ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Елгаевой Елизаветы Евгеньевны

«Исследование причинно-следственных связей дорсалгии и ассоциированных с ней признаков»,

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки)

Актуальность исследования

Диссертационная работа Елгаевой Е. Е. направлена на поиск генетических и причинно-следственных связей между дорсалгией и ассоциированными с ней многофакторными признаками и заболеваниями человека. Актуальность этой темы объясняется, в первую очередь, высокой распространенностью дорсалгии, недостаточной эффективностью существующей терапии и связанных с этим социально-экономических издержек. Дополнительную актуальность исследованию придает использование нестандартных подходов к анализу данных о дорсалгии, поскольку классические методы показывают низкую результативность при работе со столь гетерогенным признаком. Наконец, отсутствие готовых протоколов анализа причинно-следственных связей между признаками, способных давать устойчивые результаты и позволяющих смотреть на них в контексте генетических корреляций, делает это исследование важным и интересным не только для специалистов, изучающих механизмы развития дорсалгии, но и для области генетической эпидемиологии в целом.

Научная новизна работы

Научная новизна диссертационной работы состоит в создании уникального протокола исследования генетических и причинно-следственных связей, обусловленных фенотипом, для пар признаков. Данный протокол объединяет множество этапов и не имеет аналогов в мире. Благодаря применению этого протокола впервые обнаружена положительная генетическая связь дорсалгии с повышенным диастолическим давлением, более частым употреблением алкоголя и диабетом второго типа. Впервые подтверждено, что меньшее количество лет обучения, повышенное артериальное давление, более частое употребление алкоголя, курение, большое депрессивное расстройство и повышенный индекс массы тела оказывают причинное влияние на развитие дорсалгии, а она – на сахарный диабет второго типа. Также получены первые свидетельства положительной обратной связи дорсалгии с нейротизмом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные в ходе исследования взаимосвязи углубляют знания об этиологии дорсалгии и ассоциированных с ней состояний здоровья и уточняют биопсихосоциальную модель их возникновения, что имеет большую теоретическую значимость для соответствующих областей биомедицины. Практическая ценность работы обусловлена возможностью дальнейшего применения разработанного протокола для анализа других многофакторных признаков и болезней человека. Кроме того, оценки описанных эффектов могут быть использованы для усовершенствования моделей предсказания развития дорсалгии и ассоциированных с ней проблем со здоровьем.

Структура работы

Работа Елгаевой Е. Е. имеет стандартную для диссертации структуру и содержит следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы, заключение, список использованной литературы и приложение. Дополнительно в диссертацию включены такие разделы как список сокращений и список терминов, что облегчает чтение текста. Общий объем диссертационной работы составляет 117 страниц, она включает 3 рисунка, 5 таблиц, 221 ссылку на литературные источники и приложение, которое состоит из 16 таблиц. Текст диссертации хорошо структурирован, оформлен в соответствии с требованиями ВАК и содержит достаточное количество таблиц и иллюстративного материала.

Цель и задачи диссертации сформулированы четко, согласуются с темой работы и научной специальностью. Выбор дизайна эксперимента хорошо обоснован и соответствует поставленным задачам.

Обзор литературы содержит три крупные главы, посвященные эпидемиологии и биологии дорсалгии, теории полногеномного анализа ассоциаций и методологии Менделевской рандомизации. Каждый из разделов отличается полнотой изложения материала и дает необходимый контекст для понимания теоретических и методологических аспектов работы. Обзор литературы завершается аналитическим заключением, обобщающим содержание трех глав, подчеркивающим актуальность работы и адекватность предложенного плана исследования.

Раздел «Материалы и методы» содержит подробное описание и сопровождается таблицей в основном тексте и ссылками на приложение. Материалами для проведения исследования послужили крупнейшие из публично доступных данных полногеномного анализа ассоциаций. Это обеспечило максимальную статистическую мощность анализа при отсутствии доступа к закрытым наборам данных. Кроме того, фокус на работе с открытыми источниками повышает воспроизводимость результатов анализа. Исследование целиком выполнено методами вычислительной генетики и биоинформатики. Автор использовал широкий спектр программ, в том числе LD Score regression для оценки генетических корреляций и наследуемости, PLINK и три других программных пакета для анализа Менделевской рандомизации, платформу GWAS-MAP для контроля качества и унификации данных полногеномного анализа ассоциаций, специализированный веб-интерфейс для оценки степени искажения результатов анализа и авторский код на языке R для многомерного анализа и статистической обработки данных. Кроме того, автор также провел работу с более чем десятью различными базами знаний и данных, такими как GWAS Catalog, OpenGWAS, DrugBank, GeneCards, GeneHancer и т. д. Все выше перечисленное свидетельствует о том, что соискатель владеет разнообразной методологией, и аргументированность ее выбора подчеркивает его глубокое понимание темы.

