует на AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота) рецепторы, обеспечивающие быструю синаптическую передачу, и NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторы, усиливающие и поддерживающие ее на

протяжении длительного времени после воздействия стимула [59]. Активация NMDA рецепторов запускает работу нейрональной синтазы оксида азота (II), которая вырабатывает NO – нейромедиатор, участвующий в передаче болевого сигнала [62]. Известно, что выработка NO также осуществляется двумя другими изоформами данной синтазы – эндотелиальной и индуцируемой. Механизм их работы не связан с NMDA рецепторами, однако они также проявляют повышенную активность при наличии болевой стимуляции. В частности, показана роль изоформ синтазы оксида азота (II) в развитии воспалительной, нейропатической и хронической боли. Сам NO помимо проноцицептивной выполняет и антиноцицептивную функцию [63].

1.4.3. Воротный контроль

Теория воротного контроля – это физиологическая концепция, описывающая контроль над проведением болевых импульсов от первичных афферентов к высшим отделам ЦНС. Согласно данной теории, задние рога спинного мозга представляют собой ворота, через которые ноцицептивные сигналы периферических болевых волокон попадают в ЦНС и далее направляются в головной мозг. В общем случае эти ворота открыты, однако существует два фактора, способных их закрыть, – это импульсы, поступающие в спинной мозг по быстрым миелиновым волокнам, передающим тактильные возбуждения, и определенные нисходящие импульсы из ЦНС [43]. Первый механизм основан на действии стороннего раздражителя (механическое растирание кожи, разогревающие мази и т. д.), блокирующем проведение болевых импульсов по восходящим путям спинного мозга. Второй механизм (закрытие ворот изнутри) реализуется при активации нисходящих тормозных волокон ствола мозга: в случае их прямой стимуляции или за счет гетеросегментарной акупунктуры (низкочастотной высокоинтенсивной периферической стимуляции). Нисходящие волокна, в свою очередь, активируют вставочные нейроны (в поверхностных слоях задних рогов спинного мозга), которые обеспечивают постсинаптическое торможение клеток желатинозной субстанции и, тем самым, блокируют передачу болевого сигнала в вышележащие отделы нервной системы.

1.4.4. Опиоидные рецепторы

Известно, что эндогенные опиоидные пептиды, такие как: энкефалины, эндорфины, динарфины – связываются с особыми опиоидными рецепторами в случае, когда ноцицептивный сигнал преодолевает болевой порог. Антиноцицептивный эффект такого взаимодействия достигается путем блокады распространения потенциалов действия и снижения выброса возбуждающих нейромедиаторов (например, субстанции P). Этот принцип реализуется в медицинской практике при применении опиатных анальгетиков. Среди всех типов опиоидных рецепторов клинически значимыми являются μ -, κ - и δ -рецепторы (Г. В. Костерлиц, С. Д.

Патерсон, 1985). Наибольшее количество опиоидных рецепторов обнаружено в задних рогах спинного мозга, в среднем мозге и таламусе. Спинальные опиоидные рецепторы расположены преимущественно вблизи окончаний С-волокон в I пластинке задних рогов спинного мозга [43]. Синтез этих рецепторов осуществляется в телах малых клеток спинных ганглиев, откуда они транспортируются по аксонам в проксимальном и дистальном направлениях.

Однако опиоидные рецепторы и их лиганды были найдены не только в ЦНС, но и на поверхности клеток иммунной системы, в периферической нервной системе, в воспаленных тканях (активация рецепторов наступает в течение нескольких часов с момента начала воспалительной реакции). Показано, что порядка 70% рецепторов к энкефалинам и эндорфину локализовано в пресинаптической мембране ноцицепторов, таким образом, в большинстве случаев болевой сигнал подавляется, не достигнув дорсальных рогов спинного мозга [43]. Динорфин провоцирует выделение ГАМК, путем активации рецепторов и ингибирования интернейронов. Это приводит к гиперполяризации нейронов дорсальных рогов и блокированию передачи сигнала.

1.4.5. Восходящие ноцицептивные пути

Большинство восходящих болевых путей расположено в переднебоковых канатиках белого вещества спинного мозга, с противоположной стороны от заднерогового комплекса. Однако некоторая часть волокон спиноталамического и спиноретикулярного трактов, проводящих ноцицептивные сигналы, находится в заднебоковом канатике [43].

Спиноталамический тракт делится на [59]:

1. Неоспиноталамический тракт – передает сигнал от А-волокон, характеризуется моносинаптической передачей и быстрым проведением возбуждения, связан с хорошо локализованной резкой болью. Неоспиноталамический тракт восходит к специфическим латеральным ядрам таламуса (вентрозаднелатеральному и вентрозаднемедиальному ядрам).

2. Палеоспиноталамический тракт – передает сигнал от С-волокон, характеризуется полисинаптической передачей и медленным проведением, связан с плохо локализованной ноющей болью. Палеоспиноталамический тракт направляется к неспецифическим медиальным таламическим ядрам (медиальному и интраламинарному ядрам, срединному центру), часть волокон восходит к ретикулярной формации.

По некоторым данным [43], нарушение баланса между медиальным и латеральным таламическими ядрами приводит к их сверхторможению ретикулярным ядром таламуса и парадоксальной активации участков коры головного мозга, связанных с ноцицепцией. Проведение медиальной стереотаксической таламотомии в более чем 60% случаев облегчает хроническую, терапевтически резистентную нейрогенную боль (как периферическую, так и центральную) на 50 - 100%.

Возбуждение, проводимое по неоспиноталамическому тракту, передается на волокна, проводящие импульсы через заднее бедро внутренней капсулы к первичной и вторичной соматосенсорной коре и постцентральной извилине [43]. Пространственная локализация боли обеспечивается высоким уровнем топической организации бокового таламического ядра.

Ноцицептивные сигналы, проводимые по палеоспиноталамической системе, передаются на срединное таламическое ядро и диффузно проецируются на новую кору головного мозга. Показано, что за эмоциональное восприятие боли отвечает лобная кора, а для цингулярной извилины и орбитальной фронтальной коры головного мозга доказана активация при ноцицептивном воздействии [43]. На этих наблюдениях основаны успешные хирургические методы лечения хронической онкогенной боли, такие как цингулотомия и префронтальная лоботомия.

Из вышеописанного следует, что в головном мозге не существует единого болевого центра, восприятие боли и реакция на нее – это функция ЦНС в целом.

1.4.6. Нисходящая модуляция боли

Префронтальная и островковая зоны коры головного мозга осуществляют контроль над гипоталамусом, в аркуатном (дугообразном) ядре которого находятся нейроны, трансмисмиттером которых выступает В-эндорфин. Эти клетки оказывают тормозное влияние на вставочные нейроны периакведуктального серого вещества (PAG) головного мозга. Ингибирование данных интернейронов приводит к активации клеток, ведущих свои аксоны к большому ядру шва ретикулярной формации. Нейроны большого ядра шва являются в большинстве своем серотонинергическими, некоторые – норадреналинергическими, как и подавляющее число нейронов ретикулярной формации. Аксоны всех этих клеток идут вниз по дорсолатеральному канатику спинного мозга и заканчиваются в поверхностных слоях заднего рога. Через них осуществляется тормозная модуляция ноцицептивных стимулов, поступающих в спинной мозг от первичных афферентов.

Действие трициклических антидепрессантов (ТЦА) вызывает анальгезию, блокируя обратный захват серотонина и норадреналина, усиливая, тем самым, ингибирующее влияние на нейроны спинного мозга. Помимо ТЦА для лечения болевого синдрома используют прямую электростимуляцию перивентрикулярного и периакведуктального серого вещества головного мозга [59].

1.5. Генетика боли в спине

Боли в позвоночнике имеют выраженную генетическую компоненту и обладают значимой наследуемостью [64]. Так, например, наследуемость боли в шее составляет 24 – 58%, а для боли в пояснице – до 68% [11]. Известно также об общности наследственных факторов, определяющих

разные типы скелетно-мышечных болей [65]. В данном случае речь идет о полигенной модели наследования признака. Однако стоит заметить, что науке известен ряд редких врожденных заболеваний, связанных с повышенной болевой чувствительностью или полным ее отсутствием, наследование которых описывается законами Менделевской генетики. Многие из этих состояний вызваны мутациями в генах ионных каналов (потенциал-зависимых Na^+ каналов, Ca^{2+} каналов, Na^+/K^+ -АТФазы), а также мутациями в генах различных киназ и связанных с ними белков (*IKBKAP-1*, *NTRK1*, *trkA* и др.) [66].

К настоящему времени известно более двух тысяч SNP (single nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм), предположительно связанных с разными формами болевого синдрома у человека. Для болей в позвоночнике счет ассоциированных генов идет на десятки. Самым известным среди них является ген *COMT* (catechol-O-methyltransferase), кодирующий катехоламин-О-метилтрансферазу – фермент, осуществляющий катаболизм катехоламинов (в том числе нейротрансмиттеров адреналина, норадреналина, дофамина). Гипофункция этого фермента приводит к повышению уровня адреналина, потенцирующего передачу болевого сигнала через β -адренергические рецепторы [64]. Это обуславливает ассоциацию *COMT* гена с болью в пояснице [67] и другими заболеваниями. Ген *COMT* является высоко полиморфным и содержит множество функциональных SNP. Наиболее изученной является несинонимичная замена Вал158Мет (rs4680), снижающая активность фермента [6,68] и ассоциированная со многими болевыми синдромами, аффективными расстройствами и нарушениями когнитивной деятельности [64]. В рамках более обширных исследований функциональный локус данного гена был сведен к трем основным гаплотипам, которые влияют на экспрессию и активность фермента, меняя риск развития острой болевой чувствительности и хронической боли [6].

Известно, также что гены *SLC6A4* и *HTR2A*, кодирующие белок-транспортер серотонина (5HT transporter, 5HTT) и рецептор серотонина (hydroxytryptamine receptor 2A, 5HT-2A), соответственно, ассоциированы со скелетно-мышечными болями человека [66]. Мутации в этих генах влияют на серотонинергическую передачу, а значит, на тормозную модуляцию болевых сигналов. Так, индел длиной 44 пн в промоторе гена *SLC6A4* ассоциирован с хронической болью и сопутствующими ей психическими состояниями – депрессией, тревожным расстройством и т. д.

Множество противоречивых данных свидетельствует о связи полиморфизмов в генах опиоидных рецепторов со скелетно-мышечными болями человека. В частности, в гене μ -опиоидного рецептора *OPRM1* обнаружена несинонимичная замена N40D (118A > Г, rs1799971), влияющая на афинность связывания, а также, возможно функциональный полиморфизм rs563649. Есть данные в пользу ассоциации полиморфизма rs1799971 с восстановлением пациентов, страдающих радикулопатией пояснично-крестцового отдела [69]. Описано снижение

чувствительности к опиоидам у гомозигот по Г аллелю полиморфизма rs1799971 и высказано предположение о совместном влиянии генов *OPRM1* и *COMT* на этот показатель [66]. Есть также информация об ассоциации гена *OPRD1*, кодирующего δ -опиоидный рецептор, с ответом на болевые стимулы (полиморфизмы rs2234918, rs419335 и rs533123) [70].

На вовлеченность иммунной системы в болевой процесс могут указывать данные о том, что гены, кодирующие интерлейкин 1 (*IL-1a*), агонист рецептора к интерлейкину 1 (*IL-1RN*) и интерлейкин 6 (*IL-6*), связаны с риском радикулопатии пояснично-крестцового отдела [69].

Помимо перечисленных генов в литературе по генетике скелетно-мышечных болей человека часто упоминаются гены *CCT5* (chaperonincontaining-TCP1-complex-5 gene) и *FAM173B* [64,71,72], поскольку в локусе этих генов расположен вариант rs13361160, аллель Ц которого повышает риск боли во всем теле на 30% [73]. Также часто встречается ген *GCH1*, кодирующий ГТФ-циклогидролазу 1 – фермент, вовлеченный в синтез нейротрансмиттеров и, соответственно, влияющий на ноцицептивную чувствительность. Неоднозначные данные приводятся по гаплотипу данного гена, снижающему выработку фермента и уменьшающему болевую чувствительность. Так, было показано, что данный гаплотип ассоциирован с пониженным риском боли в пояснице [66]. Наконец, нередко в источниках упоминается ген *ESR1*, кодирующий эстрогеновый рецептор. Интересно также, что в литературе описаны ген-генное взаимодействие между *COMT* и *OPRM1*, сложное взаимодействие ген-пол-среда для гена аргинин-вазопрессин рецептора 1А (*AVPR1A*) и влияние микроРНК и модификаций гистонов на ноцицепцию [74].

Подводя итог всему выше изложенному, можно заключить, что для боли в спине показаны ассоциации с генами, вовлеченными в пути передачи нервного импульса. Большинство из этих генов были определены как ассоциированные со скелетно-мышечными болями человека благодаря ген-кандидатным исследованиям, однако это далеко не все гены, связанные с болью в спине. Значительное количество таких генов было найдено с помощью GWAS. Среди них есть гены, связанные с дифференциацией и развитием нервной системы, иммунным ответом, а также имеющие отношение к морфологии и анатомии опорно-двигательного аппарата. Подробнее о наиболее актуальных сведениях, полученных из результатов последних GWAS для боли в спине, мы говорим в разделе 2.3. данного обзора.

2. Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS)

Центральной проблемой генетики как науки является установление взаимосвязей между генотипом и фенотипом. Значительную роль в изучении генетического контроля признаков играют различные методы картирования генов.

Выделяют три основных подхода генетического картирования: функциональное картирование, исследование генов-кандидатов и позиционное картирование.

2.1. Идея метода и основные этапы анализа

Наиболее распространенным методом картирования, применяемым при исследовании сложных полигенных признаков, является GWAS. Данный метод был впервые применен в 2005 году для исследования возрастной дегенерации жёлтого пятна у человека [75]. С того момента использование метода GWAS стало принимать все больший размах. Так, например, уже к 2011 году благодаря методу GWAS в более чем 3000 исследований найдено свыше 60 тысяч уникальных SNP, ассоциированных с более чем тысячей признаками и заболеваниями человека [76]. Преимуществом GWAS перед методом анализа сцепления является то, что он не требует анализа родословных и позволяет работать с выборками неродственных организмов, исходя из положений об общности их происхождения и отсутствии аллельной гетерогенности в популяции.

В основе метода GWAS лежит феномен неравновесия по сцеплению, который заключается в том, что в популяции вероятность совместной встречи сцепленных локусов оказывается выше таковой при условии их независимой сегрегации. Данный подход к картированию генов имеет разрешающую способность до 0.1 сМ в случае наиболее близко расположенных локусов. Генетические варианты, имеющие вклад в формирование признака, находятся в определенном генетическом контексте благодаря неравновесию по сцеплению с соседними локусами. За счет этого наличие ассоциации между признаком и генотипированным маркером дает возможность сделать предположение о нахождении в ближайшем окружении с ним функционального аллеля, определяющего развитие признака [77] (или же о том, что сам маркер является функциональным вариантом, что наблюдается значительно реже).

Метод GWAS применяется на выборках размером до нескольких сотен тысяч фенотипированных индивидов, генотипированных по десяткам миллионов полиморфных локусов. Это стало возможным благодаря использованию технологии ДНК-микрочипов. Наиболее подходящими генетическими маркерами для GWAS являются SNP-маркеры, ввиду высокой плотности их распределения по геному.

Процедура проведения GWAS предполагает проведение множественного тестирования. Независимость тестов позволяет использовать в качестве поправки на множественное сравнение поправку Бонферрони [78]. Таким образом, порог статистической значимости вычисляется как

$$\alpha/N \quad (1)$$

где α – это общая экспериментальная ошибка первого рода (обычно 0.05), а N – число независимых экспериментов (количество блоков сцепления в геноме, для человека имеет порядок $1e-06$ при тестировании распространенных SNP с частотой редкого аллеля ≥ 0.05). Следовательно, уровень полногеномной значимости результатов GWAS для человека определяется как $p\text{-value} < 5.0e-08$.

Нередко перед исследователями встает задача повышения мощности метода, одним из способов решения которой является объединение результатов GWAS различных выборок путем мета-анализа [79]. Объединение суммарных статистик в ходе мета-анализа осуществляется исключительно по маркерам, общим для всех объединяемых исследований. Поскольку в разных исследованиях генотипирование может проводиться с помощью разных микрочипов, для унификации набора полиморфизмов проводят процедуру импутации генотипов [80]. Импутация – это восстановление неопределенных генотипов по известным, генотипированным SNP с использованием референсных генотипов. Чаще всего для этого используют данные о референсных гаплотипах, с помощью которых определяется вероятность наблюдения того или иного генотипа в негенотипированных участках. Кроме того, для импутации также используются данные секвенирования проекта «1000 Геномов» [81] и Haplotype Reference Consortium [82]. Проведение импутации в сочетании с мета-анализом дает возможность объединения результатов нескольких независимых исследований, повышая мощность анализа и достоверность результатов GWAS, и позволяет обнаружить ассоциации признаков с генетическими вариантами со слабыми эффектами, что может быть недостижимо на выборках малого объема.

Важным этапом проведения GWAS является репликация – подтверждение статистически значимых результатов анализа на данных независимой выборки. Локусы считаются реплицированными, если на репликационной выборке для них получено значение тестовой статистики, соответствующее экспериментальной ошибке первого рода $\alpha < 0.05$ [83]. Благодаря проведению репликации при GWAS, найденные локусы редко оказываются ложноположительными, и результаты подтверждаются другими исследованиями.

Установление ассоциаций между генетическими маркерами и признаком не является достаточным условием для понимания его генетической архитектуры и молекулярно-генетических механизмов контроля над его развитием. Последующие этапы анализа направлены на определение функционального варианта, описание механизмов его действия и оказываемого эффекта на некоторый ген или группу генов. Важными инструментами, применяемыми на этой стадии GWAS, являются *in silico* методы, о которых речь пойдет далее.

В настоящее время разработано множество методов анализа результатов GWAS. К ним относятся методы тестирования ассоциаций отдельных полиморфизмов (single-variant association tests), в частности, методы условного и мета-анализа; также существует круг методов, проверяющих ассоциацию на уровне гена (gene-based association tests), к ним относятся подходы, использующие транскриптомные данные, и методы анализа редких вариантов; еще одна группа методов – это методы тонкого картирования (fine-mapping), интегрирующие данные функциональной аннотации и/или данные по различным этническим группам; применяются и способы предсказания полигенного риска развития заболевания и определения полигенной

архитектуры признака, подходы к оценке причинно-следственных связей между признаками (см. раздел 3 в обзоре литературы), а также методы совместного анализа нескольких признаков [84]. В этой главе мы коротко рассмотрим некоторые из перечисленных подходов, использующихся для решения задач данного исследования.

2.2. Анализ результатов GWAS

Многие сложные признаки имеют общую генетическую природу, которая может быть обусловлена наличием общих SNP с ненулевым эффектом (плейотропия), либо корреляцией между размерами эффектов функциональных SNP (генетическая корреляция) [84]. Примечательно, что генетическая корреляция между признаками может быть как свидетельством плейотропии, так и следствием неравновесия по сцеплению между парой функциональных SNP, влияющих каждый на свой признак [85]. Таким образом, анализ генетических корреляций не позволяет различить эти два сценария. Поэтому, непосредственно для поиска плейотропных эффектов в геноме используется метод Менделевской рандомизации (Summary data-based Mendelian Randomization, SMR) в сочетании с тестом на гетерогенность (Heterogeneity in Dependent Instruments, HEIDI) [86]. Сами же генетические корреляции могут быть оценены с использованием персональных данных с помощью метода максимального правдоподобия [87] или на результатах GWAS. Например, было показано, что генетические корреляции можно вычислить на основании полигенного риска признаков, однако этот подход может иметь завышенные оценки [84]. Другой способ предполагает использование метода LD Score регрессии [35], который представляет z-статистику (отношение размера эффекта SNP на признак к стандартной ошибке эффекта) для каждого SNP как функцию от неравновесия по сцеплению данного варианта с другими полиморфизмами в геноме. Оценка генетической корреляции между двумя признаками осуществляется следующим образом: сначала вычисляется произведение z-статистик SNP для пары признаков, а затем с помощью метода LD Score проводится оценка коэффициентов регрессионной модели. В ней угол наклона прямой пропорционален генетической ковариации между признаками, что позволяет оценить их генетическую корреляцию. Показано, что результаты, полученные этим методом, с высокой точностью совпадают с оценками, полученными на персональных данных [87]. Кроме того, отмечено, что методы вычисления генетических корреляций на основе полногеномных данных эффективны как при работе с признаками, имеющими набор ассоциированных локусов, так и с признаками, не имеющими статистически значимых сигналов [88]. Метод LD Score регрессии также позволяет оценить наследуемость [35] признака, обусловленную эффектами отдельных SNP. Для этого вместо произведения z-статистик от пары признаков используется квадрат z-статистики. Такие оценки наследуемости оказываются меньше тех, что получаются при регрессионном анализе фенотипов потомков и родителей или в ходе близнецового метода. Тем не менее, LD Score

регрессия широко используется исследователями, поскольку не требует доступа к индивидуальным данным.

2.3. Примеры GWAS боли в спине

Первое крупное полногеномное исследование боли в спине было проведено нашей группой в 2018 году [89]. Это был мета-анализ 15 выборок людей европейского происхождения, где в качестве фенотипа выступала хроническая боль в спине продолжительностью от одного месяца (всего 29,531 случаев и 128,494 контролей). В данной работе был обнаружен и реплицирован локус на 12 хромосоме с ведущим SNP rs12310519, расположенном в интроне гена *SOX5*, играющего важную роль в эмбриональном развитии структур позвоночника.

В рамках более крупного GWAS 2019 года, с общим объемом выборки 509,070 человек различного этнического происхождения [25], нами было обнаружено и реплицировано три локуса (rs12310519, rs7814941 и rs3180), ассоциированных с болью в спине. Двое из перечисленных локусов уже были описаны ранее, как ассоциированные с различными болевыми расстройствами. В частности, локус гена *SOX5* и локус с ведущим SNP rs7814941, расположенный между генами *GSDMC* и *CCDC26*. Последний был описан в нашем исследовании 2018 года как ассоциированный с хронической болью в спине на ослабленном пороге статистической значимости и также для него была показана связь с ишиасом [90]. Новым в данном исследовании стал локус на 10 хромосоме (rs3180 SNP), расположенный в 3'-нетранслируемой области генов *SPOCK2* и *CHST3*. Этот локус ранее был описан как ассоциированный с дегенерацией межпозвонковых дисков, с функциональным вариантом SNP rs4148941, влияющим на экспрессию гена *CHST3* в позвоночных дисках [91]. Данный ген кодирует фермент, катализирующий сульфирование хондроитина. Другим геном в этом локусе является *SPOCK2*, кодирует протеогликан SPARC/Остеонектин (Cwcv And Kazal Like Domains Proteoglycan 2), вовлеченный в формирование внеклеточного матрикса и активно экспрессирующийся в ЦНС. Помимо приоритизации перечисленных генов в данной работе был проведен анализ плеiotропных эффектов наследственных факторов, лежащих в основе возникновения боли в спине. Было показано наличие плеiotропии по отношению к таким признакам, как рост и проблемы межпозвонковых дисков. Установлены генетические корреляции с депрессией, нейротизмом, нарушениями сна, ожирением и курением. Анализ представленности групп генов показал обогащение терминами, относящимися к ЦНС и развитию скелетно-мышечной системы. Результаты этой работы свидетельствуют о наличии двух основных составляющих, определяющих развитие боли в спине – структурно-морфологической компоненты, связанной с антропометрическими признаками и проблемами межпозвонковых дисков, и психической компоненты, влияющей на ноцицепцию.

В другой работе 2019 года был проведен GWAS для хронической боли разной локализации (головной боли, лицевой боли, боли в шее/плечах, боли в спине, абдоминальной боли/боли в животе, боли в колене и боли в бедре) [92] на выборке UK Biobank из 387,649 человек европейского происхождения. Фенотип определялся как число очагов хронической боли, которое измерялось от 0 до 7. Пациенты, сообщившие о боли во всем теле, были исключены из анализа, поскольку этот фенотип не относится к локализованной хронической боли и является отдельным состоянием. В ходе этого исследования было выявлено 76 независимых сигналов, расположенных в 39 локусах, ассоциированных с хронической болью разной локализации, а наследуемость признака была оценена в 10.2%. Было приоритизировано большое количество генов, среди которых ген *DCC* (Deleted in Colorectal Cancer netrin 1 receptor), кодирующий рецептор нетрина-1, играющего важную роль в развитии нервной системы; ген *AMIGO3* (Adhesion Molecule With Ig Like Domain 3), участвующий в регенерации аксонов ЦНС после повреждения [93]; ген *MAML3* (Mastermind-Like Transcriptional coactivator 3), кодирующий основной элемент сигнального пути Notch, регулирующего развитие клеток разных типов тканей у метазоев, и ген *NUMB* (Endocytic Adaptor Protein), кодирующего белок, ингибирующий Notch-сигнальный путь и влияющий на дифференциацию нейронов; ген *SOX6*, потенциально вовлеченный в развитие скелетных мышц, поддержание нервных стволовых клеток и развитие вставочных нейронов коры головного мозга, а также ассоциированный с минеральной плотностью костей; ген *FOXP2*, кодирующий транскрипционный фактор из семейства FOX, регулирующих экспрессию сотен генов на разных этапах развития организма, в том числе генов, экспрессирующихся в мозге, предполагается, что этот транскрипционный фактор может влиять на развитие мозга, нейрогенез, синаптическую пластичность и передачу сигнала; ген *SLC39A8*, связанный с разрушением хрящей при остеоартрите [94] и тяжелым подростковым идиопатическим сколиозом [95]; ген *ECM1*, кодирующий негативный регулятор минерализации костей и хондрогенеза [96,97]; и наконец, гены *GABRB2* и *GABRB3* (кодирующие одну из трех β -субъединиц рецептора ГАМК), для которых показаны ассоциации с шизофренией и фибромиалгией, соответственно. Для ассоциированных генов выявлено обогащение терминами, относящимися к нейрогенезу, синаптической пластичности, развитию ЦНС и регуляции клеточного цикла. Были обнаружены генетические корреляции данного признака с различными психиатрическими, аутоиммунными и антропометрическими признаками, в частности, с большим депрессивным расстройством, астмой и индексом массы тела. Кроме того, исследование показало, что полигенная модель риска хронической боли разной локализации является хорошей предсказательной моделью возникновения боли во всем теле. Данная работа также свидетельствует в пользу значительной роли нервной системы в возникновении

хронической боли. Стоит отметить, что в данной работе не было проведено репликации найденных локусов на независимой выборке.

Подход, основанный на совместном анализе нескольких типов боли был также реализован в нашем более позднем исследовании 2020 года [98], в котором мы применили метод главных компонент на матрице генетических корреляций четырех хронических скелетно-мышечных болей человека (боли в спине, шее, бедре и колене). Работа проводилась на данных UK Biobank с разделением выборки на поисковую и репликативную. Нам удалось найти и реплицировать шесть локусов, ассоциированных с хронической болью. В этих участках генома мы приоритизировали четыре ранее описанных гена (*AMIGO3*, *SLC39A8*, *ECM1* и *FOXP2*) и еще десять новых (*GDF5*, *BSN*, *RBM6*, *FAM212A*, *RNF123*, *UBA7*, *MIR7114*, *NSMF*, *NOXA1* и *GRIN1*), имеющих отношение к функционированию нервной, опорно-двигательной и иммунной систем организма. Так ген *BSN* участвует в формировании пресинаптического цитоскелета и синаптической передаче, *NSMF* ответственен за развитие нейронов гиппокампа, а *GRIN1* – за синаптическую пластичность. Ген *GDF5* участвует в развитии хрящевой и нервной ткани, влияет на морфологию коленного сустава и развитие хондроплазии, а *MIR7114* ассоциирован с остеоартритом. *NOXA1* связывают с хронической воспалительной и нейропатической болью, в то время как ген *UBA7* участвует в иммунном ответе. Помимо генов в данной работе были выявлены значимые генетические корреляции хронических скелетно-мышечных болей с ожирением, чертами личности, социально-демографическими признаками, обучением и курением, ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца, а также с продолжительностью сна.

Наконец, самым крупным на данный момент GWAS боли в спине, является мета-анализ дорсалгии, проведенный для 1,028,947 человек европейского происхождения [99] в 2022 году. Отличительной особенностью этой работы является то, что в нем фенотип был определен на основании данных электронных медицинских карт в соответствии с кодом M54 из МКБ-10, а не основании анкет участников исследования, к описанным выше случаям. Всего авторами было найдено 16 независимых сигналов ассоциации в 14 локусах (без проведения репликации) и приоритизировано семь генов, два из которых были описаны ранее (*BSN*, *CHST3*). Пять новых ассоциированных генов включали в себя ген *MKRNI* (Makorin ring finger protein-1), кодирующий убиквитин-лигазу E3, контролирующую функционирование калиевых каналов; гены домашнего хозяйства *EIF4E3* (Eukaryotic translation initiation factor 4E family member 3) и *SNRPC* (Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide C), вовлеченные в процесс трансляции мРНК; ген *SIGLECL1* (Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 12), кодирующий поверхностный мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов; известный ген *APOE*, мутации в котором повышают риск развития болезни Альцгеймера, а также ген *GSDMC*, кодирующий порообразующий белок, задействованный в пироптозе, и ген *COL11A1*, кодирующий α -цепи

коллагена XI – специфичного для хрящевой ткани белка внеклеточного матрикса. В рамках этого GWAS также были проверены гипотезы о причинном влиянии дегенерации межпозвоночных дисков и синдрома раздраженного кишечника на дорсалгию. Первую из них удалось подтвердить, а вторую – нет. Проверка проводилась при помощи метода Менделевской рандомизации, о сути и принципах которой мы расскажем подробнее в следующей главе.

3. Менделевская рандомизация

Менделевская рандомизация – это один из подходов, позволяющий тестировать гипотезу о наличии причинно-следственной связи между парой признаков. До изобретения MR единственным способом решить эту актуальную исследовательскую задачу был весьма ресурсозатратный метод рандомизированного контролируемого исследования (РКИ). Однако в 2000 году впервые была описана идея MR [100], и с тех пор этот метод прочно вошел в применение. Особенную популярность он приобрел в последние годы: число его упоминаний в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, дата обращения 14.05.2024) в период с начала 2021 года превышает тысячу публикаций в год. Такой популярностью MR обязана относительной простоте анализа и достаточно высокому уровню доказательности [101], и, хотя по второму показателю она все же уступает РКИ, ее часто сравнивают с этим методом и называют его вычислительным аналогом [102]. Это сравнение связано не только с тем, что MR решает одну задачу с РКИ, но и с тем, что дизайны эксперимента в этих методах схожи, с той лишь разницей, что MR представляет собой «естественный эксперимент», в котором случайному распределению испытуемых в опытную и фокус группу под контролем исследователя противопоставляется случайное распределение аллелей в популяции при панмиксии под действием законов генетики.

Несмотря на то, что каждый год разрабатываются все новые и новые программные пакеты для проведения MR, основная концепция метода и его базовые понятия остаются неизменными. Подробнее о них речь пойдет далее.

3.1. Идея подхода и основные определения

Классическая схема MR включает в себя четыре главных компонента (Рисунок 1):

- 1) exposure (в переводе «воздействие») – то есть признак, чей эффект на другой признак оценивается в MR;
- 2) outcome (дословно «результат» или «исход») – признак, который предположительно находится под влиянием exposure;
- 3) confounder – третий признак, некий скрытый фактор (как правило, неустановленный), влияющий одновременно и на exposure, и на outcome;
- 4) инструментальные переменные – генетические варианты (обычно SNP), по которым происходит рандомизация и оценивается эффект exposure на outcome.

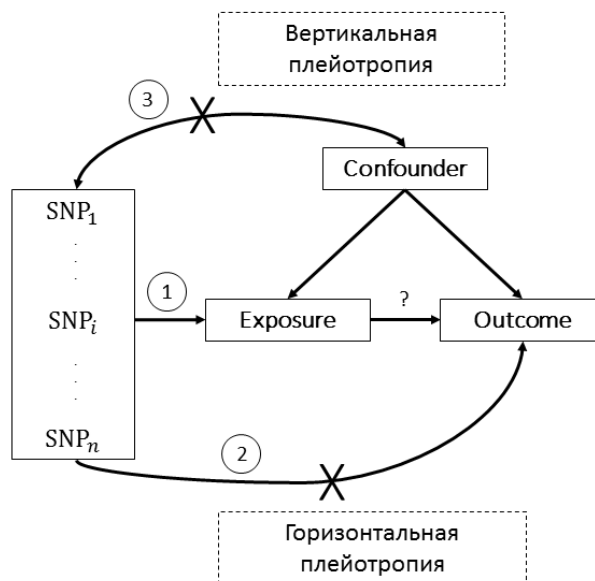


Рисунок 1. Общая схема МР

Числа 1 - 3 обозначают основные условия выбора инструментальных переменных в МР (см. пояснения в тексте)

Важнейшим этапом в МР является выбор инструментальных переменных. Традиционно предполагается, что они должны удовлетворять трем условиям: 1) быть ассоциированными с exposure, 2) не должны быть связанными с outcome иначе как через exposure (то есть запрет так называемой «горизонтальной» или «некоррелированной» плеiotропии), 3) и должны быть независимыми от confounder (запрет «вертикальной» или «коррелированной» плеiotропии). В некоторых источниках также упоминается четвертое требование, которое гласит, что должна соблюдаться а) монотонность, то есть SNP должен иметь сонаправленный эффект на exposure для всех индивидов в популяции, или б) однородность, то есть эффект exposure на outcome должен быть одинаковым для всех индивидов в популяции, или в) SNP не должен влиять на силу эффекта exposure на outcome [103,104]. Выполнение всех этих условий дает возможность с высокой точностью оценить эффект exposure на outcome путем сопоставления эффекта SNP на outcome и его эффекта на exposure. Однако соблюдение перечисленных требований зачастую бывает трудно проверить, а их нарушение приводит к искаженным результатам. Стремление решить эту проблему побудило исследователей к созданию множества методов МР, отличающихся друг от друга разной степенью устойчивости к несоблюдению базовых предположений МР.

3.2. Методы Менделевской рандомизации

Другим важным критерием различия методов MR между собой является количество выборок, задействованных в проведении анализа. Выделяют так называемую одновыборочную MR (one-sample MR), в которой ассоциации инструментальных переменных с exposure и outcome оцениваются в пределах одной выборки. Альтернативой ей служит двухвыборочная MR (two-sample MR), суть которой состоит в том, что эффекты SNP на exposure и outcome оцениваются в двух независимых выборках [105].

Первоначально MR проводили с использованием индивидуальных данных о генотипах и фенотипах членов одной выборки. Позднее с прогрессом в области GWAS и увеличением доступности их результатов, стали появляться методы MR, не требующие работы с индивидуальными данными. Это существенно расширило возможности применения MR, и такие подходы практически вытеснили старые (далее мы будем рассматривать только их). Создание в 2018 году платформы MR-Base [106], интегрирующей базу данных GWAS и программы для проведения MR, позволило легко делать анализ онлайн. Создатели платформы разработали собственный программный пакет TwoSampleMR (<https://github.com/MRCIEU/TwoSampleMR>), в котором объединили пять основных методов MR, представленных в MR-Base. Простота анализа через платформу и доступность пакета TwoSampleMR для свободного скачивания и запуска на собственном компьютере, способствовала популярности именно этих пяти методов двухвыборочной MR на результатах GWAS. До сих пор подавляющее большинство исследований с применением MR основаны непосредственно на них.

Первым из этих подходов является метод взвешенной обратной дисперсии (Inverse Variance Weighted meta-analysis of Wald ratios, IVW) [38]. Суть его состоит в том, что для каждой инструментальной переменной вычисляется отношение ее эффекта на outcome (β_{out}) к ее эффекту на exposure (β_{exp}). Оценки β_{out} и β_{exp} берутся из результатов GWAS для соответствующих признаков. Затем для всех инструментальных переменных проводится мета-анализ значений $\frac{\beta_{out}}{\beta_{exp}}$ методом взвешенной обратной дисперсии. Полученное число β_{MR} отражает направление и размер эффекта exposure на outcome. Стандартная ошибка этого эффекта (se_{MR}) рассчитывается по той же схеме: сначала для каждого SNP вычисляется отношение стандартной ошибки его эффекта на outcome (se_{out}) к β_{exp} , потом проводится мета-анализ этих значений. На основании p-value z-статистики, которая вычисляется как

$$\frac{\beta_{MR}}{se_{MR}}, \quad (2)$$

оценивается статистическая значимость эффекта exposure на outcome. IVW является классическим методом MR, однако он крайне чувствителен к нарушениям основных положений

MR и его результаты подвержены различным искажениям (см. пункт 3.3.). Общие рекомендации по проведению MR [28] предполагают наличие так называемых «анализов чувствительности» (то есть анализ, проверяющих устойчивость статистически значимого сигнала MR). Их предлагается проводить с помощью разных методов MR, устойчивых к тем или иным типам искажений.

Так в MR-Base для анализов чувствительности встроены еще несколько методов, например метод максимального правдоподобия [107]. Идейно он практически повторяет IVW, но основывается на максимизации функции правдоподобия при заданных β_{out} и β_{exp} инструментальных переменных и при условии линейной зависимости exposure от outcome. Преимуществом данного подхода по сравнению с IVW является большая устойчивость к искажениям MR вследствие ошибочной оценки β_{out} (см. пункт 3.3.). Другой представленный в TwoSampleMR метод – это MR Egger [108,109]. Его отличительной особенностью является устойчивость к горизонтальной плеiotропии. Это достигается за счет того, что метод допускает, что в регрессионной модели β_{out} на β_{exp} свободный коэффициент отличен от нуля. При этом MR Egger предполагает, что плеiotропные эффекты SNP не коррелируют с их эффектами на exposure. Третьей альтернативой IVW в TwoSampleMR служит MR, основанная на медианной оценке $\frac{\beta_{MR}}{se_{MR}}$ инструментальных переменных [110,111]. Данный подход дает несмещенные оценки эффекта в случае, если хотя бы половина анализируемых SNP удовлетворяет базовым требованиям MR. Наконец, четвертый метод, реализованный в TwoSampleMR – это MR, основанная на моде распределения $\frac{\beta_{MR}}{se_{MR}}$ инструментальных переменных [112]. Этот подход разделяет SNP на группы по принципу сходства их эффектов, выделяет самую крупную из них и оценивает по ней β_{MR} . Метод основывается на предположении, что наиболее многочисленная группа SNP, действующих сонаправлено, – это SNP действующие на outcome напрямую через exposure, однако, как таковой проверки на вертикальную и горизонтальную плеiotропию он не проводит.

Помимо этих пяти методов MR, платформа MR-Base дает доступ к различным вариациям IVW, допускающим горизонтальную плеiotропию и корреляцию между инструментальными переменными [113,114], а также к методам поправки на горизонтальную плеiotропию MR-RAPS (MR using a Robust Adjusted Profile Score) [115] и MR-PRESSO (MR Pleiotropy RESidual Sum and Outlier) [40]. Последний используется для коррекции результатов IVW: на первом этапе MR-PRESSO проводит тест на нарушение второго положения MR, затем определяет SNP с плеiotропными эффектами по отклонениям в регрессионной модели β_{out} на β_{exp} , после чего проверяет, есть ли статистически значимое отличие в β_{MR} до и после исключения этих SNP. В случае, если метод обнаруживает разницу в оценках MR, анализ IVW стоит повторить без

плейотропных SNP для получения несмещенных оценок. MR-PRESSO также как и MR Egger основывается на предположении, что хотя бы для половины инструментальных переменных верно, что их эффект на exposure не зависит от плейотропного эффекта на outcome [108].

Помимо одномерных методов MR (то есть тестирующих связь между двумя признаками), существуют многомерные адаптации описанных выше подходов: многомерный IVW [116], MR-Egger [117], MR-Median [110] и другие. Такие методы позволяют проверять причинно-следственную связь между цепочкой из нескольких exposure и одним outcome. Результаты такого анализа можно интерпретировать как эффект одного exposure на outcome после поправки на влияние других признаков. Многомерная MR может быть использована для оценки эффекта признаков, которые выступают посредниками между exposure и outcome, для поправки на горизонтальную или вертикальную плейотропию. Проведение такого анализа может показаться идеальным решением для проверки сложных гипотез взаимодействия и получения несмещенных оценок, однако такой дизайн технически крайне сложен. Прежде всего, для каждой пары exposure – outcome в цепочке необходимо подобрать инструментальные переменные таким образом, чтобы они удовлетворяли основным требованиям MR. Также необходимо, чтобы каждое exposure было строго детерминировано набором SNP предыдущего exposure в цепочке. Нередко эти ограничения приводят к проблеме «слабых» инструментальных переменных (см. пункт 3.3.). При проведении такого анализа с целью поправки на плейотропные эффекты важно еще понимать, что «промежуточные» exposure эту поправку не проходят. Наконец, для оценки эффекта посредников между exposure и outcome многомерную MR нужно комбинировать с одномерными анализами, чтобы оценить общее, прямое и косвенное влияние на outcome.

Более простым и лаконичным решением проблемы плейотропии могут быть одномерные методы MR, позволяющие контролировать горизонтальную и вертикальную плейотропию одновременно. К ним относятся, например, MR-Robust [118] и MR-Lasso [111], основанные на устойчивой функции потерь. Другая группа методов, решающая сходную задачу, – это подходы, использующие смешанные гауссовские модели, например: MRMix [119], MR-Conmix (MR contamination mixture) [120] и CAUSE (Causal Analysis Using Summary Effect estimates) [39]. Среди всех перечисленных методов последний является устойчивым к наибольшему числу искажений MR: помимо вертикальной и горизонтальной плейотропии, он допускает перекрытие выборок в GWAS на exposure и outcome, справляется с проблемой слабых инструментальных переменных и ошибками в оценке их эффектов на exposure (см. подробнее в пункте 3.3.). CAUSE предполагает, что плейотропия присутствует всегда и SNP могут влиять на outcome двумя способами: 1) напрямую через exposure и горизонтальную плейотропию (Рисунок 2А) или 2) одновременно через вертикальную и горизонтальную плейотропию (Рисунок 2Б). Первый сценарий – это так называемая модель причинного влияния (causal model), второй – это модель

общих генетических эффектов (sharing model). Метод проводит попарное сравнение этих двух сценариев с нулевой моделью, предполагающей, что SNP вообще не влияют на outcome, а также сравнивает их между собой. В результате выявляется модель, наилучшим образом описывающая взаимосвязь между признаками. В случае приоритета модели причинного влияния делается вывод о том, что exposure имеет эффект на outcome.

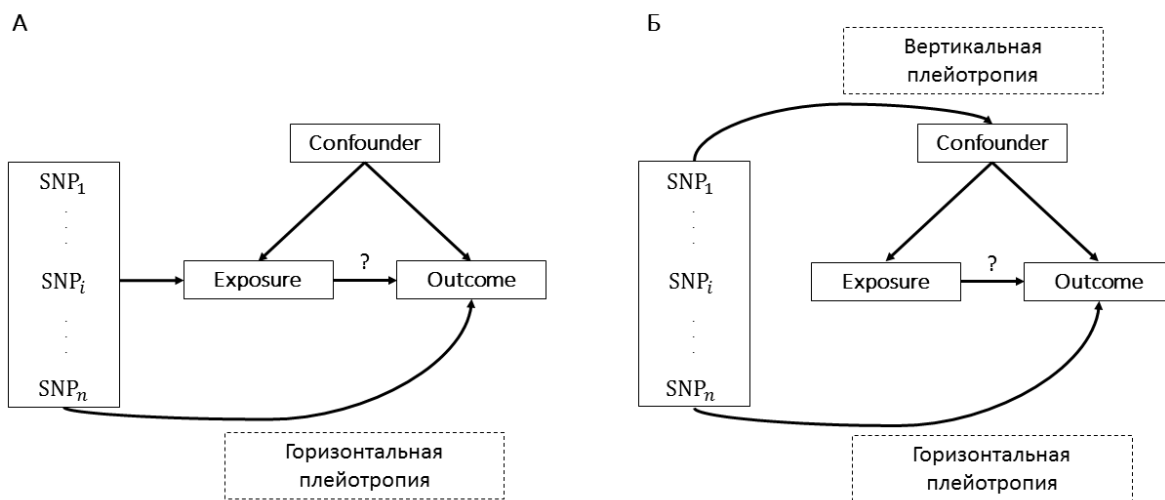


Рисунок 2. Сценарии влияния SNP на outcome в CAUSE. А. Модель причинного влияния. Б. Модель общих генетических эффектов.

Еще одним заметным преимуществом CAUSE является то, что он учитывает генетические корреляции между признаками, которые наряду с причинностью могут приводить к наблюдаемой связи между ними. Это не единственный подобный метод: с генетическими корреляциями работает еще, например, LCV (Latent causal variable) [121]. LCV оценивает долю генетических факторов, обуславливающую причинно-следственную связь в паре признаков (genetic causality proportion, GCP). Если $GCP > 0.6$, то причинное влияние есть, иначе – делается вывод о наличии вертикальной плейотропии. Метод также, как и CAUSE, позволяет перекрывание выборок, но в отличие от него выдает трудно интерпретируемые результаты: не дает информации о направлении и размере эффекта. Кроме того, LCV крайне чувствителен к способу определения фенотипа, малым размерам выборок, низкой наследуемости признаков и их высокой полигенности. Подробнее о различных причинах искажения результатов МР и способах борьбы с ними мы поговорим в следующей главе.

3.3. Искажения результатов Менделевской рандомизации, их причины и способы борьбы с ними

Помимо искажений MR, вызванных нарушением положений о запрете плеiotропии (о методах работы с этим было сказано выше), выделяют и другие причины искажений в MR, которые мы рассмотрим более подробно далее.

Слабые инструментальные переменные

Это искажение возникает из-за слабой ассоциации SNP с exposure. Такое может наблюдаться, в частности, в выборках небольшого размера. В одновыборочной MR это приводит к смещению оценки эффекта exposure на outcome в сторону ассоциации между признаками. В двухвыборочной MR (при отсутствии перекрытия выборок) оценка смещается в сторону нуля [122].

Старый подход к решению данной проблемы – использовать в анализе только SNP с F-статистикой ассоциации с exposure > 10 . Однако, как было показано недавно [122], это не является панацеей. Например, при увеличении числа инструментальных переменных с сохранением среднего значения F-статистики вероятность искажения результатов одновыборочной MR для отдельных методов может возрастать, потому что повышается риск вертикальной плеiotропии и гетерогенности между SNP. И напротив, при проведении анализа с единственной инструментальной переменной с F-статистикой > 10 искажения в MR также могут возникать. Поэтому современные рекомендации по обходу этой проблемы такие [122]: 1) проводить поправку на ковариаты; 2) проводить мета-анализ оценок эффекта SNP на exposure на уровне индивидуальных данных из разных выборок (мета-анализ результатов GWAS может вносить большее искажение в случае переоценки размера эффекта в отдельном исследовании – см. «проклятье победителя» далее); 3) проводить анализы чувствительности с использованием разных методов MR и различного количества SNP; 4) формировать список инструментальных переменных на основании результатов анализа ассоциаций SNP с exposure в независимой выборке индивидов (лучше всего использовать SNP, прошедшие репликацию) [106].

Коррелированные инструментальные переменные

Корреляция между инструментальными переменными обусловлена феноменом неравновесия по сцеплению. Использование коррелированных SNP в анализе нарушает базовое предположение MR о независимой сегрегации аллелей в популяции под действием законов Менделя, что приводит к искаженным результатам MR [106].

Решение состоит в том, чтобы включать в анализ только независимые друг от друга SNP, отбирать которые можно, например, по расстоянию на хромосоме и/или показателю неравновесия по сцеплению с помощью специальных программ [36,37].

Проклятье победителя

Это искажение результатов МР, которое возникает при работе с данными GWAS из-за традиции маркировать ассоциированные с признаком (в данном случае, exposure) локусы по SNP с наименьшим p-value ассоциации. Известно, что такие SNP не являются с большей вероятностью ответственными за ассоциацию всего локуса, но имеют более низкое p-value по случайным причинам. Их оценки эффекта и стандартные ошибки не являются в полной мере репрезентативными для локуса в целом, и часто оказываются завышенными относительно реальной ассоциации с признаком [123].

Рекомендуется формировать список инструментальных переменных на основании результатов GWAS на exposure в независимой выборке. При этом нередко оказывается, что эффекты отобранных SNP в анализируемой выборке оказываются меньше – в анализе затем используются именно они [123].

Ошибки в измерении ассоциации инструментальных переменных с exposure

Некорректно измеренный exposure приводит к смещенным оценкам в МР, поскольку эффект SNP на exposure не отражает реальной взаимосвязи [124]. Частным случаем может быть работа с exposure, изменяющимся во времени. Ассоциация SNP с таким признаком и его эффект на него может значительно меняться в зависимости от того, в какой момент времени был измерен фенотип. Отдельно стоит отметить exposure, которые обладают кумулятивным эффектом на outcome, для них особенно важно учитывать возраст испытуемых [125].

Важно видеть разницу между измеряемым фенотипом и реальным фактором, эффект которого на outcome вы хотите оценить (например, число выкуренных сигарет в день не в полной мере отражает эффект курения как фактора риска). Эту разницу желательно сокращать по возможности на этапе планирования дизайна исследования. В случае, если таковое несоответствие наблюдается, внимательно подходить к интерпретации результатов МР и ориентироваться именно на фенотип, использованный в работе. Нельзя забывать о том, что толкование результатов МР, как эффектов от воздействия exposure на outcome в течение жизни – это некоторое упрощение. Наиболее точной интерпретацией является «эффект на outcome, измеренный в определенный момент времени, от изменения exposure на единицу шкалы признака с момента зачатия или с момента инициации». Рекомендуется по возможности использовать в анализе только те SNP, чья ассоциация с exposure во времени устойчива. В качестве анализов чувствительности можно оценивать эффекты МР, используя разные выборки для exposure или проводить симуляции различных сценариев [125].

Канализация генетических эффектов

Это явление, при котором пагубное влияние генетических вариантов на организм нивелируется за счет компенсаторных механизмов развития. Оценка таких эффектов напрямую затруднительна (реализуется преимущественно в области генетической инженерии), поэтому методов борьбы с этим типом искажений на данный момент не существует. Тем не менее известно, что канализация может приводить к завышенным оценкам влияния exposure на outcome. Исключениями являются случаи, в которых роль компенсаторных механизмов развития на exposure мала. Например, когда в качестве exposure выступает фенотип, проявляющийся во взрослом возрасте при активном влиянии среды (например, курение или потребление алкоголя), или, когда генотип матери используется как exposure для оценки влияния среды на плод во внутриутробном периоде [126].

Перекрытие выборок

Суть искажения в смещении оценок двухвыборочной МР вследствие перекрытия выборок exposure и outcome. Характерно не для всех, но большинства методов МР. Перекрытие выборок опасно тем, что повышает риск двух других искажений МР: слабых инструментальных переменных и проклятья победителя. При этом наблюдается смещение оценок МР в сторону наблюдаемой корреляции между exposure и outcome. Замечено также, что смещение оценок более выражено у признаков с низкой наследуемостью и/или высокой полигенностью [127].

Рекомендовано оценивать меру искажения в случае, если перекрытие выборок неизбежно. Известно, что степень искажения тем меньше, чем больше размер выборок. Следовательно, увеличение размера выборки можно рассматривать как компенсаторный механизм [127]. Возможно также применение методов МР, устойчивых к данному типу искажений (например, CAUSE).

Эффект коллайдера

Коллайдер – это некоторая переменная, которая находится под одновременным влиянием пары факторов. Искажения возникают, когда проводится поправка на коллайдер. Например, оно может возникать в случае МР, в которой в качестве outcome выступает прогрессирование болезни или результат ее лечения. Если предполагаемые exposure и outcome одновременно влияют на постановку диагноза или включение в исследование (собственно, коллайдер), это создает наведенную связь между ними, что приводит к смещенным оценкам в МР. Кроме того, использование в анализе МР данных GWAS, в которых исследуемый фенотип был поправлен на наследуемую ковариату (например, если бы GWAS на диабет был с поправкой на индекс массы тела), также вызывает искажение результатов из-за эффекта коллайдера. Смещение оценок в МР при таком сценарии может выражаться в смене направления эффекта и изменении его размера

(как в большую, так и в меньшую сторону) [103]. По некоторым данным, при эффекте коллайдера ошибка I рода может достигать 70%.

Рекомендуется избегать поправок на коллайдеры. В случае если дизайн исследования этого не позволяет, следует использовать специальные методы коррекции этого искажения, к примеру подход, основанный на замене коллайдера на «остаточный» коллайдер – признак, который получается после регрессии коллайдера на инструментальные переменные [103].

Разное этническое происхождение индивидов в выборке

Тип искажения, характерный как для одновыборочной МР (приводит к стратификации выборки), так и для двухвыборочной МР (может наблюдаться внутри выборок и/или между ними). Возникает вследствие того, что структура неравновесия по сцеплению в геноме, частоты аллелей и их эффекты отличаются между разными этническими группами. Различаться может и влияние среды и культуры на исследуемые признаки, то есть появляется confounder и вертикальная плейотропия [101].

При проведении двухвыборочной МР рекомендуется использовать выборки одного происхождения. Если гетерогенность наблюдается внутри одной выборки, то проблему можно решить путем ее разделения по этнической принадлежности индивидов, и анализировать каждую группу отдельно. Альтернативным решением является поправка на главные компоненты матрицы родства членов выборки [101].

Эффект смещенной выборки

Оценка ассоциации между SNP и признаком в нерепрезентативной выборке приводит к искаженным результатам МР. В качестве частного случая эффекта смещенной выборки можно рассматривать эффект малой выборки и ошибку выжившего.

Предлагается использовать так называемые «контрольные» exposure – то есть проводить дополнительные МР анализы outcome с признаками с заведомо известным причинным эффектом на outcome (положительный контроль) или его отсутствием (отрицательный контроль). При этом выборки, в которых измерены контрольные exposure, должны быть подвержены такому же смещению и действию тех же confounder, как и выборка для основного exposure (желательно, чтобы сами выборки не перекрывались) [128].

Эффект малой выборки

При анализе ассоциации SNP с признаком в выборках малого объема оценки эффекта оказываются больше по модулю и менее точными в сравнении с более крупными выборками. Использование таких оценок искажает результаты МР [108].

Отчасти отрицательная корреляция между размером эффекта и точностью его оценки обусловлена тем, что негативные результаты, полученные на небольших выборках, реже

публикуются. Также это искажение тесно связано с эффектом смещенной выборки и слабыми инструментальными переменными.

Следует использовать для анализа данные, полученные в выборках большего объема или в мета-анализах.

Ошибка выжившего

В исследованиях индивидов старшей возрастной группы, в которых вступление в выборку испытуемых обусловлено достижением определённого возраста, может возникать искажение результатов МР, если exposure действовало на индивидов до начала исследования. Особенно уязвимыми к такому искажению оказываются результаты МР, оценивающей влияние exposure на смертность [129]. Такие исследования также часто сталкиваются с проблемой слабых инструментальных переменных.

Рекомендуется проверять ассоциацию инструментальных переменных и exposure со смертностью. Существуют также математические способы коррекции искажения результатов МР с помощью полупараметрических аддитивных моделей риска [129].

Ассортативное скрещивание

Тенденция индивидов выбирать себе партнеров с определенными характеристиками приводит к стратификации популяции и образованию крупных блоков неравновесия по сцеплению в геноме. Сочетание этих двух факторов повышает риски получить коррелированные инструментальные переменные и смещенную выборку, что вносит искажения в результаты МР. Искажение наблюдается даже в тех случаях, когда ни exposure, ни outcome не подвержены ассортативному скрещиванию напрямую [130].

Для устранения этого искажения предлагается использовать специальные методы, требующие использования индивидуальных данных от родственников. Например, возможно скорректировать оценки МР, сделав поправку на генотипы родителей или проведя анализ на близнецах [130].

Как можно заключить из всей приведенной выше информации, анализ МР требует учета множества нюансов, поэтому необходимо тщательно подходить к подбору дизайна исследования и инструментов для его проведения. Важно помнить о возможных искажениях, контролировать уровень ошибки I рода и осторожно подходить к интерпретации результатов.

3.4. Менделевская рандомизация для оценки потенциала перепрофилирования лекарственных средств

О сходстве между МР и РКИ было много сказано выше, однако недавно уровень этой аналогии вышел на новый уровень. Так в 2019 году вышло несколько статей [19,20], в которых МР применили для оценки потенциала перепрофилирования лекарственных препаратов для лечения

нецелевых заболеваний, а чуть позднее были опубликованы и общие рекомендации по проведению такого типа исследований [131]. Идея подхода проста и отличается от классической схемы проведения МР всего двумя модификациями. Во-первых, инструментальные переменные отбираются не из всего генома, а только из генов-мишеней лекарственного препарата и их цис-регуляторных регионов. При этом в качестве exposure выступает признак, через который препарат оказывает свое терапевтическое влияние на целевое заболевание (например, в случае бета-блокаторов – препаратов против сердечной недостаточности, таким признаком выступает систолическое давление). Во-вторых, для получения финальной оценки эффекта лекарства на интересующий нас outcome, необходимо оценку МР умножить на число, отражающее эффект лекарства на exposure (который берется из соответствующего РКИ). Применение МР для решения задачи перепрофилирования лекарственных средств имеет важное практическое значение, поскольку позволяет определить наиболее перспективные направления для будущих РКИ и сэкономить ресурсы фарминдустрии. Ведь известно, что разработка лекарств – это процесс долгий и дорогостоящий. Подготовка одного препарата обходится в миллиарды долларов США и требует порядка десяти лет, и даже проверка эффективности уже готового лекарства в рамках третьей фазы РКИ занимает до четырех лет [132].

4. Аналитическое заключение

Боль в спине широко распространена. Это сложный гетерогенный признак с высокой наследуемостью. Эффективная терапия боли в спине требует понимания механизмов ее возникновения. На данный момент популярна идея о биопсихосоциальной природе боли, указывающая на многообразие факторов влияния. Для установления этих факторов необходимо изучить причинно-следственные связи между болью в спине и ассоциированными с ней признаками. Решение этой задачи во многом упростилось с появлением МР. Однако при некорректном применении, этот метод может давать смещенные оценки. Поэтому проведение такого анализа требует глубокого понимания особенностей метода и внимания к деталям, что актуализирует проблему разработки протокола, направленного на минимизацию возможных искажений. Ожидаемые результаты этого анализа МР позволят выявить факторы риска боли в спине и оценить силу их влияния. В этой связи важное практическое значение имеют модифицируемые факторы риска боли в спине, воздействие на которые может предотвратить или облегчить боль в спине. Особенно интересны в этом отношении могут быть факторы риска, против которых существуют лекарства с доказанной эффективностью. Такие препараты могут иметь потенциальное воздействие и на боль в спине. Эффективность их применения для профилактики и лечения боли в спине важно оценить, и сделать это можно с помощью МР.

Материалы и методы

Материалы

Данные по дорсалгии и ассоциированным с ней признакам

Для выполнения части работы, посвященной исследованию ассоциаций дорсалгии с другими признаками, мы использовали данные результатов GWAS для этих признаков, находящиеся в открытом доступе и полученные на выборках максимального размера. Поиск данных проводился в базах данных GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) [30], OpenGWAS (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) [31] и PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), в каталоге UK Biobank – Neale lab (<http://www.nealelab.is/uk-biobank>) [32], а также на сайтах консорциумов GPC (Genetics of Personality Consortium, <https://tweelingenregister.vu.nl/gpc>), GLGC (Global Lipids Genetics Consortium, <http://www.lipidgenetics.org/>), GIANT (Genetic Investigation of ANthropometric Traits, https://portals.broadinstitute.org/collaboration/giant/index./GIANT_consortium) и др. В анализ были взяты данные от выборок людей исключительно европеоидного происхождения или от смешанных выборок с преобладанием европеоидов. Это было сделано для того, чтобы избежать искажения результатов МР, вызванных использованием данных от разных по происхождению групп [101]. Поскольку европеоидные выборки самые многочисленные, мы сосредоточились на них для достижения максимальной статистической мощности анализа. Данная работа была одобрена этическими комитетами UK Biobank (№11/NW/0382) и VA Puget Sound Health Care System (MIRB 00903), все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Для основных анализов МР мы использовали данные крупнейшего мета-анализа GWAS по дорсалгии, проведенного консорциумами DBDS и GO [133]. Общий объем выборки составил 119,110 случая и 909,847 контроля. Бинарный фенотип «Дорсалгия» был восстановлен по коду M54 из МКБ-10 и проанализирован при помощи логистической регрессии. Исходные данные имели геномную сборку GRCh38 и, для единообразия с другими данными, были переведены на сборку GRCh37 с использованием программы liftOver (<https://github.com/broadinstitute/liftover/>) перед началом работы.

Так как среди выборок, включенных в мета-анализ данных по дорсалгии, была выборка UK Biobank [32], которая входила также в GWAS по другим признакам, нами было принято решение о проведении дополнительных (*post hoc*) анализов МР, исключаящих перекрытие выборок между exposure и outcome, во избежание искажений результатов МР. Для этого мы использовали GWAS по дорсалгии из седьмого релиза данных биобанка Финляндии FinnGen [134]. В нем бинарный фенотип «M13 Дорсалгия» был определен на основании кодов МКБ-10 из электронных

медицинских карт (больше информации можно найти здесь: https://r7.risteys.finngen.fi/phenocode/M13_DORSALGIA). Этот GWAS был получен с использованием модели логистической регрессии, число случаев дорсалгии в выборке составило 44,509, количество контролей – 227,388.

На основании сведений из эпидемиологии и поиска данных GWAS в открытом доступе, нами было отобрано 22 признака, ассоциированных с дорсалгией, для анализа причинно-следственных связей с помощью MR. Эти признаки отражают потенциальные категории факторов риска боли в спине, такие как: личностные характеристики человека (тревожность, нейротизм, экстраверсия, готовность к сотрудничеству, сознательность и открытость опыту), показатели состояния сердечно-сосудистой системы (диастолическое и систолическое кровяное давление, уровни липидов в крови), диабет второго типа, социальные и поведенческие факторы (уровень образования, курение, потребление алкоголя, уровень физической активности, средняя продолжительность сна), депрессия и ожирение. Основные характеристики GWAS для дорсалгии и этих признаков представлены в таблице 1:

Таблица 1 – Данные по дорсалгии и ассоциированным с ней признакам

Признак	Модель ассоциации	Шкала признака или единицы измерения эффекта в GWAS	Размер выборки, источник
M54 Дорсалгия	Логистическая	Логарифм отношения шансов, $\log(\text{OR})^*$	N = 1,028,947, мета-анализ множества выборок, в т. ч. UK Biobank и FinnGen, выборка из Исландии и Дании [135]
M13 Дорсалгия	Логистическая	Логарифм отношения шансов, $\log(\text{OR})^*$	N = 271,897, FinnGen [134]
Тревожные расстройства	Линейная	Линейная шкала на бинарной переменной**	N = 361,194, UK Biobank [32]
Нейротизм	Линейная	SD = 3.2 единиц опросника EPQ-RS для нейротизма [136]	N = 380,060, UK Biobank [137]
Экстраверсия	Линейная	Единица шкалы, полученной при гармонизации нескольких опросников по экстраверсии методом IRT [32,33]	N = 63,030, Genetics of Personality Consortium [139]
Открытость опыту	Линейная	Единица опросника NEO-FFI по открытости опыту [140]	N = 17,375, Genetics of Personality Consortium [140]
Готовность к сотрудничеству	Линейная	Единица опросника NEO-FFI по готовности к сотрудничеству [140]	N = 17,375, Genetics of Personality Consortium [140]

Продолжение таблицы 1– Данные по дорсалгии и ассоциированным с ней признакам

Признак	Модель ассоциации	Шкала признака или единицы измерения эффекта в GWAS	Размер выборки, источник
Сознательность	Линейная	Единица опросника NEO- FFI по сознательности [140]	N = 17,375, Genetics of Personality Consortium [140]
Диастолическое кровяное давление	Линейная	SD = 10.5 мм рт. ст.	N = 436,424, UK Biobank [32]
Систолическое кровяное давление	Линейная	SD = 19.3 мм рт. ст.	N = 436,419, UK Biobank [32]
Холестерин ЛПНП	Линейная	SD = 39.9 мг/дл	N = 173,082, Global Lipids Genetic Consortium [141]
Холестерин ЛПВП	Линейная	SD = 17.9 мг/дл	N = 187,167, Global Lipids Genetic Consortium [141]
Триглицериды	Линейная	SD = 81.8 мг/дл	N = 177,861, Global Lipids Genetic Consortium [141]
Холестерин общий	Линейная	SD = 43.8 мг/дл	N = 187,365, Global Lipids Genetic Consortium [141]
Сахарный диабет второго типа	Логистическая	Логарифм отношения шансов, $\log(\text{OR})^*$	N = 898,130, DIAbetes Meta-ANalysis of Trans-Ethnic association studies Consortium [142]
Количество лет обучения	Линейная	SD = 4.2 года обучения	N = 766,345, мета-анализ множества выборок, в т. ч. UK Biobank, 23andMe и других выборок из Великобритании, США и Эстонии [143]
Курение	Линейная	SD = 0.5***	N = 518,633, мета-анализ выборок UK Biobank и Tobacco and Genetics Consortium [144]
Частота употребления алкоголя	Линейная	Увеличение категории частоты употребления алкоголя на 1 (категории: «никогда», «только по особым случаям», «1-3 раза в месяц», «1-2 раза в неделю», «3-4 раза в неделю», «ежедневно или почти ежедневно»)	N = 462,346, UK Biobank [32]
Количество дней в неделю с умеренной физической активностью более 10 минут	Линейная	Количество дней в неделю с умеренной физической активностью более 10 минут	N = 440,266, UK Biobank [32]
Общий уровень физической активности	Линейная	SD в единицах измерения акселерометра, шкала не указана	N = 91,105, UK Biobank [145]

Продолжение таблицы 1– Данные по дорсалгии и ассоциированным с ней признакам

Признак	Модель ассоциации	Шкала признака или единицы измерения эффекта в GWAS	Размер выборки, источник
Сидячее поведение	Линейная	SD в единицах измерения акселерометра, шкала не указана	N = 91,105, UK Biobank [145]
Продолжительность сна	Линейная	Количество часов в день	N = 460,099, UK Biobank [32]
Большое депрессивное расстройство	Логистическая	Логарифм отношения шансов, $\log(\text{OR})^*$	N = 500,199, мета-анализ выборок UK Biobank и Genetics of Personality Consortium [146]
Индекс массы тела	Линейная	SD = 4.8 кг/м ²	N = 322,154, Genetic Investigation of ANthropometric Traits Consortium [147]

* натуральный логарифм отношения шансов иметь диагноз в группе носителей эффекторного аллеля к шансам иметь диагноз в группе не носителей; SD – стандартное отклонение, единица измерения признаков, у которых дисперсия фенотипа была нормирована, то есть приведена к 1; ** GWAS был выполнен на бинарном признаке (1 – если человеку был присвоен хотя бы один из кодов F40 – F48 «Невротические связанные со стрессом и соматоформные расстройства» из МКБ-10, 0 – иначе), анализ выполнен с помощью линейной регрессии; *** GWAS был выполнен на бинарном признаке с нормированной дисперсией, анализ проводился с помощью линейной регрессии, единица измерения – стандартное отклонение, его размер был оценен по формуле

$$SD = \sqrt{pr \times (1 - pr)}, \quad (3)$$

где pr – это частота фенотипа в общей выборке после мета-анализа, оцененная в 0.47 на основании данных статьи [144]

С более подробной информацией о данных можно ознакомиться в таблице T1 приложения.

Все данные GWAS, использованные в этой части работы, прошли контроль качества и были приведены к единому формату с помощью инструментов платформы GWAS-MAP [33]. В ходе контроля качества проводилось сравнение геномных координат SNP, вариантов аллелей и их частот, указанных в данных GWAS, с параметрами тех же SNP из выборки 503 европейцев проекта 1000 Геномов (фаза 3, версия 5), а также сравнение приведенных в данных p -value с p -value, вычисленными из размера эффекта и его стандартной ошибки. Дополнительно проводились оценка распределения размера эффекта SNP на признак и подсчет фактора инфляции геномной статистики, удалялись дубликаты.

Данные для анализа потенциала перепрофилирования лекарственных средств

Вторая часть работы была посвящена поиску перспективных для перепрофилирования препаратов, которые, помимо своего основного назначения, могут быть использованы для лечения/профилактики боли в спине. Спектр этих препаратов был определен по результатам выполнения первой части работы: из числа признаков, показавших статистически значимый эффект на дорсалгию, были отобраны те, для которых уже существует медикаментозное лечение, эффективность которого для лечения боли в спине еще не была установлена. Таким фактором риска боли в спине стало повышенное артериальное давление. В качестве препаратов, действующих на него, мы выбрали три группы антигипертензивных средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, снижающие систолическое давление. Выбор этих групп препаратов, а так же протокол оценки их эффектов на боль в спине с помощью МР, был основан на статье доктора Гилла с соавторами [19]. Для проведения МР в этой части работы мы рассматривали систолическое давление в качестве exposure, а дорсалгию – как outcome. Вместо того, чтобы взять полные данные GWAS по систолическому давлению из первой части работы и отобрать из них инструментальные переменные, мы использовали уже готовый список инструментальных переменных для каждой группы препаратов из статьи Гилла [19]. Это решение было обусловлено тем, что в работе Гилла использовались данные большего размера, находящиеся в закрытом доступе, однако вся необходимая информация по инструментальным переменным была приведена в статье, что дало возможность использовать именно их и достичь большей мощности анализа. Статистики по всем инструментальным переменным были получены из данных мета-анализа GWAS по систолическому давлению (единица измерения фенотипа – 1 мм рт. ст.), проведенному на выборках UK Biobank и International Consortium of Blood Pressure с общим размером выборки в 757,601 человек европеоидного происхождения [148]. В качестве GWAS на outcome мы взяли данные мета-анализа дорсалгии с объемом выборки 1,028,947 из первой части работы [133].

Основные эффекты антигипертензивных препаратов направлены на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, которые, в свою очередь, ассоциированы с болью в спине [12]. Предполагается, что эта ассоциация может быть объяснена действием общего для боли в спине и сердечно-сосудистых заболеваний фактора риска. Согласно существующим гипотезам, таким фактором риска может быть не только гипертония, но и гиперлипидемия [149,150], следствием которой является атеросклероз. Поскольку влияние гипертонии и гиперлипидемии на сердечно-сосудистые заболевания является установленным фактом [151,152], в нашей работе мы сфокусировали свое внимание на оценке влияния этих факторов на боль в спине, желая проверить существующие гипотезы. В ходе работы нам удалось подтвердить, что гипертония также

является фактором риска дорсалгии, что подкрепляет первую гипотезу о взаимосвязи боли в спине и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако тот факт, что мы не обнаружили статистически значимого эффекта уровней липидов в крови на дорсалгию, еще не означает отсутствие такового: отрицательные результаты МР необходимо интерпретировать с осторожностью, в отдельных случаях они могут быть следствием недостатков дизайна исследования и не означать отсутствие причинно-следственной связи [153]. Приняв во внимание это, номинальную ($p\text{-value} < 0.05$) статистическую значимость анализа МР для ЛПНП и дорсалгии, а также сведения из литературы о том, что статины имеют умеренный антигипертензивный эффект [154] и могут влиять на боль в спине [155], мы решили исследовать эффекты статинов на боль в спине с помощью МР.

Для проведения этого анализа мы использовали в качестве exposure тот же GWAS уровней холестерина ЛПНП, который брали в первой части исследования [141]. Для верификации инструментальных переменных, аппроксимирующих действие статинов на уровень ЛПНП и коронарную болезнь сердца, мы использовали как outcome данные GWAS для коронарной болезни сердца, полученные с помощью логистической регрессии на выборке из 60,801 больного и 123,504 контролей (все европеоидного происхождения) из консорциума CARDIOGRAM & CD4 Consortium [156]. Так же как и остальные данные GWAS, использованные в этой работе, этот набор данных прошел предварительный контроль качества и унификацию с помощью платформы GWAS-MAP [33]. Наконец, для оценки эффекта статинов на боль в спине мы также использовали в качестве outcome данные по дорсалгии на выборке из миллиона человек [135].

Методы

Анализ генетических корреляций

Для ответа на вопрос, в какой мере наблюдаемые между болью в спине и связанными с ней признаками ассоциации могут быть обусловлены общей наследственной природой (плейотропным действием генов), мы провели анализ генетических корреляций. Парные генетические корреляции (r_g) между дорсалгией и 22 ассоциированными признаками, а также их наследуемость, рассчитанная по SNP (h^2), была оценена при помощи программы LD Score regression [35] ($--rg$ и $-h2$ опции, соответственно). Порог статистической значимости для SNP-обусловленной наследуемости был определен как $p\text{-value} \leq 2.17e-03 = 0.05/23$ после поправки Бонферрони [78]. Для парных генетических корреляций статистический порог был установлен на уровне $p\text{-value} \leq 1.98e-04 = 0.05/253$, где 253 – это общее число парных корреляций между 23 признаками. В ходе подготовки данных к этому анализу, из них были исключены все SNP с нулевыми оценками эффекта, стандартными ошибками и/или $p\text{-value}$ ассоциации, равными 0. Также были удалены генетические варианты с частотой минорного аллеля (minor allele frequency,

MAF) < 0.01. Данные GWAS были преобразованы в формат LD Score regression при помощи функции *tunge()* из пакета GenomicSEM v0.0.2 [34] на языке R.

Анализ причинно-следственных связей с помощью Менделевской рандомизации

Для оценки причинно-следственных связей между болью в спине и ассоциированными с ней признаками мы использовали два метода Менделевской рандомизации: мета-анализ статистик Вальда, взвешенных на обратную дисперсию (IVW) [38] и метод CAUSE [39]. Для каждой пары признаков «боль в спине – ассоциированный с ней фактор» мы провели первичные анализы МР в прямом (для оценки эффекта ассоциированного признака на боль в спине) и в обратном направлении (для оценки эффекта дорсалгии на ассоциированный признак). Порог статистической значимости для первичных анализов МР был установлен на уровне $p\text{-value} < 1.67e-03$ (см. пояснение в тексте ниже). Для тех пар признаков, которые показали статистически значимые результаты в первичных анализах хотя бы одним из методов МР (критерий 1), и у которых оценки эффектов IVW и CAUSE были согласованы между собой (критерий 2; β IVW и параметр γ из CAUSE имели одинаковый знак и схожую амплитуду), мы провели анализы чувствительности для каждого метода. По результатам сопоставления результатов первичных анализов и анализов чувствительности (направление эффектов во всех анализах должно совпадать; критерий 3) делался вывод о наличии причинно-следственной связи. В случае перекрытия выборок между exposure и outcome мы также проводили *post hoc* анализы на неперекрывающихся выборках и оценку искажения результатов МР. Для всех пар признаков была оценена статистическая мощность анализа. Более подробно о каждом из этапов анализа можно прочитать далее.

Определение порога статистической значимости

Включенные в анализ 22 ассоциированных с болью в спине признака (Таблица 1) представляют собой набор связанных фенотипов (например, уровень физической активности и малоподвижное поведение, систолическое и диастолическое артериальное давление, нейротизм и депрессия и т. д.). Для того чтобы оценить количество независимых статистических тестов в нашем исследовании, мы применили анализ главных компонент (principle component analysis, PCA). Мы использовали матрицу корреляций между 22 ассоциированными с болью в спине признаками, а также функции *princomp()* и *get_eigenvalue()* из R-пакета *factoextra* v1.0.7 (<http://www.sthda.com/english/rpkgs/factoextra>) для вычисления главных компонент и оценки доли объясненной ими дисперсии. Для расчетов была использована матрица именно генетических корреляций, поскольку использованные в работе данные GWAS имеют лишь небольшое перекрытие выборок (или не имеют его вовсе), что делает невозможным корректную оценку фенотипических корреляций между признаками с помощью существующих подходов. В

результате было показано, что 15 главных компонент описывают > 99% дисперсии исследуемых признаков. На основании этого, порог статистической значимости для MR анализов был определен как $p\text{-value} < 1.67e-03 = 0.05/(15*2)$, где 15 – это количество главных компонент с долей объясненной дисперсии > 99%, а 2 отражает двунаправленность тестов MR (прямое и обратное направление анализа).

Первичный анализ

Inverse Variance Weighted meta-analysis of Wald ratios, IVW

Анализ IVW проводился с помощью функций *mr()* и *mr_report()* из R-пакета TwoSampleMR v0.5.5 [157]. Анализ MR проводился как в прямом, так и в обратном направлении для каждой пары признаков «боль в спине – ассоциированный с ней фактор».

Для каждого теста мы отбирали инструментальные переменные в соответствии со следующим алгоритмом:

- 1) сначала мы формировали список общих SNP для каждой пары exposure и outcome;
- 2) затем мы отбирали из них SNP, ассоциированные с exposure с $p\text{-value} < 5e-08$;
- 3) для полученного списка SNP проводили процедуру отбора независимых вариантов из каждого ассоциированного локуса с помощью программы PLINK v1.9 [36,37] (функция *--clump*) – поиск независимых вариантов проводился итеративно для каждого следующего SNP с наименьшим $p\text{-value}$ ассоциации, на каждом этапе из анализа исключались все SNP, расположенные в окне $\pm 10,000$ кб от него и имеющие корреляцию с ним $r^2 > 0.001$ (корреляции между вариантами были оценены на референсной выборке из 503 европейцев из проекта «1000 Геномов» r3 v5); все варианты с частотой минорного аллеля (minor allele frequency, MAF) < 0.05 были также исключены.

Данные GWAS для exposure и outcome были гармонизированы с использованием функции *harmonise_data()* из R-пакета TwoSampleMR. Гармонизация данных включала в себя: проверку соответствия аллелей (референсного и альтернативного, их частот и совпадение цепей ДНК) и удаление палиндромов. Оценка эффекта exposure на outcome для каждой пары признаков была получена путем взвешенного на обратную дисперсию мета-анализа отношений эффектов SNP на outcome к их эффектам на exposure.

Causal Analysis Using Summary Effect estimates, CAUSE

Мы также провели анализ причинно-следственных связей между дорсалгией и ассоциированными признаками с помощью метода CAUSE (Causal Analysis Using Summary Effect estimates), реализованного в программном пакете *cause* v1.0.0.0274 на языке R

(<https://github.com/jean997/cause>) [39]. Для всех пар признаков мы провели первичный анализ MR в прямом и обратном направлении. В ходе этого для каждой пары exposure и outcome мы:

- 1) подготовили список общих для exposure и outcome SNP;
- 2) объединили данные GWAS для exposure и outcome и привели их в необходимый для CAUSE формат с помощью функции *gwas_merge()* из R-пакета *cause*;
- 3) оценили параметры шума модели на данных, используя функцию *est_cause_params()* из пакета *cause* и задав наименьшее количество SNP для оценки параметров равным 100,000;
- 4) из списка общих SNP отобрали независимые варианты с частотой минорного аллеля $MAF > 0.05$ и p-value ассоциации с exposure $< 1e-03$, применив функцию *--clump* из пакета PLINK v1.9 с параметрами окна в $\pm 10,000$ кб и пороговым значением корреляции между SNP $r^2 > 0.001$ (значения r^2 оценены на выборке из 503 участников проекта «1000 Геномов» р3 v5 европейского происхождения);
- 5) оценили параметры модели CAUSE для заданного набора независимых SNP из данных exposure и outcome с помощью функции *cause()* из R-пакета *cause*.

Результаты первичного MR анализа с помощью CAUSE расценивались как статистически значимые при $p\text{-value} < 1.67e-03$. Полученные оценки эффектов сравнивались между IVW и CAUSE согласно критериям, описанным выше.

Анализ чувствительности

Для тех пар признаков, для которых в первичном анализе были получены статистически значимые результаты ($p\text{-value} < 1.67e-03$), согласующиеся между методами по направлению и размеру эффекта (критерии 1 и 2), мы провели одноступенчатый анализ чувствительности для CAUSE и двухступенчатый анализ чувствительности для IVW.

Анализ чувствительности CAUSE предполагал исключение SNP, ассоциированных хотя бы с одним из 21 других признаков на уровне $p\text{-value} < 5e-07$, а также всех SNP, расположенных в окне 500 кб с такими вариантами. После этого анализ CAUSE проводился повторно.

В анализе чувствительности для IVW мы также делали фильтрацию инструментальных переменных по описанному алгоритму и повторяли анализ, а затем проводили поиск SNP, проявляющих горизонтальную плеiotропию, с использованием R-пакета MRPRESSO v1.0 [40] и снова запускали IVW из пакета TwoSampleMR.

Как было отмечено ранее, для выполнения критерия 3 все оценки эффекта в первичных анализах и анализах чувствительности должны совпадать по направлению.

Post hoc анализы

Для тех пар exposure и outcome, которые показали статистически значимые результаты в первичных анализах MR, но имели перекрывание выборок, мы провели *post hoc* (лат. «после этого») анализы, заменив данные мета-анализа дорсалгии на 1 миллионе человек на GWAS дорсалгии из биобанка Финляндии FinnGen [134], чтобы исключить перекрывание выборок. Эти анализы проводились методом IVW, как описано выше, и не включали дополнительных анализов чувствительности. В случае если оценки эффекта в *post hoc* анализе были близки к оценкам из первичных анализов (совпадали по направлению и были близки по модулю), мы делали вывод об устойчивости сигнала IVW к перекрыванию выборок и его достоверности.

Перевод оценок эффекта Менделевской рандомизации на логистическую шкалу

Для тревожности, которая исходно была измерена как бинарная переменная (см. тревожные расстройства в Таблице 1) и проанализирована с помощью линейной регрессии, мы перевели оценки эффектов IVW и CAUSE с линейной шкалы на логистическую. Это было сделано для анализов MR в прямом и обратном направлении в соответствии с формулами, предложенными в [158,159]. Так, для MR в прямом направлении мы умножили оценки эффекта и его стандартной ошибки на коэффициент $pr(1 - pr)$, а для анализов в обратном направлении – на коэффициент $\frac{1}{pr(1-pr)}$, где pr – частота фенотипа в выборке, определенная для тревожности как 0.003 на основании общего числа случаев и контролей в соответствующем GWAS.

Аналогичным образом мы перевели оценки эффектов курения для обоих методов и направлений анализа. Поскольку фенотип «курение» был изначально измерен как бинарная переменная, нормированная (дисперсия фенотипа была приведена к 1) перед анализом линейной регрессией, шкала признака описывается как 0 для контролей и $1/\sqrt{pr(1 - pr)}$ для случаев, где pr – частота курильщиков в выборке. Для того чтобы учесть нормирование фенотипа при переводе с линейной шкалы на логистическую, мы умножали оценки эффектов и их стандартные ошибки на $\sqrt{pr(1 - pr)}$ и $1/\sqrt{pr(1 - pr)}$ в анализах в прямом и обратном направлениях, соответственно. Частота курильщиков в выборке (pr) была оценена в 47% по данным исходного исследования [144]. Тот же подход был реализован при переводе оценки эффекта курения в *post hoc* анализе.

Оценка искажения результатов вследствие перекрывания выборок

Данные GWAS по дорсалгии, тревожности, нейротизму, кровяному давлению, уровню образования, курению, уровню физической активности, потреблению алкоголя, продолжительности сна и депрессии содержат в выборке участников биобанка Великобритании (UK Biobank). Согласно исследованиям [160], перекрывание выборок между exposure и outcome

может привести к смещенным оценкам эффекта в анализе IVW. В общем случае это приводит к смещению оценки в сторону 0, однако при слабых инструментальных переменных это смещение может быть в сторону наблюдаемой ассоциации между фенотипами и увеличиваться по мере увеличения перекрытия выборок. Несмотря на то, что мы использовали в анализе только инструментальные переменные, показывающие сильную взаимосвязь с exposure (p-value < 5e-08, F-статистика > 10), а также подкрепили наши результаты IVW *post hoc* анализами и анализом методом CAUSE, который устойчив к перекрытию выборок, мы решили дополнительно оценить, насколько смещенными являются оценки IVW и как меняется ошибка первого рода при перекрытии выборок в прямом и обратном анализе MR. Для этого мы воспользовались инструментом с веб-интерфейсом (<https://sb452.shinyapps.io/overlap/>), в котором реализован подход, предложенный Берджессом и соавторами для оценки искажения результатов MR [160]. Доля дисперсии exposure, объясненная инструментальными переменными (R^2), была оценена как

$$R^2 = \frac{\sum_i z_i^2}{N_{exposure}}, \quad (4)$$

где $N_{exposure}$ – размер выборки для exposure, а z_i^2 – это квадрат тестовой статистики для i -ой инструментальной переменной из GWAS на exposure, который вычисляется следующим образом:

$$z_i^2 = \left(\frac{\beta_{exposure_i}}{se_{exposure_i}} \right)^2 \quad (5)$$

Для расчетов использовались инструментальные переменные только из первичных анализов IVW. Полученные значения представлены в таблицах T2 – T3 приложения вместе с информацией о частоте фенотипа в выборке для outcome (оценены по соотношению случаев и контролей в соответствующих GWAS). Размеры выборок соответствующих признаков приведены в Таблице 1 и таблице T1 приложения. Погрешность оценки на основе наблюдений была произвольно принята равной 0.1.

Оценка ожидаемого размера эффекта при 80% мощности анализа

Для того чтобы оценить размер эффекта, который мог бы быть обнаружен при текущем пороге статистической значимости (p-value < 1.67e-03) и статистической мощности анализа 80%, мы подобрали соответствующее значение параметра несмещенности (non-centrality parameter, NCP) для распределения хи-квадрат с одной степенью свободы, оно оказалось равным 15.89. Затем для каждой пары exposure и outcome мы вычислили долю дисперсии exposure, объясненную инструментальными переменными (R^2), по формуле (4), описанной в разделе выше. Для вычислений использовались инструментальные переменные только из первичных анализов IVW. Далее мы оценили ожидаемый эффект MR на линейной шкале как

$$\beta_{MR_{linear}} = \sqrt{\frac{NCP}{R^2 * N_{outcome}}}, \quad (6)$$

где $N_{outcome}$ – размер выборки GWAS для outcome.

Поскольку дорсалгия, тревожность, курение, депрессия и диабет второго типа – бинарные признаки, нам было необходимо перевести оценки MR с линейной на логистическую шкалу. Это было сделано по формуле

$$\beta_{MR_{logistic}} = \beta_{MR_{linear}} * \frac{\sqrt{pr_{exposure} * (1 - pr_{exposure})}}{\sqrt{pr_{outcome} * (1 - pr_{outcome})}}, \quad (7)$$

где $pr_{exposure}$ и $pr_{outcome}$ – частоты фенотипа в выборках exposure и outcome, соответственно. В случае, если какой-либо из признаков в паре exposure и outcome был количественной переменной, мы заменяли соответствующую часть дроби (числитель или знаменатель) на 1.

Для тех количественных признаков, которые не были нормированы (единицы измерения не стандартное отклонение, SD) мы оценивали их SD, чтобы перевести оценки ожидаемого эффекта MR на ту же шкалу, которой был измерен исходный фенотип (см. Таблицу 1). Оценки SD были рассчитаны как квадратные корни из дисперсии фенотипа, вычисленной по данным GWAS на наборе независимых статистически незначимых SNP (подход, предложенный Винклером и соавторами [161]). Список независимых генетических вариантов был получен с помощью PLINK v1.9 и функции *--indep-pairwise*. Ожидаемые оценки эффектов MR были поделены на SD в случае, если ненормированный количественный признак выступал как exposure, и были умножены на SD иначе.

Ожидаемые направления эффектов были оценены по данным различных исследований [22,46,162–164]. В частности, мы предположили отрицательную связь дорсалгии с уровнем образования, сидячим образом жизни, готовностью к сотрудничеству, сознательностью, экстраверсией и открытостью опыту и положительную корреляцию со всеми остальными признаками. Поскольку тревожность положительно коррелирует с нейротизмом, который положительно связан с болью в спине, мы предположили, что тревожность также будет иметь положительную связь с дорсалгией.

Значения всех промежуточных параметров, необходимых для оценки эффектов при ожидаемой мощности анализа в 80% приведены в таблицах T2 – T3 приложения.

Оценка потенциала перепрофилирования лекарственных средств

Среди признаков, продемонстрировавших эффект на боль в спине, мы отобрали те, которые имеют известное медикаментозное лечение, эффективность которого для терапии боли в спине не была показана ранее. Такими факторами стала гипертония (повышенный уровень кровяного давления) и гиперлипидемия (повышенный уровень липидов в крови). Мы оценили эффекты от

снижения систолического давления и уровня ЛПНП на боль в спине. Для этого мы использовали протокол, предложенный в исследовании 2019 года Гилла и соавторов [19], в котором МР была применена для изучения побочных эффектов трех групп антигипертензивных средств: иАПФ, бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов. Особенностью данного протокола является использование инструментальных переменных, расположенных в генах-мишенях лекарств, и умножение оценок МР на коэффициенты, отражающие эффекты лекарства на exposure (берутся в РКИ). Протокол также предполагает проверку инструментальных переменных на подготовительном этапе, путем анализа МР против целевого заболевания – это позволяет убедиться в воспроизводимости основного эффекта лекарства из РКИ. В нашей работе мы применили описанный протокол, чтобы оценить потенциал применения иАПФ, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и статинов для лечения боли в спине. В качестве exposure использовалось снижение артериального давления и уровней ЛПНП посредством четырех классов препаратов, а в качестве outcome – дорсалгия.

Выбор инструментальных переменных

Для анализа эффектов трех групп антигипертензивных препаратов мы использовали списки подтвержденных инструментальных переменных из работы Гилла и соавторов [19]. Для проведения анализа эффектов статинов, мы воспроизвели предложенный в той же статье протокол отбора инструментальных переменных. Сначала мы подготовили список распространенных препаратов из группы статинов на основе анализа литературы. Затем мы определили гены-мишени этих лекарств с помощью базы данных DrugBank [41]. Геномные координаты каждого гена и его регуляторных областей были определены с использованием платформы GeneCards v5.4 и базы данных GeneHancer [42]. Из GWAS для уровня ЛПНП был сформирован набор SNP, относящихся к генам-мишеням статинов и их регуляторным последовательностям. Из этого списка полиморфизмов были отобраны независимые SNP с помощью функции *--clump* из программы PLINK v1.9 [36,37]. Поиск независимых вариантов проводился итеративно в окне $\pm 10,000$ кб от SNP с наименьшим p-value ассоциации с ЛПНП среди всех полиморфизмов с p-value $< 5e-08$ и квадратом корреляции с ним $r^2 > 0.1$ (r^2 были предварительно рассчитаны на данных 503 европейцев из проекта «1000 Геномов» r3 v5).

Подтверждение инструментальных переменных с помощью данных РКИ

Прежде чем перейти к анализу эффекта лекарственных средств на боль в спине, мы проверили отобранные инструментальные переменные, чтобы убедиться, что они действительно аппроксимируют эффекты соответствующих лекарств. Поскольку для трех групп антигипертензивных препаратов мы использовали готовые списки инструментальных переменных, которые уже были проверены Гиллом и соавторами в их статье [19], проверка

проводилась только для инструментальных переменных статинов. Суть проверки состояла в следующем: мы использовали подготовленный нами список инструментальных переменных из генов-мишеней статинов, чтобы в ходе анализа МР подтвердить их эффект на коронарную болезнь сердца и сопоставить полученные оценки эффекта с данными РКИ. Для этого мы взяли данные GWAS по ЛПНП и коронарной болезни сердца в качестве exposure и outcome, соответственно, а сам анализ МР проводили методом IVW, реализованном в пакете TwoSampleMR v0.5.5, с помощью функций *harmonise_data()* и *mr()*. Оценка эффекта МР была умножена на коэффициент, отражающий влияние статинов на снижение уровня ЛПНП. Это было сделано для того, чтобы полученное в МР значение эффекта уровня ЛПНП на коронарную болезнь сердца можно было сравнить с эффектом статинов на коронарную болезнь сердца из РКИ. По данным РКИ [165], эффект статинов на уровень ЛПНП составляет $\ast(-1.0852)$ ммоль/л концентрации ЛПНП, однако поскольку в использованном нами GWAS уровня ЛПНП единицы измерения были SD = 39.9 мг/дл, чтобы корректно перевести шкалу эффекта, мы сначала перевели эффект статинов на ЛПНП в мг/дл (-41.964 мг/дл), а затем умножили оценку эффекта МР на $-1.05 = -41.964/39.9$. Полученное значение сравнивали с эффектом терапии статинами на риск развития коронарных синдромов (снижение на 27%, CI_{95%} 23 – 30%) [165].

Анализ Менделевской рандомизации против дорсалгии

Списки подтвержденных инструментальных переменных были использованы для оценки эффектов четырех групп препаратов на дорсалгию. Для анализа эффектов антигипертензивных препаратов мы использовали три набора SNP (для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов и ингибиторов кальция). Для перевода на итоговую шкалу, оценки МР были умножены на эффекты лекарств из данных РКИ [166]: -21.14, -9.51 и -8.90 мм рт. ст. для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов и ингибиторов кальция, соответственно. Эффект статинов на уровень ЛПНП был учтен с помощью коэффициента - 1.05, как описано выше. Анализ МР проводился методом IVW через пакет TwoSampleMR v0.5.5, в качестве outcome использовались данные мета-анализа GWAS дорсалгии на выборке в 1 миллион человек. Порог статистической значимости тестов был установлен на уровне $p\text{-value} < 0.0125 = 0.05/4$, где 4 – это общее число групп препаратов в анализе.

Оценка ожидаемого размера эффекта при 80% мощности анализа

Расчет ожидаемых эффектов лекарственных средств при 80% мощности анализа проводился по тем же формулам, что были описаны ранее в разделе «Методы». Для заданного порога значимости $p\text{-value} < 0.0125$ параметр нецентральности *NCP* для распределения хи-квадрат с одной степенью свободы был определен как 11.15. Для каждой группы лекарств мы рассчитали R^2 – долю дисперсии exposure, объясненную инструментальными переменными, и линейную

оценку эффекта МР ($\beta_{MR_{linear}}$). Ввиду того, что дорсалгия – это бинарный признак, проанализированный в GWAS с помощью логистической регрессии, нам понадобилось перевести ожидаемые эффекты с линейной шкалы на логистическую по формуле

$$\beta_{MR_{logistic}} = \frac{\beta_{MR_{linear}}}{\sqrt{pr_{outcome}*(1-pr_{outcome})}}, \quad (8)$$

где $pr_{outcome}$ – частота дорсалгии в выборке outcome (12%). Наконец, мы умножили оценки $\beta_{MR_{logistic}}$ на коэффициенты, отражающие эффект лекарства на exposure, и поделили их на стандартное отклонение фенотипа exposure. Для систолического давления SD было оценено в 20.17 мм рт. ст., как среднее значение SD по всем выборкам из соответствующего мета-анализа GWAS [148].

Результаты

Разработка протокола исследования причинно-следственных связей методами Менделевской рандомизации

В рамках данной работы был разработан многоступенчатый протокол анализа причинно-следственных связей между признаками с помощью методов MR и данных GWAS. Предложенный подход предполагает анализ генетических корреляций между признаками на первом этапе с целью ответа на вопрос, в какой мере наблюдаемая между ними ассоциация может быть объяснена общностью наследственных факторов. В нашем варианте для анализа корреляций мы предложили использовать метод LD Score regression [35], однако для реализации этого этапа может подойти и метод SumHer [167], также работающий с данными GWAS, или любой другой способ оценки генетических корреляций, например, близнецовый метод (при наличии соответствующего типа данных) или поиск информации в литературных источниках. Учет генетических корреляций между признаками необходим для корректной интерпретации результатов MR, а в случае высоких значений параметра могут потребоваться особые методы MR, учитывающие общую генетическую природу признаков [121], или же такой анализ может стать и вовсе нерелевантным (например, при $|rg| > 0.9$). При умеренных значениях генетической корреляции ($|rg| \leq 0.6$) принимается решение о целесообразности проведения MR.

Дальнейшие шаги протокола предполагают проведение анализов MR в двух направлениях: прямом и обратном – для исключения двунаправленности эффекта [168]. Анализ MR в каждом направлении также проводится поэтапно с использованием двух методов MR: IVW [38] и CAUSE [39]. Начинается все с первичных анализов MR двумя методами. В случае, если хотя бы один из методов выдает статистически значимый результат (критерий 1) и оценки эффектов IVW и CAUSE согласуются между собой по направлению и амплитуде (критерий 2), предполагается проведение анализов чувствительности, контролирующего выполнение требований MR к инструментальным переменным. По результатам анализов чувствительности делается вывод о наличии эффекта exposure на outcome, если оценки из первичных анализов совпадают с оценками из анализов чувствительности по знаку (критерий 3).

Использование двух методов MR в анализе позволяет балансировать их недостатки и расширяет возможности анализа. В частности, метод IVW является стандартным методом MR и его результаты легко интерпретировать, однако этот метод требует четкого соблюдения трех основных предположений MR для инструментальных переменных [157]. В то же время модель CAUSE более гибкая и допускает нарушение предположений о горизонтальной и вертикальной плейотропии [39], но интерпретация результатов анализа не так проста. Модель IVW не включает в себя посторонние факторы, связанные и с exposure, и с outcome. CAUSE, напротив, включает

их в модель, но предполагает, что такой фактор только один. Метод IVW чувствителен к перекрытию выборок exposure и outcome [157,160], CAUSE же к нему устойчив [39]. Кроме того, мощность анализа IVW может быть снижена в случае слабых инструментальных переменных, а при отсутствии в GWAS на exposure сигналов с $p\text{-value} < 5e-08$ анализ становится практически невозможным. IVW хорошо подходит для анализа олигогенных признаков, например, молекулярных и биохимических. При малом количестве инструментальных переменных оценки эффекта в IVW могут быть смещены из-за гетерогенности их эффектов. CAUSE менее требователен к силе инструментальных переменных (он работает с большим количеством SNP с $p\text{-value} < 1e-03$) и пригоден для анализа полигенных признаков с гетерогенными эффектами SNP [39]. Этот метод в целом реже выдает ложно-положительные результаты. Тем не менее, при некоторых сценариях CAUSE имеет сниженную мощность анализа по сравнению с другими методами MR (например, при наличии причинно-следственной связи и отсутствии вертикальной плеiotропии, кроме случаев, когда GWAS на exposure имеет низкую мощность, а на outcome – высокую) [39], поэтому сочетание IVW и CAUSE в одном протоколе позволяет учесть сильные и слабые стороны каждого из методов.

Для контроля выполнения основных положений MR и обхода ограничений методов IVW и CAUSE, мы внесли ряд изменений в стандартные протоколы проведения этих анализов. Для выполнения положения (1) MR мы выбирали инструментальные переменные, ассоциированные с exposure на полногеномном уровне значимости ($p\text{-value} < 5e-08$) в IVW анализе. Согласно рекомендациям, анализ в IVW также следует включать только те SNP, чьи ассоциации с exposure были подтверждены в независимом исследовании во избежание проклятья победителя [123,169]. В связи с тем, что для каждой пары exposure и outcome анализировалось два набора инструментальных переменных, отбираемых двумя разными методами, мы сочли это достаточным для проверки устойчивости результатов MR к проклятью победителя, поскольку CAUSE не накладывает подобных ограничений на инструментальные переменные. Другим важным требованием к инструментальным переменным является их независимость друг от друга [169]. Выполнение этого условия контролировалось путем отбора независимых SNP с помощью программы PLINK для анализа обоими методами MR. В случае CAUSE такой подход является модификацией стандартного протокола запуска, предполагающего упрощенную процедуру отбора независимых SNP, без учета силы их ассоциации с exposure. Напротив, использование PLINK позволяет отбирать из набора коррелированных маркеров SNP с наименьшим $p\text{-value}$, то есть наиболее репрезентативный [36,37].

Для оценки того, насколько эффекты IVW могут быть искажены из-за невыполнения положения (2) MR о недопущении горизонтальной плеiotропии, мы сопоставляли их с результатами CAUSE, который к горизонтальной плеiotропии устойчив. Дополнительно

выполнение этого требования для IVW проверялось в анализах чувствительности с помощью MR-PRESSO [40], который позволяет определить SNP, проявляющие горизонтальную плеiotропию, и исключить их из анализа. Наконец, выполнение положения (3) о выборе инструментальных переменных, не ассоциированных с факторами, связанными и с exposure, и с outcome, также контролировалось несколькими способами. Во-первых, в дополнение к методу IVW мы использовали CAUSE, который, в отличие от IVW, допускает вертикальную плеiotропию и, соответственно, его оценки эффекта exposure на outcome к нарушению положения (3) устойчивы. Однако модель CAUSE тоже имеет свои ограничения – она предполагает, что вертикальная плеiotропия возможна по отношению только к одному фактору, в то время как наиболее вероятным является сценарий с несколькими факторами. Для того, чтобы обойти это ограничение модели CAUSE и проконтролировать выполнение положения (3) в IVW, в анализах чувствительности мы исключали все SNP, которые были ассоциированы с каким-либо из связанных с exposure и outcome факторов на уровне $p\text{-value} < 5e-07$ (в нашем случае список таких факторов – это список из 22 ассоциированных с болью в спине признаков, см. Таблицу 1). Поскольку предложенные нами анализы чувствительности предполагают сокращение количества SNP в анализе, а значит, потерю его мощности, при оценке полученных результатов мы не требовали статистической значимости эффектов, а только совпадение их направления с первичными анализами MR.

Для оценки возможного искажения результатов IVW из-за перекрытия выборок мы проводили *post hoc* анализы, в которых выборки exposure и outcome были полностью независимы. Такой дизайн приводил к снижению статистической мощности из-за сокращения объема выборок, поэтому при интерпретации результатов *post hoc* анализов мы ориентировались на то, воспроизводится ли в них направление эффекта из первичных анализов MR, а не на то, проходят ли они порог статистической значимости. В дополнение к анализам *post hoc* мы проводили количественную оценку смещения результатов IVW и ошибки первого рода при перекрытии выборок [160]. В совокупности с результатами других анализов это позволяет сделать вывод о том, насколько полученные оценки MR отражают реальный эффект exposure на outcome.

В ряде случаев для облегчения интерпретации результатов MR требуется перевод их на другую шкалу. В предложенном нами протоколе предполагается перевод эффектов на логистическую шкалу для бинарных признаков, проанализированных с помощью линейной регрессии. Это было сделано для того, чтобы результаты IVW можно было перевести в отношение шансов напрямую.

Важным этапом анализа является оценка его статистической мощности. Это необходимо для планирования эксперимента и понимания полученных результатов. Для достижения наибольшей мощности анализа MR рекомендуется использовать выборки максимального размера из имеющихся. При этом не стоит забывать о единстве этнического происхождения в выборках

exposure и outcome, поскольку нарушение этого условия приводит к искажению результатов МР. В нашем исследовании мы предпочли больший размер выборки независимости выборок exposure и outcome, поскольку перекрывание выборок не слишком велико, а выигрыш в мощности анализа нивелирует ущерб от перекрывания выборок [127]. Полная схема разработанного протокола анализа приведена на рисунке 3:

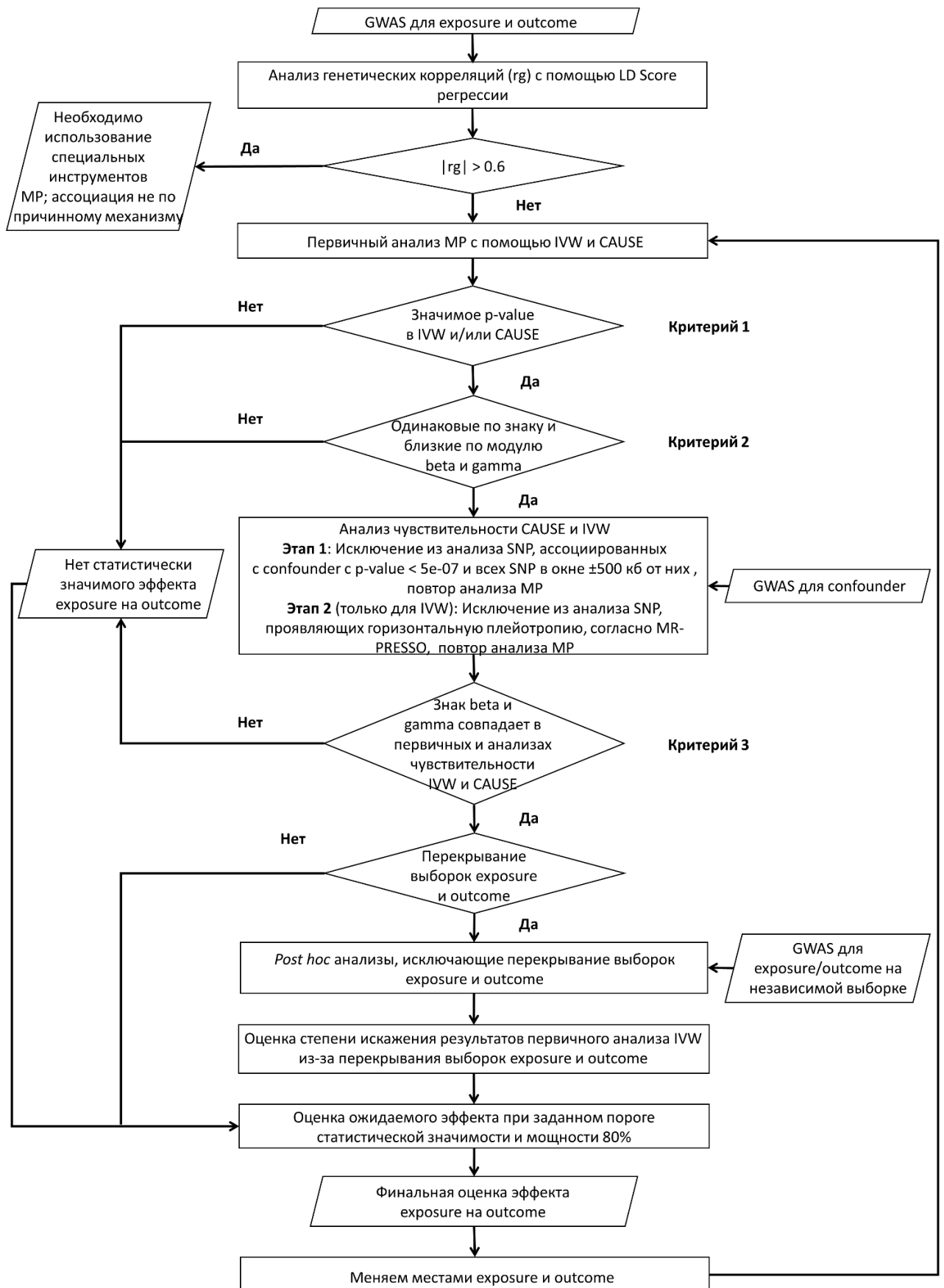


Рисунок 3. Общая схема протокола анализа причинно-следственных связей методами MR

* в CAUSE мы используем p-value для сравнения модели общих генетических эффектов с моделью причинного влияния

В разработанном нами протоколе мы постарались учесть генетическую природу признаков и особенности разных методов МР, чтобы сделать более объективные выводы о причинно-следственных связях между признаками. Однако наш протокол все же имеет ряд недостатков и ограничений. В частности, при высоких генетических корреляциях между exposure и outcome лучше дополнительно использовать специализированные методы МР, учитывающие этот аспект в модели. Кроме того, предложенный протокол может быть чувствителен к проклятью победителя, поскольку не требует, чтобы инструментальные переменные были подтверждены в независимых исследованиях. Несмотря на то, что это является хорошей практикой в анализе IVW, выполнить эту рекомендацию не всегда представляется возможным. В частности, для многих признаков может просто не быть исследований на независимых выборках достаточного размера. Другим ограничением нашего протокола является то, что он не учитывает искажение результатов МР вследствие ассортативного скрещивания [130,170,171]. Существующие для этого методы требуют наличия информации о генотипах всех участников исследования [172] или предполагают проведение анализов на родственниках [130,173], что существенно ограничивает возможности применения этих подходов. Их использование в рамках данного протокола невозможно по причине того, что данные GWAS не содержат необходимой информации.

Генетические корреляции и наследуемость

Оцененная нами SNP-основанная наследуемость 22 ассоциированных с дорсалгией признаков оказалась небольшой: не более 23%. Сама же дорсалгия имеет SNP-основанную наследуемость 2%, что согласуется с оценками SNP-основанной наследуемости для схожих признаков (например, наследуемость хронической боли в спине составляет 4% [98]). Отличие этих значений от наследуемости, оцененной в близнецовых исследованиях, известно в генетике как проблема потерянной наследуемости и объясняется недостаточной изученностью генетического контроля признака [174]. Генетические корреляции дорсалгии с большинством ассоциированных признаков слабые (0.15 – 0.37 по модулю). Уровень образования и большое депрессивное расстройство сильнее генетически коррелируют с дорсалгией (-0.56 и 0.51, соответственно, см. таблицу Т4 приложения), однако эти корреляции все еще можно считать умеренными. Большинство признаков имеют положительную генетическую корреляцию с дорсалгией, однако уровень образования, продолжительность сна, открытость опыту, уровень холестерина ЛПНП и общий уровень физической активности отрицательно генетически коррелированы с дорсалгией. Девять признаков не показали статистически значимой генетической корреляции с дорсалгией, что может свидетельствовать не только об отсутствии генетической связи, но и о недостаточной мощности анализа. Для остальных же признаков результаты указывают на то, что ассоциация дорсалгии с ними в большей степени обусловлена связью на уровне фенотипов, нежели общей

наследственной природой. В то же время, уровень образования и большое депрессивное расстройство имеют более выраженные генетические корреляции с дорсалгией, приближенные к порогу $|rg| \leq 0.6$ из нашего протокола. По этой причине, интерпретация результатов МР для данных признаков требует большей осторожности.

Факторы риска дорсалгии

В результате анализа МР мы обнаружили статистически значимые негативные эффекты курения (OR = 1.20, CI_{95%} 1.15 – 1.26, p-value = 5.88e-14), более частого употребления алкоголя (OR = 1.28 в пересчете на увеличение категории потребления, CI_{95%} 1.19 – 1.39, p-value = 8.38e-10), депрессии (OR = 1.37, CI_{95%} 1.25 – 1.50, p-value = 1.18e-11), повышенного диастолического (OR = 1.10 на каждые 10.5 мм рт. ст., CI_{95%} 1.04 – 1.17, p-value = 9.84e-04) и систолического (OR = 1.09 на каждые 19.3 мм рт. ст., CI_{95%} 1.04 – 1.15, p-value = 6.30e-04) кровяного давления, а также повышенного уровня нейротизма (OR = 1.51 на каждые 3.2 единицы опросника EPQ-RS для нейротизма, CI_{95%} 1.37 – 1.67, p-value = 7.80e-16) и избыточной массы тела (OR = 1.14 на каждые 4.8 кг/м², CI_{95%} 1.05 – 1.23, p-value = 1.38e-03) на дорсалгию. Достоверный протективный эффект на дорсалгию показали более высокий уровень образования (OR = 0.54 на каждые 4.2 года обучения, CI_{95%} 0.51 – 0.58, p-value = 3.63e-89) и большая продолжительность сна (OR = 0.75 на каждый дополнительный час сна в сутки, CI_{95%} 0.63 – 0.89, p-value = 1.10e-03). Все эти эффекты были показаны в первичных анализах и подтверждены в ходе анализов чувствительности обоими методами (IVW и CAUSE) (см. Таблицу 2 и таблицы T6 – T8 приложения).

Таблица 2 – Эффекты ассоциированных с болью в спине признаков на дорсалгию

Exposure	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Количество лет обучения	Первичный	303	-0.611	0.031	3.63e-89	0.54 (0.51,0.58)	967	-0.602 (-0.673, -0.530)	3.17e-12	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	118	-0.559	0.046	7.51e-34	0.57 (0.52,0.63)	478	-0.530 (-0.639, -0.423)	4.63e-07				
Курение ^{gе}	Первичный	133	0.186	0.025	5.88e-14	1.20 (1.15,1.26)	812	0.186 (0.144, 0.227)	3.15e-06	Логарифм отношения шансов дорсалгии при наличии признака	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	39	0.104	0.032	1.02e-03	1.11 (1.04,1.18)	356	0.126 (0.063, 0.189)	5.77e-03				
Частота употребления алкоголя	Первичный	94	0.250	0.041	8.38e-10	1.28 (1.19,1.39)	765	0.257 (0.179, 0.333)	0.222	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	18	0.092	0.063	0.145	1.10 (0.97,1.24)	315	0.100 (-0.005, 0.214)	0.335				

Продолжение таблицы 2 – Эффекты ассоциированных с болью в спине признаков на дорсалгию

Exposure	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Количество дней в неделю с умеренной физической активностью более 10 минут	Первичный	16	-0.005	0.082	0.955	1.00 (0.85,1.17)	577	0.032 (-0.032, 0.097)	0.673	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-
Общий уровень физической активности	Первичный	6	-0.160	0.131	0.221	0.85 (0.66,1.10)	533	-0.042 (-0.122, 0.037)	0.602	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-
Малоподвижное поведение	Первичный	4	0.018	0.201	0.929	1.02 (0.69,1.51)	484	0.011 (-0.100, 0.122)	1.000	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-

Продолжение таблицы 2 – Эффекты ассоциированных с болью в спине признаков на дорсалгию

Exposure	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Продолжительность сна	Первичный	64	-0.290	0.089	1.10e-03	0.75 (0.63,0.89)	719	-0.323 (-0.452, -0.188)	2.13e-02	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	13	-0.142	0.141	0.315	0.87 (0.66,1.14)	309	-0.280 (-0.469, -0.087)	8.49e-02				
Большое депрессивное расстройство	Первичный	46	0.314	0.046	1.18e-11	1.37 (1.25,1.50)	658	0.275 (0.218, 0.332)	1.87e-05	Логарифм отношения шансов дорсалгии при наличии признака	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	5	0.403	0.083	1.12e-06	1.50 (1.27,1.76)	275	0.214 (0.122, 0.304)	6.30e-03				
Диастолическое кровяное давление	Первичный	244	0.096	0.029	9.84e-04	1.10 (1.04,1.17)	870	0.088 (0.030, 0.146)	7.63e-02	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	46	0.130	0.053	1.39e-02	1.14 (1.03,1.26)	340	0.064 (-0.040, 0.169)	0.537				

Продолжение таблицы 2 – Эффекты ассоциированных с болью в спине признаков на дорсалгию

Exposure	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Систолическое кровяное давление	Первичный	230	0.088	0.026	6.30e-04	1.09 (1.04,1.15)	852	0.075 (0.020, 0.130)	8.78e-02	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	45	0.118	0.050	1.76e-02	1.13 (1.02,1.24)	301	0.057 (-0.045, 0.163)	0.555				
Холестерин ЛПНП	Первичный	72	-0.028	0.012	2.15e-02	0.97 (0.95,1.00)	397	-0.012 (-0.043, 0.015)	0.773	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-
Холестерин ЛПВП	Первичный	94	-0.025	0.021	0.245	0.98 (0.94,1.02)	467	-0.022 (-0.065, 0.016)	0.658	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-

Продолжение таблицы 2 – Эффекты ассоциированных с болью в спине признаков на дорсалгию

Exposure	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Холестерин общий	Первичный	83	-0.034	0.016	4.02e-02	0.97 (0.94,1.00)	417	-0.0170 (-0.045, 0.013)	0.557	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-
Триглицериды	Первичный	65	0.015	0.023	0.504	1.02 (0.97,1.06)	421	0.025 (-0.018, 0.073)	0.621	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-
Сахарный диабет второго типа	Первичный	189	0.020	0.010	3.88e-02	1.02 (1.00,1.04)	789	0.036 (0.017, 0.057)	4.64e-02	Логарифм отношения шансов дорсалгии при наличии признака	Нет	-	-

Продолжение таблицы 2 – Эффекты ассоциированных с болью в спине признаков на дорсалгию

Exposure	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Тревожные расстройства ^g	Первичный	0	-	-	-	-	371	0.020 (-0.030, 0.071)	0.609	Логарифм отношения шансов дорсалгии при наличии признака	Нет	-	-
Нейротизм	Первичный	91	0.414	0.051	7.80e-16	1.51 (1.37,1.67)	761	0.383 (0.304, 0.461)	1.48e-04	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	15	0.147	0.089	9.76e-02	1.16 (0.97,1.38)	361	0.244 (0.125, 0.361)	8.73e-03				
Экстраверсия	Первичный	0	-	-	-	-	424	0.049 (-0.191, 0.289)	0.990	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-

Продолжение таблицы 2 – Эффекты ассоциированных с болью в спине признаков на дорсалгию

Exposure	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Открытость опыту	Первичный	1	-0.010	0.012	0.420	0.99 (0.97,1.01)	275	-0.030 (-0.074, 0.015)	0.128	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-
Готовность к сотрудничеству	Первичный	0	-	-	-	-	285	0.005 (-0.036, 0.045)	1.000	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-
Сознательность	Первичный	1	-0.006	0.012	0.620	0.99 (0.97,1.02)	296	0.002 (-0.016, 0.019)	1.000	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Нет	-	-

Продолжение таблицы 2 – Эффекты ассоциированных с болью в спине признаков на дорсалгию

Exposure	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MR ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Индекс массы тела	Первичный	65	0.129	0.040	1.38e-03	1.14 (1.05,1.23)	437	0.137 (0.062, 0.203)	0.157	Логарифм отношения шансов дорсалгии в пересчете на единицу измерения признака	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	11	0.026	0.074	0.727	1.03 (0.89,1.19)	144	0.068 (-0.063, 0.200)	0.637				

IVW – Inverse Variance Weighted meta-analysis of Wald ratios ; CAUSE – Causal Analysis Using Summary Effect estimates; N_{SNP} – количество SNP в анализе; Beta – оценка эффекта exposure на outcome в IVW; SE – стандартная ошибка beta; OR – odds ratio, отношение шансов; Gamma – оценка эффекта exposure на outcome в CAUSE

^aОтношение шансов (OR) было оценено на основе оценки эффекта (beta) из IVW. 95% доверительный интервал (CI_{95%}) указан в скобках

^bШкала beta и gamma

^cКритерий 1: статистически значимые (p-value < 1.67e-03) результаты в первичных анализах IVW и/или CAUSE

^dКритерий 2: оценки эффектов совпадают по знаку и близки по модулю в первичных анализах IVW и CAUSE

^eКритерий 3: оценки эффектов совпадают по знаку в первичных анализах и анализах чувствительности

^fДля IVW приведены финальные результаты анализа чувствительности после MRPRESSO, промежуточные результаты не указаны

^gОценки MR переведены на логистическую шкалу

Для признаков, показавших статистически значимые результаты и имеющих перекрытие выборок с данными GWAS по дорсалгии на 1 миллионе человек, мы проверили устойчивость найденных сигналов путем *post hoc* анализов на независимых выборках. Во всех случаях результаты *post hoc* анализов показали оценки эффектов близкие к таковым из первичных анализов (см. таблицу T5 приложения). Проведенные нами вычисления также показали, что ожидаемое смещение оценок эффекта вследствие перекрытия выборок не превышает 0.003 по модулю, а ошибка первого рода сохраняется на уровне 0.05 во всех первичных анализах IVW (см. таблицу T2 приложения). На основании этого мы сделали вывод о незначительном искажении результатов IVW для артериального давления, нейротизма, курения, потребления алкоголя, продолжительности сна и депрессии.

Среди прочего, наиболее заметный эффект на дорсалгию при ожидаемой мощности 80% могли бы показать признаки, отражающие физическую активность человека (см. таблицу T2 приложения): OR = 0.87 для количества дней в неделю с умеренной физической активностью более 10 минут, OR = 0.78 для общего уровня активности и OR = 1.37 для малоподвижного поведения (исходя из предположения о положительном влиянии умеренной физической активности на боль в спине). Однако ни один из этих признаков не показал статистически значимого эффекта на дорсалгию в первичных анализах.

Признаки, являющиеся следствием дорсалгии и/или меняющиеся из-за нее

При исследовании влияния боли в спине на ассоциированные с ней признаки, мы обнаружили статистически значимый отрицательный эффект дорсалгии на большое депрессивное расстройство (OR = 1.28, CI_{95%} 1.12 – 1.47, p-value = 3.90e-04), диабет второго типа (OR = 1.40, CI_{95%} 1.13 – 1.73, p-value = 1.99e-03; gamma = 0.32, CI_{95%} 0.21 – 0.42, p-value = 4.32e-04) и уровень нейротизма (gamma = 0.10, CI_{95%} 0.06 – 0.13, p-value = 4.35e-04). Для этих признаков полученные оценки удовлетворяют всем трем критериям разработанного нами протокола (Таблица 3, таблицы T9 – T11 приложения). Помимо них, статистически значимые эффекты со стороны дорсалгии были обнаружены для уровня образования (gamma = -0.18, CI_{95%} -0.22 – -0.14, p-value = 2.38e-08) и курения (OR = 1.20, CI_{95%} 1.04 – 1.37, p-value = 1.13e-02 ; gamma = 0.12, CI_{95%} 0.08 – 0.15, p-value = 4.91e-05), однако в обоих случаях эти эффекты не подтвердились в ходе анализов чувствительности (другое направление эффектов по сравнению с первичными анализами).

Таблица 3 – Эффекты дорсалгии на ассоциированные с болью в спине признаки

Outcome	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Количество лет обучения	Первичный	22	-0.159	0.052	2.20e-03	-	615	-0.183 (-0.222, -0.144)	2.38e-08	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Да	Да	Нет
	Анализ чувствительности ^f	6	0.005	0.027	0.865	-	318	-0.132 (-0.183, -0.082)	1.22e-04				
Курение ^{ge}	Первичный	22	0.179	0.071	1.13e-02	1.20 (1.04,1.37)	615	0.232 (0.160, 0.304)	4.91e-05	Логарифм отношения шансов признака при наличии дорсалгии	Да	Да	Нет
	Анализ чувствительности ^f	2	-0.055	0.102	0.589	0.95 (0.77,1.16)	258	0.127 (0.017, 0.237)	1.18e-01				
Частота употребления алкоголя	Первичный	22	0.109	0.046	1.78e-02	-	616	0.145 (0.095, 0.195)	2.84e-03	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения	Нет	-	-

Продолжение таблицы 3 – Эффекты дорсалгии на ассоциированные с болью в спине признаки

Outcome	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
										шансов дорсалгии			
Количество дней в неделю с умеренной физической активностью более 10 минут	Первичный	22	-0.091	0.066	0.168	-	616	0.014 (-0.056, 0.083)	0.979	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-
Общий уровень физической активности	Первичный	22	-0.103	0.053	5.00e-02	-	621	-0.082 (-0.135, -0.029)	6.98e-02	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-
Малоподвижное поведение	Первичный	22	-0.019	0.043	0.661	-	621	0.024 (-0.029, 0.077)	0.719	Единица измерения признака в	Нет	-	-

Продолжение таблицы 3 – Эффекты дорсалгии на ассоциированные с болью в спине признаки

Outcome	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
										пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии			
Продолжительность сна	Первичный	22	-0.012	0.019	0.541	-	616	-0.043 (-0.066, -0.020)	2.22e-02	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-
Большое депрессивное расстройство	Первичный	22	0.246	0.069	3.90e-04	1.28 (1.12,1.47)	609	0.262 (0.196, 0.328)	7.23e-07	Логарифм отношения шансов признака при наличии дорсалгии	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	3	0.129	0.080	0.107	1.14 (0.97,1.33)	251	0.122 (0.020, 0.225)	9.77e-02				

Продолжение таблицы 3 – Эффекты дорсалгии на ассоциированные с болью в спине признаки

Outcome	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта МР ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Диастолическое кровяное давление	Первичный	22	0.057	0.039	0.146	-	616	0.031 (-0.010, 0.070)	0.380	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-
Систолическое кровяное давление	Первичный	22	0.029	0.028	0.305	-	616	0.007 (-0.028, 0.042)	0.995	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-
Холестерин ЛПНП	Первичный	21	-0.023	0.037	0.533	-	533	-0.012 (-0.071, 0.046)	0.979	Единица измерения признака в пересчете на	Нет	-	-

Продолжение таблицы 3 – Эффекты дорсалгии на ассоциированные с болью в спине признаки

Outcome	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
										логарифм отношения шансов дорсалгии			
Холестерин ЛПВП	Первичный	22	-0.027	0.081	0.739	-	532	-0.011 (-0.078, 0.057)	0.995	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-
Холестерин общий	Первичный	22	-0.128	0.134	0.340	-	532	-0.015 (-0.078 0.048)	0.947	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-

Продолжение таблицы 3 – Эффекты дорсалгии на ассоциированные с болью в спине признаки

Outcome	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Триглицериды	Первичный	21	0.034	0.035	0.334	-	533	0.014 (-0.042, 0.070)	0.952	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-
Сахарный диабет второго типа	Первичный	22	0.337	0.109	1.99e-03	1.40 (1.13,1.73)	616	0.319 (0.212, 0.425)	4.32e-04	Логарифм отношения шансов признака при наличии дорсалгии	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	2	0.242	0.137	7.68e-02	1.27 (0.97,1.67)	279	0.248 (0.092, 0.403)	3.54e-02				
Тревожные расстройства ^g	Первичный	22	0.028	0.305	0.926	1.03 (0.57,1.87)	626	0.310 (-0.180, 0.581)	0.545	Логарифм отношения шансов признака при наличии дорсалгии	Нет	-	-

Продолжение таблицы 3 – Эффекты дорсалгии на ассоциированные с болью в спине признаки

Outcome	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Нейротизм	Первичный	22	0.119	0.039	2.48e-03	-	603	0.099 (0.065, 0.133)	4.35e-04	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Да	Да	Да
	Анализ чувствительности ^f	2	0.065	0.049	0.187	-	259	0.078 (0.023, 0.134)	4.75e-02				
Экстраверсия	Первичный	22	0.085	0.063	0.179	-	618	0.050 (-0.020, 0.117)	0.382	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-
Открытость опыту	Первичный	20	-0.300	0.585	0.608	-	533	-0.159 (-1.014, 0.687)	0.989	Единица измерения признака в пересчете на	Нет	-	-

Продолжение таблицы 3 – Эффекты дорсалгии на ассоциированные с болью в спине признаки

Outcome	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта MP ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
										логарифм отношения шансов дорсалгии			
Готовность к сотрудничеству	Первичный	20	-0.621	0.474	0.190	-	533	0.038 (-1.213, 1.200)	0.842	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-
Сознательность	Первичный	20	0.632	0.661	0.339	-	533	-0.008 (-0.979, 0.929)	1.000	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-

Продолжение таблицы 3 – Эффекты дорсалгии на ассоциированные с болью в спине признаки

Outcome	Тип анализа	IVW					CAUSE			Шкала эффекта МР ^b	Критерий 1 ^c	Критерий 2 ^d	Критерий 3 ^e
		N _{SNP}	Beta	SE	p-value	OR (CI _{95%}) ^a	N _{SNP}	Gamma (CI _{95%})	p-value				
Индекс массы тела	Первичный	20	0.135	0.050	7.62e-03	-	536	0.104 (0.048, 0.159)	2.18e-02	Единица измерения признака в пересчете на логарифм отношения шансов дорсалгии	Нет	-	-

IVW – Inverse Variance Weighted meta-analysis of Wald ratios ; CAUSE – Causal Analysis Using Summary Effect estimates; N_{SNP} – количество SNP в анализе; Beta – оценка эффекта exposure на outcome в IVW; SE – стандартная ошибка beta; OR – odds ratio, отношение шансов; Gamma – оценка эффекта exposure на outcome в CAUSE

^aОтношение шансов (OR) было оценено на основе оценки эффекта (beta) из IVW. 95% доверительный интервал (CI_{95%}) указан в скобках

^bШкала beta и gamma

^cКритерий 1: статистически значимые (p-value < 1.67e-03) результаты в первичных анализах IVW и/или CAUSE

^dКритерий 2: оценки эффектов совпадают по знаку и близки по модулю в первичных анализах IVW и CAUSE

^eКритерий 3: оценки эффектов совпадают по знаку в первичных анализах и анализах чувствительности

^fДля IVW приведены финальные результаты анализа чувствительности после MRPRESSO, промежуточные результаты не указаны

^gОценки МР переведены на логистическую шкалу

Описанные эффекты дорсалгии на депрессию, диабет и нейротизм были также исследованы на предмет искажений вследствие перекрытия выборок между exposure и outcome. *Post hoc* анализы продемонстрировали, что направления эффектов MR воспроизводятся и при условии независимых выборок с меньшими объемами (см. таблицу T5 приложения). Возможное искажение результатов первичных анализов IVW для этих признаков также оказалось невелико (до 0.003 по абсолютному значению) с охранением ошибки первого рода на уровне 5% (таблица T3 приложения).

Генетические корреляции нейротизма, депрессии, курения и уровня образования с дорсалгией были охарактеризованы выше. Значение этого показателя для диабета второго типа также оказалось статистически значимым, но невысоким: 0.30 (см. таблицу T4 приложения).

При сопоставлении ожидаемых оценок эффекта при условии 80% мощности с полученными в анализах значениями, наибольшее внимание привлекают эффекты дорсалгии на черты личности (таблица T3 приложения). В частности, ожидаемое отношение шансов для тревожности составляет 3.83, а оценки beta IVW для открытости опыту, готовности к сотрудничеству и сознательности достигают -2.45, -2.13 и -2.58, соответственно, при мощности анализа 80%.

Сопоставление результатов анализа генетических корреляций и MR

Мы выявили шесть паттернов (Таблица 4) взаимосвязи дорсалгии с 22 ассоциированными с ней признаками: 1) есть и генетическая, и причинно-следственная связь, обусловленная фенотипами (двунаправленная), – два признака; 2) есть и генетическая, и причинно-следственная связь, обусловленная фенотипами (прямая), – шесть признаков; 3) есть и генетическая, и причинно-следственная связь, обусловленная фенотипами (обратная), – один признак; 4) показана только генетическая связь – четыре признака; 5) показана только причинно-следственная связь, обусловленная фенотипами, – один признак; 6) не найдена ни генетическая, ни причинно-следственная связь, обусловленная фенотипами, – восемь признаков. Однако стоит отметить, что отсутствие статистически значимого результата в анализе генетических корреляций или MR, не доказывает отсутствие генетической или причинно-следственной связи на уровне фенотипов между признаками и может быть следствием недостаточной мощности. Для девяти признаков из групп 1 – 5 связь с дорсалгией положительная (оценки генетических корреляций и/или эффектов MR выделены красным), а для пяти – отрицательная (оценки выделены синим). Направление эффекта MR во всех случаях согласуется с направлением генетических корреляций для признаков из групп 1 – 3.

Таблица 4 – Генетические корреляции и фенотипические причинно-следственные связи дорсалгии с ассоциированными с ней признаками

№	Признак	Генетическая корреляция с дорсалгией	MR эффект на дорсалгию	MR эффект дорсалгии на признак	Природа связи с дорсалгией
1	Нейротизм	0.34	1.51	0.10**	Генетическая и причинно-следственная, обусловленная фенотипами (прямая и обратная)
	Большое депрессивное расстройство	0.51	1.37	1.28	
2	ИМТ	0.24	1.14	–	Генетическая и причинно-следственная, обусловленная фенотипами (прямая)
	Диастолическое давление	0.15	1.10	–	
	Частота употребления алкоголя	0.30	1.28	–	
	Курение	0.37	1.20	–	
	Продолжительность сна	-0.20	0.75	–	
	Количество лет обучения	-0.56	0.54	–	
3	Диабет второго типа	0.30	–	1.40	Генетическая и причинно-следственная, обусловленная фенотипами (обратная)
4	Триглицериды	0.13	–	–	Генетическая
	Холестерин ЛПВП	-0.17	–	–	
	Общий уровень физической активности	-0.21	–	–	
	Открытость опыту	-0.37	–	–	
5	Систолическое давление	–	1.09	–	Причинно-следственная, обусловленная фенотипами (прямая)
6	Тревожные расстройства	–	–	–	Не найдено ни генетической, ни причинно-следственной
	Экстраверсия	–	–	–	
	Готовность к сотрудничеству	–	–	–	
	Сознательность	–	–	–	
	Холестерин ЛПНП	–	–	–	
	Холестерин общий	–	–	–	
	Сидячее поведение	–	–	–	
	Количество дней в неделю с умеренной физической активностью более 10 минут	–	–	–	

**шкала эффекта – β_{MR} , для всех остальных случаев указано отношение шансов в пересчете на единицу измерения признака; прочерк обозначает отсутствие статистически значимой оценки; красным выделены положительные оценки, синим – отрицательные

Оценка потенциала перепрофилирования лекарств против факторов риска боли в спине для лечения дорсалгии

По результатам поиска в базе данных DrugBank была определена мишень статинов – ген *HMGCR*, кодирующий 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу – фермент, регулирующий лимитирующую стадию в синтезе холестерина. Всего в гене и его энхансерах нашлось 99 SNP, однако все они оказались зависимы между собой (расположение в регионе 20,000 и корреляция $r^2 > 0.001$). Из этого списка мы выделили единственную инструментальную переменную – rs3846663, имеющую наименьшее p-value ассоциации с уровнем ЛПНП в крови и удовлетворяющую требованиям MR (см. таблицу T12 приложения). Эта инструментальная переменная была проверена в ходе анализа MR, демонстрирующего действие статинов на коронарную болезнь сердца. Полученные оценки MR указывают на снижение риска коронарной болезни сердца на 37% (CI_{95%} 0.17 – 0.52%) при приеме препаратов (см. таблицу T13 приложения). Эти значения согласуются с оценками эффективности статинов против развития коронарных синдромов, приведенными в литературных источниках (снижение риска на 27%, CI_{95%} 23 – 30%) [165].

Анализ MR не показал статистически значимых эффектов бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, иАПФ или статинов на дорсалгию (Таблица 5, таблица T14 приложения). Минимальное p-value составило 0.020 при статистическом пороге значимости p-value < 0.0125, а размеры эффектов варьировали от OR = 0.84 (CI_{95%} 0.72 – 0.98) для бета-адреноблокаторов до OR = 1.12 (CI_{95%} 1.02 – 1.24) для блокаторов кальциевых каналов. При этом ожидаемые эффекты при мощности анализа в 80% оказались равными OR = 0.81, OR = 0.90, OR = 0.37 для бета-адреноблокаторов, ингибиторов кальция и иАПФ, соответственно (см. таблицу T15 приложения), и OR = 1.25 для статинов (см. таблицу T16 приложения), исходя из предположения о протективном эффекте антигипертензивных препаратов и отрицательном эффекте статинов на боль в спине.

Таблица 5 – Эффекты антигипертензивных препаратов и статинов на дорсалгию*

Лекарство	Ген-мишень ^a	N _{SNP}	Beta ^b	SE ^b	p-value	OR (CI _{95%}) ^b	Шкала эффекта MR ^b
Бета-адреноблокаторы ^c	<i>ADRB1</i>	5	-0.177	0.080	0.026	0.84 (0.72,0.98)	Логарифм отношения шансов дорсалгии при приеме препаратов

Продолжение таблицы 5 – Эффекты антигипертензивных препаратов и статинов на дорсалгию*

Лекарство	Ген-мишень ^a	N _{SNP}	Beta ^b	SE ^b	p-value	OR (CI _{95%}) ^b	Шкала эффекта МР ^b
Блокаторы кальциевых каналов ^c	<i>CACNA1S, CACNA1F, CACNA1D, CACNA2D1, CACNA2D2, CACNB1, CACNB2, CACNB3, CACNB4, CACNG1, CACNA1C</i>	18	0.117	0.050	0.020	1.12 (1.02,1.24)	Логарифм отношения шансов дорсалгии при приеме препаратов
иАПФ ^c	<i>ACE</i>	1	-0.089	0.320	0.780	0.91 (0.49,1.71)	
Статины ^d	<i>HMGCR</i>	1	0.101	0.072	0.160	1.11 (0.96,1.27)	

*Анализ IVW, порог статистической значимости p-value < 0.0125

^aДля анализа были отобраны инструментальные переменные из генов-мишеней препаратов и их цис-регуляторных последовательностей

^bИтоговые оценки эффекта после умножения на коэффициенты для перевода шкалы

^cИнструментальные переменные взяты из статьи Гилла и соавторов [19], данные GWAS для систолического давления взяты из [148]

^dИнструментальные переменные выбраны из GWAS уровней ЛПНП [141]

Обсуждение

В данной работе мы оценили генетические связи дорсалгии с широким спектром сложных признаков, используя разработанный нами протокол. Мы первыми обнаружили положительную генетическую связь между дорсалгией и повышенным диастолическим давлением ($rg = 0.15$), а также более частым употреблением алкоголя ($rg = 0.30$) и сахарным диабетом второго типа ($rg = 0.30$). Остальные найденные нами генетические корреляции подтверждают результаты более ранних исследования для дорсалгии и схожих с ней фенотипов. Например, в работе 2019 года [25] на данных GWAS была показана генетическая корреляция боли в спине, установленной по данным анкетирования 453,862 европейцев, и количеством лет обучения ($rg = -0.47$ против -0.56 в нашей работе), курением ($rg = 0.30$ против показанных нами 0.37), продолжительностью сна ($rg = -0.30$ против -0.20 в наших результатах), нейротизмом ($rg = 0.39$ против 0.34 , по нашим данным), ИМТ ($rg = 0.24$, как и в наших результатах) и большим депрессивным расстройством ($rg = 0.39$ против 0.51 , обнаруженных нами). Также в статье 2022 года [99] дорсалгия оказалась генетически коррелирована с ИМТ ($rg = 0.28$) и депрессией ($rg = 0.50$) на основе анализа LD Score регрессии. Все это свидетельствует о высокой степени согласованности наших результатов с работами других исследователей. Стоит заметить и что все найденные генетические корреляции имеют абсолютные значения < 0.60 , и, в соответствии с нашим протоколом, мы трактуем их как свидетельство того, что генетически коррелированные признаки имеют общие наследственные факторы, но вклад этих факторов в наблюдаемую между фенотипами ассоциацию, по видимому, не является определяющим, и важную роль играет также связь между признаками на уровне фенотипов. В подтверждение этого мы обнаружили причинно-следственную связь на уровне фенотипов для девяти из 13 генетически коррелированных с дорсалгией признаков.

Так, мы показали, что более низкий уровень образования, курение, более частое употребление алкоголя, недостаток сна, повышенное кровяное давление, а также больший ИМТ являются факторами риска боли в спине. Одновременно с этим нами было выявлено, что боль в спине провоцирует сахарный диабет второго типа. Для большого депрессивного расстройства и уровня нейротизма мы обнаружили свидетельства положительной обратной связи с болью в спине на уровне фенотипов. Доказательства причинного влияния низкого уровня образования, гипертонии, большего потребления алкоголя, курения, депрессии, ожирения и повышенного нейротизма на дорсалгию были получены впервые в мире. Мы также стали первыми, кто убедительно показал, что боль в спине вызывает диабет второго типа и провоцирует усугубление нейротизма.

Полученные нами результаты в целом хорошо согласуются с данными наблюдательных исследований [175–177]. Однако же в ряде лонгитюдных исследований хронической боли в спине на близнецах ассоциация с уровнем образования, курением, депрессией и диабетом второго типа не подтвердилась после поправки на генетические факторы [178–181]. В то же время, в недавней работе был продемонстрирован статистически значимый двунаправленный эффект депрессии на боль в спине и наоборот [182]. А в более крупном лонгитюдном исследовании, проведенном на выборке женщин, не связанных родством, была описана значимая связь боли в спине с последующим развитием диабета второго типа. Такое несоответствие результатов может быть следствием использования нерепрезентативных выборок малого размера. В противовес этому заметим, что в данной работе анализ проводился на данных крупных выборок, объемом от нескольких десятков тысяч до более чем миллиона человек. В поддержку наших результатов говорят также выводы других исследований МР, которые проводились параллельно разными научными группами. Например, в этом году была опубликована работа, в которой МР была применена для изучения причинно-следственных связей дегенерации межпозвонковых дисков (известного фактора риска боли в спине) с различными признаками [183]. В ней была подтверждена ее положительная ассоциация с курением, потреблением алкоголя, бессонницей и гипертонией. Также был показан протективный эффект более высокого уровня образования. Интересно, что в отличие от нашего исследования, в нем было обнаружено влияние диабета второго типа на боль в спине и двунаправленная связь между болью в спине и ИМТ. Дополнительно к перечисленному в этой работе были описаны положительные эффекты роста человека и уровней триглицеридов, глюкозы натощак и гликированного гемоглобина в крови, а также обратная ассоциация дегенерации межпозвонковых дисков с уровнем доходов. Указания на двунаправленную положительную связь получены для остеоартрита бедра, ЛПВП, аполипопротеина А-I и ожирения.

Вообще с момента начала работы над данным исследованием в 2019 году в базе данных PubMed число публикаций по МР боли в спине и сходным фенотипам увеличилось с нуля до 60 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, дата обращения 20.05.2024). С тех пор было описано влияние состава кишечной микробиоты [184,185] и диеты [186] на боль в пояснице и хроническую боль различной локализации. Установлены протективные эффекты уровней витамина D [187], омега-3 жирных кислот [188] и С-реактивного белка [189]. Показано, что хроническая боль различной локализации является фактором риска ишемической болезни сердца [190], склероза и ревматоидного артрита [191], а боль в пояснице ведет к бессоннице [192]. Несмотря на то, что нам не удалось описать причинно-следственную

связь между болью в спине и физической активностью, в других работах была обнаружена положительная ассоциация болей в позвоночнике с сидячим образом жизни [193] и тяжелой физической работой [194].

Как уже отмечалось ранее, отсутствие статистически значимого результата в МР не является доказательством отсутствия эффекта exposure на outcome. Нередко оно может наблюдаться по причине недостаточной мощности включенных в анализ GWAS и нарушений основных положений МР. Вероятно, что именно небольшие объемы выборок помешали нам обнаружить значимые сигналы МР в случае экстраверсии, открытости опыту, сознательности и готовности к сотрудничеству, а также в случае признаков дислипидемии и физической активности. На отрицательные результаты МР для последней помимо этого мог повлиять и нелинейный характер взаимосвязи с болью в спине. Потенциальной причиной, по которой нам не удалось охарактеризовать связь тревожности с дорсалгией тоже может быть низкая мощность анализа: несмотря на достаточный объем выборки в GWAS, частота тревожных расстройств в ней меньше 1%. Впрочем, возможно, что для упомянутых признаков, за исключением физической активности, эффект которой был показан в других исследованиях, наблюдаемая корреляция с болью в спине объясняется плейотропией, а вовсе не причинностью. Связь физической активности с болью в спине была также объяснена с точки зрения физиологии [52]. Так, низкая нагрузка снижает поступление питательных веществ к структурам спины, что, в свою очередь, приводит к дегенеративным изменениям и грыжам межпозвонковых дисков, ослаблению мускулатуры, а также развитию гиперлордоза. Интенсивные же физические нагрузки повышают риск травмы. Все это ведет к боли в спине.

Описаны и вероятные механизмы ее взаимосвязи с другими особенностями образа жизни человека. Например, курение также приводит к ухудшению питания межпозвонковых дисков из-за сужения сосудов и атеросклероза, это ведет к дегенеративным изменениям позвоночника. Кроме того, курение повышает риск остеопороза, который также провоцирует возникновение болевых ощущений в спине [52]. Повышенное потребление алкоголя связывают с развитием гипералгезии (повышенном реагированием на болевые стимулы) и аллодений. Считается, что связь алкоголя и боли опосредуется четырьмя основными механизмами: через ГАМК и глутамат, опиоиды, кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и урокортин, а также через протеинкиназу С-ε. Так, понижение уровня ГАМК на фоне повышения уровня глутамата снижает активность нейронов, вызванную алкогольной абстиненцией, и обеспечивает надлежащую модуляцию боли. Посредством опиоидных рецепторов μ и δ наступает облегчение боли в целом, а к-рецепторы дополнительно позволяют облегчить синдром отмены. КРГ связывают с тревожностью и

гипералгезией при воспалительной боли и абсидентном синдроме. Ингибиторы протеинкиназы С снижают гипералгезию при алкогольной нейропатии. Существуют также указания на то, что алкогольная нейропатия развивается в условиях дефицита витамина В1, поскольку этанол препятствует его всасыванию [195].

В случае нарушений сна связь с болью в спине объясняется преимущественно через мелатонин. Он является ключевым регулятором циклов сна и бодрствования и обладает анальгезирующим эффектом, благодаря влиянию на опиоидные рецепторы и рецепторы ГАМК, действием на выработку β -эндорфинов и NO [196]. Ранее на крысах было показано, что депривация сна приводит к росту концентрации NO, что препятствует подавлению боли. Механизм взаимного влияния сна на боль в спине иногда также связывают с повышением уровня кортизола и простагландинов в крови [192].

Протективное влияние более высокого уровня образования на боль в спине объясняется совокупностью социальных факторов. Предполагается в частности, что большая образованность связана с большим благополучием, а оно – с меньшим риском проблем со здоровьем. Помимо этого, считается, что люди с более высоким уровнем образования с большей вероятностью осознают возможные риски для своего здоровья и корректируют свое поведение. По статистике индивиды с низким уровнем образования и низкооплачиваемой работой чаще занимаются тяжелым физическим трудом. Им может понадобиться более продолжительный больничный при приступе боли в спине, при этом он может наносить больший урон их финансовому положению. Это может мотивировать людей преждевременно возвращаться к работе с риском рецидива боли в спине. Другим возможным объяснением взаимосвязи является различие в доступе к медицинским услугам [197].

Связь повышенного ИМТ с болью в спине может быть обусловлена увеличением нагрузки на структуры позвоночника. Это приводит к появлению позвоночных грыж, вызывающих болевые ощущения [198]. ИМТ является маркером ожирения, а оно в свою очередь сопровождается хроническим воспалением, которое поддерживается за счет выработки провоспалительных цитокинов клетками жировой ткани. Боль в спине может возникать в следствие воспаления.

Механизм связи боли в спине с диабетом второго типа сложен. Есть понимание того, каким образом диабет второго типа может вызывать боль в спине, а вот природа обратной причинно-следственной связи до конца не ясна [24,26,199]. На основании доступных нам данных, мы можем заключить, что наиболее вероятный механизм описанной нами связи опосредован кортизолом. Кортизол – это гормон стресса, который вырабатывается в организме в ответ на боль [196]. Он является антагонистом инсулина, подавляющим его

секрецию, нарушающим связанные с ним сигнальные механизмы и стимулирующим выработку глюкагона. В мышечной ткани кортизол препятствует захвату клетками глюкозы. Липолитическая активность кортизола приводит к увеличению концентрации свободных жирных кислот в крови и способствует развитию инсулинорезистентности [200]. В литературе имеются указания на то, что организм здорового человека способен компенсировать эти эффекты посредством усиленной выработки инсулина. Однако, известно, что у индивидов с ожирением, данный компенсаторный механизм недостаточно эффективен [201]. Высокий уровень кортизола также может провоцировать инсулинорезистентность через воспаление [202]. В норме кортизол оказывает противовоспалительное действие на организм, но при продолжительной выработке данного гормона чувствительность глюкокортикоидных рецепторов к нему может снижаться. Это приводит к тому, что кортизол связывается с рецепторами минералокортикоидов, что способствует развитию воспаления. Оно провоцирует повреждение глюкокортикоидных рецепторов, в следствие чего нарушается механизм отрицательной обратной связи выработки гормона, и возникает устойчивое повышение уровня кортизола. Среди медиаторов воспаления, выделяющихся на фоне повышенного уровня кортизола отмечается NO [196], для которого недавно было описано взаимодействие с рецепторами инсулина. Согласно литературным данным, избыточное связывание NO с рецепторами инсулина также приводит к развитию инсулинорезистентности и диабету второго типа [203].

Связь боли в спине и гипертонии также носит сложный характер. В норме ее механизм описывается следующим образом: острый болевой стимул активирует симпатическую нервную систему, что приводит к повышению кровяного давления, а повышенное давление вызывает интенсивную стимуляцию барорецепторов, которые ингибируют передачу болевого сигнала. Таким образом в организме поддерживается гомеостаз [48]. Именно поэтому при краткосрочном повышении артериального давления наблюдается временная аналгезия (снижение чувствительности к боли), а острая боль сопровождается непродолжительным увеличением кровяного давления. Ситуация принципиальным образом меняется, когда боль или гипертония становятся хроническими. Гиперактивация барорецепторов в течение длительного времени приводит к их дисфункции и нарушению механизма регуляции гомеостаза. Это приводит к прогрессирующей гипертонии и хронической боли. Альтернативным объяснением этому может служить сбой в работе нисходящих тормозных путей проведения боли, которые в норме должны активироваться барорецепторами [48]. Предполагается, что патологический процесс также вовлекаются

эндогенные опиоиды, серотонин и субстанция P, отвечающая за сенситизацию барорецепторов [48,49].

Интересен и механизм двунаправленной связи боли в спине с депрессией и нейротизмом, показанной в нашей работе. Для большого депрессивного расстройства показан механизм связи с болью через дисфункцию нисходящих серотонинергических и норадренергических путей, ингибирующих передачу болевого сигнала. Депрессия также сопровождается высоким уровнем провоспалительных цитокинов и субстанции P, которые как описано выше, тоже вносят вклад в развитие боли в спине [204]. Влияние нейротизма на боль в спине может быть опосредовано серотонином [205]. Кроме прямой вовлеченности серотонина в передачу ноцицептивного импульса, может наблюдаться более сложный механизм ген-средового взаимодействия. Так, для нейротизма известна ассоциация с полиморфизмом 5-HTTLPR-S в гене серотонинового транспортера. Было описано, что носители данного варианта с высоким уровнем нейротизма чаще страдают от никотиновой зависимости [206], а как мы обсуждали выше, курение повышает риск боли в спине. Наконец, как для депрессии, так и для нейротизма эффект на боль в спине может объясняться сопутствующей катастрофизацией и повышенной тревожностью, которые усугубляют состояние человека, испытывающего боль [39]. Обратное влияние боли в спине на эти признаки отчасти может быть следствием снижения качества жизни человека по мере прогрессии боли. Эту связь также можно описать моделью предрасположенности к стрессу (diathesis-stress model). Согласно ей, хроническая боль и расстройства личности развиваются по общему механизму при сочетании трех факторов: наличия предрасположенности, стресса и неспособности психики справиться с ним [207]. Предрасположенность рассматривается как набор черт личности, а стресс – как боль и сопутствующие ей социально-экономические трудности, с которыми сталкивается пациент. Считается, что возникшая таким образом хроническая боль может провоцировать развитие расстройства личности, и наоборот.

Полученные нами результаты МР могут иметь перспективы для составления рекомендаций по профилактике боли в спине и корректировки терапевтических подходов к ее лечению. Так, по данным нашего исследования, отказ от курения может снизить вероятность боли в спине на 20%, а сокращение потребления алкоголя – на 28% (при переходе в соседнюю категорию по частоте потребления в соответствии со шкалой «ежедневно или почти ежедневно – 3-4 раза в неделю – 1-2 раза в неделю – 1-3 раза в месяц – только по особым случаям – никогда»). Важным терапевтическим эффектом также может обладать сон. Согласно полученным оценкам, увеличение средней продолжительности сна на один час сокращает вероятность возникновения дорсалгии на 25%. Контроль за показателями ИМТ тоже может способствовать снижению риска боли в спине (по нашим

данным, уменьшение ИМТ на 4.8 кг/м^2 сокращает риск на 14%). Получение образования едва ли можно рассматривать как рекомендацию по профилактике боли в спине, однако, согласно нашим результатам, увеличение срока обучения на 4.2 года снижает вероятность развития боли в спине на 46%. Так или иначе, это согласуется с данными о том, что большая осведомленность и грамотность в вопросах здоровья улучшает прогноз по боли в спине [197]. Приведенные оценки эффектов не являются окончательными и требуют подтверждения результатами исследований с применением альтернативных методов и данных других выборок. Необходимо уточнение этих сведений в рамках систематических обзоров, а составление клинических рекомендаций требует осмысления этих результатов экспертами из медицинского сообщества. Однако, наше исследование позволило впервые описать наличие причинно-следственной связи между данными признаками и охарактеризовать направление эффекта, что создает задел для дальнейшего изучения.

Помимо перечисленных факторов риска, корректируемых изменением образа жизни, интерес представляют и факторы риска, подверженные лечению с помощью медикаментов и/или психотерапии. По нашим оценкам, самым выраженным эффектом на боль в спине среди них обладает нейротизм: снижение его показателей на 3.2 пункта по шкале опросника EPQ-RS для нейротизма сокращает риск боли в спине на 51%. Современная практика предлагает коррекцию повышенного уровня нейротизма с помощью когнитивной терапии на основе осознанности [208]. При этом отмечается, что наилучших результатов удается достичь при адаптации терапевтических практик для проработки именно этого свойства личности. Проведение терапии по усредненному протоколу имеет более низкую эффективность [209]. В этой связи мы полагаем, что диагностика уровня нейротизма среди пациентов с болью в спине и проведение специализированной когнитивно-поведенческой терапии могут способствовать улучшению их состояния. Аналогичная тактика уже применяется для помощи пациентам с болью в спине, имеющим признаки депрессии [210]. Когнитивно-поведенческая терапия прочно закрепилась в рекомендациях по лечению хронической боли, наряду с применением антидепрессантов [211]. Умеренный эффект от их использования наблюдается даже при отсутствии депрессии [29]. Такой комплексный подход особенно важен в свете того, что боль в спине сама по себе может провоцировать развитие депрессии и прогрессирование нейротизма.

Полученные нами результаты также указывают на причинное влияние повышенного кровяного давления на боль в спине. Это побудило нас провести дополнительный анализ МР с целью проверить эффективность существующих антигипертензивных препаратов и статинов для лечения боли в спине. Несмотря на то, что нам не удалось обнаружить статистически значимого эффекта ни для одной из групп лекарственных средств,

интерпретировать эти результаты можно в контексте наблюдаемых тенденций и их связей с литературными данными. Так, например, известно, что бета-адреноблокаторы используются в клинической практике при болевых ощущениях, связанных в первую очередь с головными болями или мигренью [212]. Исследование бета-адреноблокатора пропранолола также показало улучшение некоторых результатов лечения боли [213]. Недавно было обнаружено, что прием бета-адреноблокаторов в значительной степени связан с улучшением результатов лечения остеоартрита конечностей и боли [214]. Еще в одном исследовании были обнаружены доказательства, подтверждающие эту взаимосвязь [215], а в другом этот эффект не подтвердился [216]. Результаты нашего исследования предполагают, что механизм действия бета-адреноблокаторов на профилактику и/или лечение боли в позвоночнике опосредован снижением артериального давления. В целом, данные наблюдательных исследований и клинических испытаний свидетельствуют о потенциальном небольшом, но благоприятном влиянии бета-блокаторов на болевые ощущения, что согласуется результатами МР из нашей работы. Мы предполагаем, что будущие испытания бета-адреноблокаторов в контексте их перепрофилирования для лечения любых других состояний здоровья должны включать в себя боль в спине в качестве вторичного результата. Накопленные таким образом сведения помогут принять решение о целесообразности дальнейших РКИ бета-адреноблокаторов, направленных непосредственно на боль в спине.

У блокаторов кальциевых каналов есть биологические причины, по которым они связаны с болевыми состояниями [217] и их иногда используют при мигрени, однако в крупных исследованиях на людях гораздо меньше доказательств их эффективности против боли, чем в случае бета-блокаторов [212,218]. Систематический обзор не выявил связи между использованием блокаторов кальциевых каналов и облегчением симптомов мигрени [218]. Однако многоцентровое когортное исследование людей с остеоартритом коленного сустава выявило их связь с ухудшением результатов обезболивания [219], что согласуется с результатами нашей работы. Отсутствие четкой взаимосвязи в данных наблюдательных исследований и клинических испытаний отражает сложность модуляторов кальциевых каналов. Несмотря на то, что они являются многообещающими препаратами с точки зрения терапии боли, поскольку напрямую влияют на проведение болевого сигнала и успешно прошли доклинические испытания, на более поздних этапах РКИ они не оправдали ожиданий [220]. Возможно, блокаторы кальциевых каналов являются более сложной мишенью для лечения боли в позвоночнике, но дальнейшие исследования в этом направлении все еще целесообразны для определения положительных и отрицательных эффектов блокады кальциевых каналов. В пользу перспективности этого направления

работы свидетельствуют и результаты недавнего GWAS по интенсивности боли, в которых с помощью альтернативных биоинформатических подходов был показан потенциал антиконвульсантов, бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов для облегчения боли [221].

Наконец, нами был показан эффект боли в спине на развитие диабета второго типа (повышение риска на 40%). Как и в случае с другими признаками, эти результаты нуждаются в подтверждении на независимых выборках и систематическом анализе. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что пациентам с болью в спине может быть рекомендовано прохождение когнитивно-поведенческой терапии для снижения уровня стресса и связанного с ним кортизола в рамках профилактики развития диабета второго типа. При наличии дополнительных факторов риска полезными могут оказаться увеличение физической активности и контроль питания. Однако эффективность этих изменений также требует оценки в дальнейших исследованиях.

Проведенное нами исследования имеет свои ограничения. О достоинствах и недостатках разработанного нами протокола проведения МР уже достаточно было сказано в предыдущем разделе, поэтому здесь мы поговорим подробнее о проблемах, связанных с другими причинами. Прежде всего, важно понимать, что использованные нами данные сами по себе могут быть подвержены искажениям GWAS (например, по причине проклятья победителя, ассортативного скрещивания, не репрезентативности выборки и т. д.). Несмотря на проведенный нами контроль качества и сложный протокол МР эти особенности данных и их влияние на оценки МР нельзя исключить полностью. Мы также стремились работать с данными наиболее крупных выборок, чтобы обеспечить высокую статистическую мощность и предотвратить смещение оценок МР, но для ряда признаков доступные размеры выборок оказались недостаточными. Важно отметить, что, хотя мы и предприняли попытки учесть потенциальные confounder в нашей работе, нам, вероятно, удалось рассмотреть не все из них. Так, возможным неучтенным confounder в данном случае может быть дегенерация межпозвоночных дисков, воспаление или саркопения. Отдельно стоит сказать, что для эффектов обучения, курения и потребления алкоголя наиболее вероятным confounder может быть социальный статус индивида, однако мы не имели возможности включить его в наше исследование по причине отсутствия доступа к соответствующим данным. Проверка их влияния этих факторов на результаты МР может быть предметом дальнейшей работы. Наконец, при интерпретации результатов МР нельзя забывать о том, что полученные оценки отражают эффект exposure на outcome в течение всей жизни. Следовательно, они могут отличаться от точечных оценок краткосрочного воздействия одного фактора на другой в абсолютном отношении.

Выводы

1. Разработанный протокол, использующий результаты GWAS и сочетающий в себе анализ генетических корреляций, два метода двухвыборочной Менделевской рандомизации и анализ устойчивости результатов каждого из них, позволяет исследовать генетические и причинно-следственные связи между фенотипами сложных признаков и повышает надежность и воспроизводимость получаемых результатов.

2. Тринадцать из ассоциированных с дорсалгией сложных признаков имеют с ней умеренные генетические корреляции, достигающие 0.56 по модулю. Восемь из этих признаков (повышенное диастолическое давление, ИМТ и уровень нейротизма, более низкий уровень образования, недостаток сна, депрессия, курение и более частое употребление алкоголя), а также повышенное систолическое давление являются факторами риска дорсалгии.

3. Дорсалгия не только положительно генетически коррелирует с уровнем нейротизма, диабетом второго типа и большим депрессивным расстройством, но и имеет с ними причинно-следственную связь на уровне фенотипов – является для них фактором риска.

4. Препараты, действующие исходно на фактор риска дорсалгии – повышенное систолическое давление, демонстрируют также номинально значимый эффект на нее: бета-блокаторы оказывают протективное влияние, а блокаторы кальциевых каналов способствуют обострению.

Заключение

В данной работе мы провели анализ генетических и средовых факторов, влияющих на сложный признак – дорсалгию. Для этого мы разработали уникальный протокол, сочетающий в себе анализ корреляции признаков на уровне генотипов (то есть плеiotропные эффекты в геноме) и методы MR, проверяющие наличие причинно-следственных связей на уровне фенотипов. Применяв его к данным GWAS по дорсалгии и 22 ассоциированным с ней признакам, мы показали, что для 13 из них плеiotропные эффекты генома вносят умеренный вклад в связь с дорсалгией. Девять из признаков, генетически коррелированных с дорсалгией, показали также фенотипические причинно-следственные связи с ней по результатам анализа MR. При этом был выявлен только один признак, имеющий причинное влияние на дорсалгию, но не генетическую корреляцию с ней. Такое исследование было проведено впервые в мире. Мы первыми получили генетически обоснованные свидетельства того, что меньшее количество лет обучения, повышенное артериальное давление и потребление алкоголя, курение, большое депрессивное расстройство, более высокий ИМТ и нейротизм повышают риск развития дорсалгии по причинному механизму. Помимо этого, мы показали, что сниженная продолжительность сна также провоцирует боль в спине. Нами было обнаружено, что дорсалгия является одним из факторов риска диабета второго типа и повышения уровня нейротизма. Эти сведения были получены впервые. Кроме того, наша работа подтвердила предположение о том, что боль в спине ведет к усугублению депрессии. Все вышеперечисленные признаки также имеют общие наследственные факторы с дорсалгией. Для диастолического давления, частоты употребления алкоголя и сахарного диабета второго типа это было показано впервые.

Доказав влияние повышенного артериального давления на дорсалгию, мы провели оценку эффективности бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, иАПФ и статинов для лечения боли в спине. Статистически значимого эффекта данных препаратов на боль в спине не было обнаружено, однако наши наблюдения согласуются с литературными данными об умеренном анальгезирующем действии бета-блокаторов и обратном эффекте блокаторов кальциевых каналов. Целесообразно продолжать исследования в этом направлении для решения вопроса о соответствующих рандомизированных контролируемых исследований.

Полученные нами результаты хорошо согласуются с эпидемиологическими данными, но их дальнейшая проверка и систематический мета-анализ с другими исследованиями необходимы для уточнения амплитуды и механизмов влияния описанных факторов риска.

Список сокращений

ВВП – валовой внутренний продукт

в т. ч. – в том числе

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

и др. – и другие

ИМТ – индекс массы тела

и т. д. – и так далее

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МКБ-10 – 10-ая редакция Международной Классификации Болезней

МР – Менделевская рандомизация

ПО – программное обеспечение

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

см. – смотри

сМ – сантиморган

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ЦНС – центральная нервная система

AMPA – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота

CAUSE – Causal Analysis Using Summary Effect estimates

CI_{95%} – confidence interval, 95% доверительный интервал

GIANT – Genetic Investigation of ANthropometric Traits

GLGC – Global Lipids Genetics Consortium

GPC – Genetics of Personality Consortium

GWAS – genome-wide association study, полногеномный анализ ассоциаций

HEIDI – Heterogeneity in Dependent Instruments

IVW – Inverse Variance Weighted meta-analysis of Wald ratios

NMDA – N-метил-D-аспартат

OR – odds ratio, отношение шансов

PAG – периакведуктальное серое вещество

SD – standard deviation, стандартное отклонение

SMR – Summary data-based Mendelian Randomization

SNP – single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм

WDR нейроны – wide dynamic range нейроны, нейроны широкого динамического диапазона

Список терминов

Exposure – воздействие, то есть признак, чей эффект которого оценивается в МР.

Outcome – исход, то есть признак, эффект на который оценивается в МР; предположительно является следствием exposure.

Confounder – некий фактор (как правило, неустановленный), влияющий одновременно и на exposure, и на outcome.

Инструментальная переменная – генетический вариант (обычно SNP), который используется для оценки эффекта exposure на outcome.

Вертикальная (коррелированная) плеiotропия – явление, при котором инструментальная переменная связана с confounder и влияет через него на exposure и outcome.

Горизонтальная (некоррелированная) плеiotропия – явление, при котором инструментальная переменная оказывается связанной с outcome иначе чем через exposure и confounder.

Список использованной литературы

1. Manchikanti L. et al. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain // *Pain Physician*. 2009. Vol. 12, № 4.
2. Breivik H. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur. J. Pain*. 2006.
3. Thoreson O., Aminoff A., Parai C. The one-year prevalence of nonspecific back pain in public primary health care establishments among 1.7 million people in western Sweden // *Prim. Heal. Care Res. Dev*. 2020.
4. Cieza A. et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10267.
5. Gatchel R.J. The biopsychosocial model of chronic pain // *Clinical Insights: Chronic Pain*. 2013. P. 5–17.
6. Crofford L.J. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc*. 2015. Vol. 126. P. 167–183.
7. Battie M.C. et al. Heritability of Low Back Pain and the Role of Disc Degeneration 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society Paper No : 0317 // *Pain*. 2007. Vol. 131, № 3. P. 272–280.
8. Junqueira D.R.G. et al. Heritability and lifestyle factors in chronic low back pain: Results of the Australian Twin Low Back Pain Study (The AUTBACK study) // *Eur. J. Pain (United Kingdom)*. 2014.
9. Macgregor A.J. et al. Structural, Psychological, and Genetic Influences on Low Back and Neck Pain: A Study of Adult Female Twins. 2004.
10. Nyman T. et al. High heritability for concurrent low back and neck-shoulder pain: A study of twins // *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 2011. Vol. 36, № 22.
11. Nielsen C., Knudsen G., Steingrímssdóttir Ó. Twin studies of pain // *Clinical Genetics*. 2012.
12. Wilson Zingg R., Kendall R. Obesity, Vascular Disease, and Lumbar Disk Degeneration: Associations of Comorbidities in Low Back Pain // *PM R*. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 9, № 4. P. 398–402.
13. Manchikanti L. et al. Epidemiology of Low Back Pain in Adults // *Neuromodulation Technol. Neural Interface*. John Wiley & Sons, Ltd, 2014. Vol. 17, № S2. P. 3–10.
14. Brinjikji W. et al. MRI findings of disc degeneration are more prevalent in adults with low back pain than in asymptomatic controls: A systematic review and meta-analysis // *Am. J.*

- Neuroradiol. 2015. Vol. 36, № 12. P. 2394–2399.
15. Vondeling G.T. et al. The Impact of Patent Expiry on Drug Prices: A Systematic Literature Review // *Applied Health Economics and Health Policy*. 2018. Vol. 16, № 5.
 16. van den Driest J.J. et al. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: A systematic review // *Family Practice*. 2017. Vol. 34, № 2.
 17. Weng C. et al. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a Systematic review and meta-analysis // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020. Vol. 28, № 6.
 18. Robertson K. et al. Effect of Gabapentin vs Pregabalin on Pain Intensity in Adults with Chronic Sciatica: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Neurol*. 2019. Vol. 76, № 1.
 19. Gill D. et al. Use of Genetic Variants Related to Antihypertensive Drugs to Inform on Efficacy and Side Effects // *Circulation*. 2019. Vol. 140, № 4. P. 270–279.
 20. Walker V.M. et al. Repurposing antihypertensive drugs for the prevention of Alzheimer's disease: A Mendelian randomization study // *Int. J. Epidemiol*. 2020. Vol. 49, № 4.
 21. Ferreira P.H. et al. Is alcohol intake associated with low back pain? A systematic review of observational studies // *Manual Therapy*. 2013. Vol. 18, № 3.
 22. Janowski K., Steuden S., Kuryłowicz J. Factors accounting for psychosocial functioning in patients with low back pain // *Eur. Spine J*. 2010. Vol. 19, № 4. P. 613–623.
 23. Tagliaferri S.D. et al. Domains of Chronic Low Back Pain and Assessing Treatment Effectiveness: A Clinical Perspective // *Pain Practice*. 2020. Vol. 20, № 2.
 24. Heuch I. et al. Associations between serum lipid levels and chronic low back pain // *Epidemiology*. 2010. Vol. 21, № 6.
 25. Freidin M.B. et al. Insight into the genetic architecture of back pain and its risk factors from a study of 509,000 individuals // *Pain*. 2019.
 26. Heuch I. et al. Is chronic low back pain a risk factor for diabetes? the Nord-Trøndelag Health Study // *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2018. Vol. 6, № 1.
 27. Heuch I. et al. Does diabetes influence the probability of experiencing chronic low back pain? A population-based cohort study: The Nord-Trøndelag health study // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, № 9.
 28. Skrivankova V.W. et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): Explanation and elaboration // *BMJ*. 2021. Vol. 375.
 29. Staiger T.O. et al. Systematic Review of Antidepressants in the Treatment of Chronic Low Back Pain // *Spine*. 2003. Vol. 28, № 22.
 30. Sollis E. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource // *Nucleic Acids Res*. 2023. Vol. 51, № D1.

31. Elsworth B. et al. The MRC IEU OpenGWAS data infrastructure // bioRxiv. 2020.
32. Sudlow C. et al. UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age // PLOS Med. 2015.
33. Shashkova T.I. et al. The GWAS-MAP platform for aggregation of results of genome-wide association studies and the GWAS-MAP|homo database of 70 billion genetic associations of human traits // Vavilovskii Zhurnal Genet. Seleksii. 2021. Vol. 24, № 8. P. 876–884.
34. Grotzinger A.D. et al. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits // Nat. Hum. Behav. 2019. Vol. 3, № 5. P. 513–525.
35. Bulik-Sullivan B. et al. LD score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies // Nat. Genet. 2015.
36. Purcell S. et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // Am. J. Hum. Genet. Cell Press, 2007. Vol. 81, № 3. P. 559–575.
37. Chang C.C. et al. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets // Gigascience. 2015.
38. Johnson T. Efficient Calculation for Multi-SNP Genetic Risk Scores // American Society of Human Genetics Annual Meeting. San Francisco, 2012.
39. Morrison J. et al. Mendelian randomization accounting for correlated and uncorrelated pleiotropic effects using genome-wide summary statistics // Nat. Genet. Springer US, 2020. Vol. 52, № 7. P. 740–747.
40. Verbanck M. et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases // Nat. Genet. Nature Publishing Group, 2018. Vol. 50, № 5. P. 693–698.
41. Wishart D.S. et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. // Nucleic Acids Res. 2006. Vol. 34, № Database issue.
42. Fishilevich S. et al. GeneHancer: Genome-wide integration of enhancers and target genes in GeneCards // Database. 2017. Vol. 2017. P. 1–17.
43. Тактика и неотложная терапия болевого синдрома. Москва: Некоммерческая организация “Ассоциация московских вузов”; “Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию,” 2010. P. 265.
44. Leutgeb R. et al. Out of hours care in Germany - High utilization by adult patients with minor ailments? // BMC Fam. Pract. 2017. Vol. 18, № 1.
45. Xu Y. et al. Effect of personality traits on rehabilitation effect after anterior cruciate

- ligament reconstruction: An observational study // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2022. Vol. 65, № 4.
46. Naylor B., Boag S., Gustin S.M. New evidence for a pain personality? A critical review of the last 120 years of pain and personality // *Scandinavian Journal of Pain.* 2017. Vol. 17. P. 58–67.
 47. Heuch I. et al. Do abnormal serum lipid levels increase the risk of chronic low back pain? the nord-trøndelag health study // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 9.
 48. Saccò M. et al. The relationship between blood pressure and pain // *Journal of Clinical Hypertension.* 2013. Vol. 15, № 8.
 49. Bruehl S. et al. The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: The effects of opioid blockade // *Pain.* 2002. Vol. 100, № 1–2.
 50. Heuch I. et al. Does high blood pressure reduce the risk of chronic low back pain? the Nord-Trøndelag Health Study // *Eur. J. Pain (United Kingdom).* 2014. Vol. 18, № 4.
 51. Heuch I. et al. The impact of body mass index on the prevalence of low back pain: The HUNT study // *Spine (Phila. Pa. 1976).* 2010. Vol. 35, № 7.
 52. Mahdavi S.B. et al. Association between sedentary behavior and low back pain; A systematic review and meta-analysis // *Health Promotion Perspectives.* 2021. Vol. 11, № 4.
 53. Парфенов В.А., Иванова М.А. Ведение пациентов с болью в спине врачами общей практики // *Медицинский совет.* 2018. Vol. 135, № 1. P. 112–117.
 54. Woolf C.J. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management // *Annals of Internal Medicine.* 2004.
 55. Баринов А.Н., Плужникова М.Н. Диагностический триумвират боли: от понимания — к действию // *Русский медицинский журнал (РМЖ).* 2021. № 4. P. 54–58.
 56. Черапкина Л.П., Таламова И.Г. Избранные лекции по физиологии человека (нервная и сенсорные системы) : учебное пособие. Омск: Изд-во СибГУФК, 2013. 112 p.
 57. Chen J. History of pain theories // *Neurosci. Bull.* 2011. Vol. 27, № 5. P. 343–350.
 58. McBeth J., Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain // *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2007.
 59. Морган Д.Э., Мэгид С.М. Клиническая анестезиология. Том 2 / ed. Бунятян А.А. Москва, Санкт-Петербург: Издательство БРШОМ-Невский Диалект, 2000. 366 p.
 60. Dudley P. Pain Pathways [Electronic resource]. 2018. Vol. 0, № September 2018. P. 1–4.
 61. Русинов А. Молекулярная биология боли // *Биомолекула.* 2019. P. 1–15.
 62. Miculescu A., Gordh T. Nitric oxide and pain: “Something old, something new” // *Acta*

- Anaesthesiologica Scandinavica. 2009. Vol. 53, № 9.
63. Little J.W., Doyle T., Salvemini D. Reactive nitroxidative species and nociceptive processing: Determining the roles for nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in pain // Amino Acids. 2012. Vol. 42, № 1.
 64. Zorina-Lichtenwalter K. et al. Genetic predictors of human chronic pain conditions // Neuroscience. 2016.
 65. Williams F.M.K., Spector T.D., MacGregor A.J. Pain reporting at different body sites is explained by a single underlying genetic factor // Rheumatology. 2010.
 66. James S. Human pain and genetics: some basics // Br. J. Pain. 2013.
 67. Holliday K.L., Thomson W., McBeth J. Genetics of chronic musculoskeletal pain // Oxford Textbook of Rheumatology. 2014.
 68. Diatchenko L. et al. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions // Nature Reviews Rheumatology. 2013.
 69. Bjorland S. et al. Genetic predictors of recovery in low back and lumbar radicular pain // Pain. 2017.
 70. Hilgemeier A.T. et al. Pain Perception and the Opioid Receptor Delta 1 // Cureus. 2018.
 71. Parisien M. et al. Effect of Human Genetic Variability on Gene Expression in Dorsal Root Ganglia and Association with Pain Phenotypes // Cell Rep. 2017.
 72. Docampo E. et al. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system // Pain. 2014.
 73. Peters M.J. et al. Genome-wide association study meta-analysis of chronic widespread pain: Evidence for involvement of the 5p15.2 region // Ann. Rheum. Dis. 2013.
 74. Mogil J.S. Pain genetics: Past, present and future // Trends in Genetics. 2012.
 75. Edwards A.O. et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration // Science (80-.). 2005.
 76. Yu W. et al. GWAS Integrator: A bioinformatics tool to explore human genetic associations reported in published genome-wide association studies // Eur. J. Hum. Genet. 2011.
 77. Аульченко Ю.С., Аксенович Т.И. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека // Вестник ВОГиС. 2006.
 78. Hommel G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified bonferroni test // Biometrika. 1988.
 79. Egger M. et al. Meta-analysis: Principles and procedures // BMJ. 1997.

80. Li M. et al. An Imputation Approach for Oligonucleotide Microarrays // PLoS One. 2013.
81. MARTIN A.R. et al. IMPUTATION-BASED ASSESSMENT OF NEXT GENERATION RARE EXOME VARIANT ARRAYS. 2013.
82. McCarthy S. et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation // Nat. Genet. 2016.
83. Clarke G.M. et al. Basic statistical analysis in genetic case-control studies // Nat. Protoc. 2011.
84. Pasaniuc B., Price A.L. Dissecting the genetics of complex traits using summary association statistics // Nature Reviews Genetics. 2017.
85. Chebib J., Guillaume F. Pleiotropy or linkage? Their relative contributions to the genetic correlation of quantitative traits and detection by multitrait GWA studies // Genetics. 2021. Vol. 219, № 4.
86. Zhu Z. et al. Integration of summary data from GWAS and eQTL studies predicts complex trait gene targets // Nat. Genet. 2016.
87. Lee S.H. et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs // Nat. Genet. 2013.
88. Bulik-Sullivan B. et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits // Nat. Genet. 2015.
89. Suri P. et al. Genome-wide meta-analysis of 158,000 individuals of European ancestry identifies three loci associated with chronic back pain. // PLoS Genet. 2018.
90. Bjornsdottir G. et al. Sequence variant at 8q24.21 associates with sciatica caused by lumbar disc herniation // Nat. Commun. 2017.
91. Song Y.Q. et al. Lumbar disc degeneration is linked to a carbohydrate sulfotransferase 3 variant // J. Clin. Invest. 2013.
92. Johnston K.J.A. et al. Genome-wide association study of multisite chronic pain in UK biobank // PLoS Genet. 2019.
93. Almutiri S. et al. Non-viral-mediated suppression of AMIGO3 promotes disinhibited NT3-mediated regeneration of spinal cord dorsal column axons // Sci. Rep. 2018.
94. Kim J.H. et al. Regulation of the catabolic cascade in osteoarthritis by the zinc-ZIP8-MTF1 axis // Cell. 2014.
95. Haller G. et al. A missense variant in SLC39A8 is associated with severe idiopathic scoliosis // Nat. Commun. 2018.
96. Kong L. et al. Interaction between cartilage oligomeric matrix protein and extracellular matrix protein 1 mediates endochondral bone growth // Matrix Biol. 2010.
97. Deckers M.M.L. et al. Recombinant human extracellular matrix protein 1 inhibits alkaline

- phosphatase activity and mineralization of mouse embryonic metatarsals in vitro // *Bone*. 2001.
98. Tsepilov Y.A. et al. Analysis of genetically independent phenotypes identifies shared genetic factors associated with chronic musculoskeletal pain conditions // *Commun. Biol.* 2020. Vol. 3, № 1.
 99. Bjornsdottir G. et al. Rare SLC13A1 variants associate with intervertebral disc disorder highlighting role of sulfate in disc pathology // *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13, № 1.
 100. Youngman L. et al. Plasma fibrinogen and fibrinogen genotypes in 4685 cases of myocardial infarction and in 6002 controls: Test of causality by "Mendelian randomisation" // *Circulation*. 2000. Vol. 102, № 18.
 101. Davies N.M., Holmes M. V., Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: A guide, glossary, and checklist for clinicians // *BMJ*. 2018. Vol. 362. P. k601.
 102. Burgess S., Foley C.N., Zuber V. Inferring Causal Relationships between Risk Factors and Outcomes Using Genetic Variation // *Handbook of Statistical Genomics*. Wiley, 2019. P. 651–20.
 103. Coscia C. et al. Avoiding collider bias in Mendelian randomization when performing stratified analyses // *Eur. J. Epidemiol.* 2022. Vol. 37, № 7.
 104. Sanderson E. et al. Mendelian randomization. // *Nat. Rev. Methods Prim. England*, 2022. Vol. 2.
 105. Burgess S. et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023 // *Wellcome Open Res.* 2023. Vol. 4.
 106. Hemani G. et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. // *Elife*. 2018. Vol. 7. P. e34408.
 107. Pierce B.L., Burgess S. Efficient design for mendelian randomization studies: Subsample and 2-sample instrumental variable estimators // *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 178, № 7.
 108. Bowden J., Smith G.D., Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: Effect estimation and bias detection through Egger regression // *Int. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 44, № 2.
 109. Bowden J. et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: The role of the I² statistic // *Int. J. Epidemiol.* 2016. Vol. 45, № 6.
 110. Bowden J. et al. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator // *Genet. Epidemiol.* 2016. Vol. 40, № 4.
 111. Kang H. et al. Instrumental Variables Estimation With Some Invalid Instruments and its Application to Mendelian Randomization // *J. Am. Stat. Assoc.* 2016. Vol. 111, № 513.

112. Hartwig F.P., Smith G.D., Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption // *Int. J. Epidemiol.* 2017. Vol. 46, № 6.
113. Bowden J. et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization. 2017.
114. Yavorska O.O., Burgess S. MendelianRandomization: An R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data // *Int. J. Epidemiol.* 2017. Vol. 46, № 6.
115. Zhao Q. et al. Statistical inference in two-sample summary-data Mendelian randomization using robust adjusted profile score // *Ann. Stat.* 2020. Vol. 48, № 3.
116. Burgess S., Thompson S.G. Multivariable Mendelian randomization: The use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects // *Am. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 181, № 4.
117. Rees J.M.B., Wood A.M., Burgess S. Extending the MR-Egger method for multivariable Mendelian randomization to correct for both measured and unmeasured pleiotropy // *Stat. Med.* 2017. Vol. 36, № 29.
118. Rees J.M.B. et al. Robust methods in Mendelian randomization via penalization of heterogeneous causal estimates // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, № 9.
119. Qi G., Chatterjee N. Mendelian randomization analysis using mixture models for robust and efficient estimation of causal effects // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, № 1.
120. Burgess S. et al. A robust and efficient method for Mendelian randomization with hundreds of genetic variants // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, № 1.
121. O'connor L.J., Price A.L. Distinguishing genetic correlation from causation across 52 diseases and complex traits.
122. Burgess S., Thompson S.G. Avoiding bias from weak instruments in mendelian randomization studies // *Int. J. Epidemiol.* 2011. Vol. 40, № 3.
123. Göring H.H.H., Terwilliger J.D., Blangero J. Large upward bias in estimation of locus-specific effects from genomewide scans // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. Vol. 69, № 6.
124. Taylor A.E. et al. Mendelian randomization in health research: Using appropriate genetic variants and avoiding biased estimates // *Econ. Hum. Biol.* 2014. Vol. 13, № 1.
125. Labrecque J.A., Swanson S.A. Interpretation and Potential Biases of Mendelian Randomization Estimates with Time-Varying Exposures // *Am. J. Epidemiol.* 2019. Vol. 188, № 1.
126. Davey Smith G., Ebrahim S. Mendelian randomization: Genetic variants as instruments for strengthening causal inference in observational studies // *Biosocial Surveys.* 2008.

127. Mounier N., Kutalik Z. Bias correction for inverse variance weighting Mendelian randomization // *Genet. Epidemiol.* 2023. Vol. 47, № 4.
128. Yang Z., Schooling C.M., Kwok M.K. Credible Mendelian Randomization Studies in the Presence of Selection Bias Using Control Exposures // *Front. Genet.* 2021. Vol. 12.
129. Vansteelandt S., Dukes O., Martinussen T. Survivor bias in Mendelian randomization analysis // *Biostatistics.* 2018. Vol. 19, № 4.
130. Hartwig F.P., Davies N.M., Smith G.D. Bias in Mendelian randomization due to assortative mating // www.geneticepi.org *Genet. Epidemiol.* 2018. Vol. 42. P. 608–620.
131. Gill D. et al. Mendelian randomization for studying the effects of perturbing drug targets // *Wellcome Open Res.* 2021. Vol. 6.
132. Wouters O.J., McKee M., Luyten J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018 // *JAMA.* 2020. Vol. 323, № 9.
133. Bjornsdottir G. et al. Rare SLC13A1 variants associate with intervertebral disc disorder highlighting role of sulfate in disc pathology // *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13, № 1. P. 634.
134. Kurki M.I. et al. FinnGen: Unique genetic insights from combining isolated population and national health register data // *medRxiv.* 2022. P. 2022.03.03.22271360.
135. Bjornsdottir G. et al. Rare SLC13A1 variants associate with intervertebral disc disorder highlighting role of sulfate in disc pathology // *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13, № 1. P. 634.
136. Eysenck S.B.G., Eysenck H.J., Barrett P. A revised version of the psychoticism scale // *Pers. Individ. Dif. Pergamon*, 1985. Vol. 6, № 1. P. 21–29.
137. Nagel M. et al. Item-level analyses reveal genetic heterogeneity in neuroticism // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, № 1. P. 905.
138. Van Den Berg S.M. et al. Harmonization of Neuroticism and Extraversion phenotypes across inventories and cohorts in the Genetics of Personality Consortium: an application of Item Response Theory // *Behav Genet.* 2014. Vol. 44. P. 295–313.
139. van den Berg S.M. et al. Meta-analysis of Genome-Wide Association Studies for Extraversion: Findings from the Genetics of Personality Consortium // *Behav. Genet.* 2016. Vol. 46. P. 170–182.
140. de Moor M.H. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for personality Europe PMC Funders Group // *Mol Psychiatry.* 2012. Vol. 10, № 3. P. 337–349.
141. Willer C.J. et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels // *Nat. Genet.* 2013. Vol. 45, № 11. P. 1274–1285.
142. Mahajan A. et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps // *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50, № 11.

143. Lee J.J. et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals // *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50, № 8.
144. Karlsson Linnér R. et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences // *Nat. Genet.* 2019. Vol. 51, № 2.
145. Doherty A. et al. GWAS identifies 14 loci for device-measured physical activity and sleep duration // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, № 1.
146. Howard D.M. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions // *Nat. Neurosci.* Springer US, 2019. Vol. 22, № 3. P. 343–352.
147. Locke A.E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology // *Nature.* 2015. Vol. 518, № 7538.
148. Evangelou E. et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits // *Nat. Genet.* 2018. Vol. 50, № 10. P. 1412–1425.
149. Jhawar B.S. et al. Cardiovascular risk factors for physician-diagnosed lumbar disc herniation // *Spine Journal.* 2006. Vol. 6, № 6.
150. Leino-Arjas P. et al. Serum lipids and low back pain: An association? - A follow-up study of a working population sample // *Spine (Phila. Pa. 1976).* 2006. Vol. 31, № 9.
151. Ference B.A. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A Mendelian randomization analysis // *Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2013. Vol. 9, № 1.
152. Ehret G.B. et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk // *Nature.* 2011. Vol. 478, № 7367. P. 103–109.
153. Vanderweele T.J. et al. Methodological challenges in Mendelian randomization // *Epidemiology.* 2014. Vol. 25, № 3.
154. Строкова О.А. Место статинов в лечении больных с артериальной гипертензией // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской 88 области.* 2014. Vol. 1 (4), № August. P. 88–95.
155. Makris U.E. et al. Association of statin use with risk of back disorder diagnoses // *JAMA Internal Medicine.* 2017. Vol. 177, № 7.
156. Nikpay M. et al. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease // *Nat. Genet.* 2015. Vol. 47, № 10. P. 1121–1130.
157. Hemani G. et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome // *Elife.* 2018. Vol. 7. P. e34408.

158. Mitchell R. et al. MRC IEU UK Biobank GWAS pipeline version 2, 18/01/2019 // data.bris. 2019.
159. Mitchell, R., Hemani, G., Dudding, T., Corbin, L., Harrison, S., Paternoster L. UK Biobank Genetic Data: MRC-IEU Quality Control, version 2 - Datasets - data.bris // data.bris. 2018.
160. Burgess S., Davies N.M., Thompson S.G. Bias due to participant overlap in two-sample Mendelian randomization // *Genet. Epidemiol.* 2016. Vol. 40, № 7. P. 597–608.
161. Winkler T.W. et al. Quality control and conduct of genome-wide association meta-analyses // *Tsegaselassie Work.* 2014. Vol. 12, № 5. P. 1192–1212.
162. Ibrahim M.E. et al. Big Five Personality Traits and Disabling Chronic Low Back Pain: Association with Fear-Avoidance, Anxious and Depressive Moods // *J. Pain Res.* 2020. Vol. Volume 13. P. 745–754.
163. Heneweer H. et al. Physical activity and low back pain: A systematic review of recent literature // *European Spine Journal.* 2011. Vol. 20, № 6.
164. Lynn R., Eysenck H.J. Tolerance for pain, extraversion and neuroticism // *Percept. Mot. Skills.* 1961. Vol. 12, № 2. P. 161–162.
165. Cheung B.M.Y. et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 57, № 5. P. 640–651.
166. Wright J.M., Musini V.M., Gill R. First-line drugs for hypertension // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. Vol. 2018, № 4.
167. Speed D., Balding D.J. SumHer better estimates the SNP heritability of complex traits from summary statistics // *Nat. Genet.* |. Vol. 51.
168. Smith G.D., Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies.
169. Haycock P.C. et al. Best (but oft-forgotten) practices: The design, analysis, and interpretation of Mendelian randomization studies // *American Journal of Clinical Nutrition.* 2016. Vol. 103, № 4.
170. McCrae R.R. et al. Personality trait similarity between spouses in four cultures // *J. Pers.* 2008. Vol. 76, № 5. P. 1137–1164.
171. McIntosh A.M. et al. Genetic and Environmental Risk for Chronic Pain and the Contribution of Risk Variants for Major Depressive Disorder: A Family-Based Mixed-Model Analysis // *PLoS Med.* 2016. Vol. 13, № 8. P. e1002090.
172. Okbay A. et al. Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals // *Nat. Genet.*

2022. Vol. 54, № 4.
173. Brumpton B. Avoiding dynastic, assortative mating, and population stratification biases in Mendelian randomization through within-family analyses.
 174. Manolio T.A. et al. Finding the missing heritability of complex diseases // *Nature*. 2009. Vol. 461, № 7265. P. 747–753.
 175. Shiri R. et al. The Association between Smoking and Low Back Pain: A Meta-analysis // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123, № 1.
 176. Parreira P. et al. Risk factors for low back pain and sciatica: an umbrella review // *Spine J.* 2018. Vol. 18, № 9. P. 1715–1721.
 177. Hagen K.B., Tambs K., Bjerkedal T. What mediates the inverse association between education and occupational disability from back pain?—A prospective cohort study from the Nord-Trøndelag health study in Norway // *Soc. Sci. Med.* 2006. Vol. 63, № 5.
 178. Zadro J.R. et al. Does educational attainment increase the risk of low back pain when genetics are considered? A population-based study of Spanish twins // *Spine J.* 2017. Vol. 17, № 4.
 179. Hestbaek L., Leboeuf-Yde C., Kyvik K.O. Are lifestyle-factors in adolescence predictors for adult low back pain? A cross-sectional and prospective study of young twins // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2006. Vol. 7.
 180. Pinheiro M.B. et al. Symptoms of depression and risk of low back pain a prospective co-twin study // *Clin. J. Pain.* 2017. Vol. 33, № 9.
 181. Dario A. et al. Mapping the association between back pain and type 2 diabetes: A cross-sectional and longitudinal study of adult Spanish twins // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 4.
 182. Garbi M. de O.S.S. et al. Pain intensity, disability and depression in individuals with chronic back pain // *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 2014. Vol. 22, № 4.
 183. Guo W. et al. Causal associations between modifiable risk factors and intervertebral disc degeneration // *Spine J.* 2024. Vol. 24, № 2.
 184. Su M. et al. Genetically supported causality between gut microbiota, gut metabolites and low back pain: a two-sample Mendelian randomization study // *Front. Microbiol.* 2023. Vol. 14.
 185. Lin L. et al. Gut microbiota alterations may increase the risk of prescription opioid use, but not vice versa: A two-sample bi-directional Mendelian randomization study // *Front. Microbiol.* 2022. Vol. 13.
 186. Huang J., Xie Z.F. Dried fruit intake causally protects against low back pain: A Mendelian randomization study // *Front. Nutr.* 2023. Vol. 10.
 187. Jiang X. et al. Causal effect of serum 25-hydroxyvitamin D levels on low back pain: A

- two-sample mendelian randomization study // *Front. Genet.* 2022. Vol. 13.
188. Zhu G. et al. Mendelian randomization study on the causal effects of omega-3 fatty acids on rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* 2022. Vol. 41, № 5.
 189. Farrell S.F. et al. Genetic impact of blood C-reactive protein levels on chronic spinal & widespread pain // *Eur. Spine J.* 2023. Vol. 32, № 6.
 190. Zhu J. et al. Multisite chronic pain as a causal risk factor for coronary artery disease: findings from Mendelian randomization // *Pain.* 2023. Vol. 164, № 3.
 191. Tang Y. et al. Multisite chronic pain and the risk of autoimmune diseases: A Mendelian randomization study // *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14.
 192. Luo G. et al. Causal association of sleep disturbances and low back pain: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study // *Front. Neurosci.* 2022. Vol. 16.
 193. Zhao X. et al. Potential causal association between leisure sedentary behaviors, physical activity and musculoskeletal health: A Mendelian randomization study // *PLoS One.* 2023. Vol. 18, № 3 March.
 194. Gou L., Zheng Q. How to reduce the risk of cervicalgia and low back pain in obese individuals: A mendelian randomization study // *Med. (United States).* 2023. Vol. 102, № 18.
 195. Robins M.T., Heinricher M.M., Ryabinin A.E. From Pleasure to Pain, and Back Again: The Intricate Relationship between Alcohol and Nociception // *Alcohol and Alcoholism.* 2019. Vol. 54, № 6.
 196. Gupta A., Vejapi M., Knezevic N.N. The role of nitric oxide and neuroendocrine system in pain generation // *Mol. Cell. Endocrinol. Elsevier B.V.,* 2024. Vol. 591, № January. P. 112270.
 197. Dionne C.E. et al. Formal education and back pain: A review // *Journal of Epidemiology and Community Health.* 2001. Vol. 55, № 7.
 198. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain // *Lancet.* 2017. Vol. 389, № 10070. P. 736–747.
 199. Kim S., Lee S.M. Dyslipidemia Is Positively Associated with Chronic Low Back Pain in Korean Women: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012 // *Healthc.* 2024. Vol. 12, № 1.
 200. Scherthaner-Reiter M.H. et al. The Interaction of Insulin and Pituitary Hormone Syndromes // *Frontiers in Endocrinology.* 2021. Vol. 12.
 201. Adam T.C. et al. Cortisol is negatively associated with insulin sensitivity in overweight Latino youth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95, № 10.
 202. Hannibal K.E., Bishop M.D. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: A

- psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation // *Phys. Ther.* 2014. Vol. 94, № 12.
203. Zhou H.L. et al. An enzyme that selectively S-nitrosylates proteins to regulate insulin signaling // *Cell*. 2023. Vol. 186, № 26.
204. Kao Y.C. et al. The association between depression and chronic lower back pain from disc degeneration and herniation of the lumbar spine // *Int. J. Psychiatry Med.* 2022. Vol. 57, № 2.
205. Ebstein R.P. et al. An update on molecular genetic studies of human personality traits. // *Applied bioinformatics*. 2002. Vol. 1, № 2.
206. Hu S. et al. Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior // *Mol. Psychiatry*. 2000. Vol. 5, № 2.
207. Weisberg J.N. Personality and personality disorders in chronic pain. // *Current review of pain*. 2000. Vol. 4, № 1. P. 60–70.
208. Armstrong L., Rimes K.A. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Neuroticism (Stress Vulnerability): A Pilot Randomized Study // *Behav. Ther.* 2016. Vol. 47, № 3.
209. Sauer-Zavala S. et al. Does the unified protocol really change neuroticism? Results from a randomized trial // *Psychol. Med.* 2021. Vol. 51, № 14.
210. O’Keeffe M. et al. Cognitive functional therapy compared with a group-based exercise and education intervention for chronic low back pain: A multicentre randomised controlled trial (RCT) // *Br. J. Sports Med.* 2020. Vol. 54, № 13.
211. Qaseem A. et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Annals of Internal Medicine*. 2017. Vol. 166, № 7.
212. Jackson J.L. et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, № 3.
213. Tchivileva I.E. et al. Efficacy and safety of propranolol for treatment of temporomandibular disorder pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial // *Pain*. 2020. Vol. 161, № 8.
214. Nakafero G. et al. β -blocker prescription is associated with lower cumulative risk of knee osteoarthritis and knee pain consultations in primary care: A propensity score-matched cohort study // *Rheumatol. (United Kingdom)*. 2021. Vol. 60, № 12.
215. Valdes A.M. et al. Association of Beta-Blocker Use With Less Prevalent Joint Pain and Lower Opioid Requirement in People With Osteoarthritis // *Arthritis Care Res.* 2017. Vol. 69, № 7.
216. Zhou L. et al. Lack of evidence that beta blocker use reduces knee pain, areas of joint

- pain, or analgesic use among individuals with symptomatic knee osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartil.* 2020. Vol. 28, № 1.
217. Patel R., Montagut-Bordas C., Dickenson A.H. Calcium channel modulation as a target in chronic pain control // *British Journal of Pharmacology.* 2018. Vol. 175, № 12.
218. Jackson J.L. et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, № 7.
219. Li M. et al. The effects of different antihypertensive drugs on pain and joint space width of knee osteoarthritis – A comparative study with data from Osteoarthritis Initiative // *J. Clin. Hypertens.* 2021. Vol. 23, № 11.
220. Tfelt-Hansen P., Tfelt-Hansen J. Verapamil for cluster headache. Clinical pharmacology and possible mode of action // *Headache.* 2009. Vol. 49, № 1.
221. Toikumo S. et al. A multi-ancestry genetic study of pain intensity in 598,339 veterans // *Nat. Med.* 2024. Vol. 30, № 4. P. 1075–1084.

Приложение

Онлайн-приложение включает в себя следующие материалы:

- Таблица T1. Данные GWAS по дорсалгии и ассоциированным с ней признакам;
- Таблица T2. Степень искажения результатов из-за перекрытия выборок и оценка детектируемого сигнала MR для эффектов 22 признаков на дорсалгию при заданном пороге статистической значимости и мощности 80%;
- Таблица T3. Степень искажения результатов из-за перекрытия выборок и оценка детектируемого сигнала MR для эффекта дорсалгии на 22 признака при заданном пороге статистической значимости и мощности 80%;
- Таблица T4. Результаты анализа наследуемости и генетических корреляций дорсалгии и ассоциированных с ней признаков методом LD Score регрессии;
- Таблица T5. Результаты *post hoc* анализов MR, исключающие перекрытие выборок;
- Таблица T6. Сводная таблица результатов анализа MR по оценке эффектов 22 признаков на дорсалгию;
- Таблица T7. Подробная таблица с результатами первичного анализа CAUSE для оценки эффектов 22 признаков на дорсалгию;
- Таблица T8. Подробная таблица результатов анализа чувствительности метода CAUSE для оценки эффектов признаков на дорсалгию;
- Таблица T9. Сводная таблица результатов анализа MR по оценке эффекта дорсалгии на 22 признака;
- Таблица T10. Подробная таблица с результатами первичного анализа CAUSE для оценки эффекта дорсалгии на 22 признака;
- Таблица T11. Подробная таблица результатов анализа чувствительности метода CAUSE для оценки эффекта дорсалгии на признаки;
- Таблица T12. Инструментальная переменная для статинов;
- Таблица T13. Результаты MR для оценки эффекта статинов на коронарную болезнь сердца и дорсалгию;
- Таблица T14. Результаты MR для оценки эффекта антигипертензивных препаратов на дорсалгию;
- Таблица T15. Оценка детектируемого сигнала MR для эффекта антигипертензивных препаратов на дорсалгию при заданном пороге статистической значимости и мощности 80%;
- Таблица T16. Оценка детектируемого сигнала MR для эффекта статинов на дорсалгию при заданном пороге статистической значимости и мощности 80%.

Перечисленные материалы будут доступны онлайн по ссылке https://mga.icgbio.ru/online_supplementary_elgaeva_thesis/ или QR-коду, приведенному ниже (Рисунок 1 приложения). По истечении срока действия ссылки ознакомиться с сопроводительными данными можно будет, направив запрос автору работы.



Рисунок 1 приложения. QR-код для доступа к таблицам приложения