Результаты работы представлены в шести подразделах в соответствии с задачами диссертации и отвечают поставленной цели работы. Текст сопровождается одним рисунком и четырьмя таблицами в тексте, а также ссылками на приложение. Одним из центральных результатов работы является предложенный автором протокол исследования генетических и причинно-следственных связей, обусловленных фенотипом, для пары признаков. К сильным сторонам протокола можно отнести то, что он не требует доступа к индивидуальным данным о фенотипах и генотипах, обеспечивает более целостное понимание взаимосвязей признаков за счет использования комбинации

различных методов анализа, повышает устойчивость результатов и может быть применим к разным признакам. Отдельно стоит отметить иллюстрацию протокола в виде блок-схемы, которая упрощает понимание предложенного подхода. Другой важной частью работы является собственно применение разработанного протокола для исследования генетических и причинно-следственных связей на уровне фенотипа для дорсалгии и ассоциированных с ней признаков. Автором обнаружены генетические связи дорсалгии с тринадцатью многофакторными признаками и заболеваниями человека, десять признаков имеют причинно-следственную связь с дорсалгией, обусловленную фенотипами. Для удобства восприятия автор предлагает таблицу, сопоставляющую результаты анализа генетических и причинно-следственных связей, обусловленных фенотипом, для всех исследуемых признаков. Анализ потенциала лекарственных средств для перепрофилирования с целью профилактики и лечения дорсалгии не дал статистически значимых результатов. Однако, номинально значимые результаты в совокупности с литературными данными указывают на то, что продолжение исследований в этом направлении не лишено смысла. Подробный анализ предполагаемых механизмов всех обнаруженных автором связей между признаками изложен в разделе «Обсуждение», где также приводится детальное сравнение результатов диссертационного исследования с литературными источниками. Данный раздел формирует более глубокое понимание фундаментальной и практической значимости работы, а также демонстрирует способность автора к критическому и всестороннему анализу результатов своего исследования.

«Заключение» и «Выводы» последовательно представляют обобщённые результаты и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Представленные выводы и содержание автореферата полностью соответствуют поставленным целям исследования и его задачам, а также установленным требованиям к оформлению диссертационных работ.

Достоверность и обоснованность научных результатов

Достоверность результатов исследования и обоснованность сделанных автором выводов достигается благодаря грамотному статистическому анализу, включающему поправки на множественное тестирование и оценку мощности, а также дизайну эксперимента, в основе которого лежит разработанный в рамках диссертации протокол. Наличие в данном протоколе многочисленных проверок на несмещенность оценок и требование сходимости результатов, полученных разными методами, обеспечивают высокий уровень достоверности. Использование данных с большими размерами выборок также снижает риск искажений в результатах. В пользу обоснованности научных выводов свидетельствует и то, что результаты работы хорошо соотносятся с наблюдениями из других исследований, выполненных с использованием иных выборок и подходов, а в литературе имеются указания на возможные механизмы обнаруженных автором взаимосвязей.

Общие вопросы и замечания

Диссертационная работа отличается высоким уровнем научной проработки, логичностью изложения материала и корректным применением современных молекулярно-генетических и биоинформатических методов. Вместе с тем, при общем

положительном впечатлении работа вызывает ряд вопросов, носящих дискуссионный или уточняющий характер:

1. В работе используется классический аппарат MR, который по умолчанию предполагает линейную зависимость между экспозицией и исходом. Рассматривали ли Вы вероятность того, что для таких факторов, как индекс массы тела или уровень физической активности, связь с дорсалгией может носить нелинейный (например, U-образный) характер? Каким образом наличие «пороговых эффектов» могло повлиять на итоговые оценки эффектов, полученные методом IVW?
2. Автором предприняты значительные усилия по контролю горизонтальной плейотропии с помощью методов CAUSE и MR-PRESSO. Однако дорсалгия является крайне гетерогенным фенотипом. Насколько примененные тесты на чувствительность способны дифференцировать истинную причинность от вертикальной плейотропии или сложных биологических сетей, где генетический вариант влияет на несколько промежуточных метаболических путей одновременно? Можно ли исключить влияние неучтенных конфаундеров, которые могут быть специфичны для отдельных подгрупп пациентов с болью в спине?
3. Установление строгого порога значимости ($p<1.67\times10-3$) на основе PCA-анализа методологически оправдано для борьбы с ложноположительными результатами. Однако, учитывая, что многие включенные признаки (например, специфические психологические черты или редкие варианты поведения) обладают низкой SNP-наследуемостью, не считаете ли Вы, что выбранный порог приводит к избыточному количеству ложноотрицательных результатов (ошибок II рода)? Проводился ли анализ того, какие биологически значимые ассоциации могли быть утеряны из-за недостаточной мощности выборок для редких фенотипов?
4. Большинство использованных GWAS-данных и референсных панелей (1000 Genomes) ограничены выборками лиц европейского происхождения. В какой степени полученные выводы о причинно-следственных связях и потенциале перепрофилирования лекарственных средств (статинов, антигипертензивных препаратов) могут быть экстраполированы на другие этнические популяции, учитывая различия в структуре неравновесного сцепления (LD) и частотах аллелей?

Вышеуказанные вопросы вызваны исключительно научным интересом к представленному материалу и биоинформатической обработке полученных данных и не снижают значимости и общей ценности проделанной Елгаевой Е.Е. работы.

Заключение

Диссертационная работа Елгаевой Елизаветы Евгеньевны на тему «Исследование причинно-следственных связей дорсалгии и ассоциированных с ней признаков»,

представленная к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки) представляет собой завершенное научное исследование, в котором решается актуальная проблема и обосновываются результаты, способствующие более глубокому пониманию этиологии и механизмов развития дорсалгии и ассоциированных с ней состояний здоровья. Работа отличается высокой актуальностью, значительным объемом проведенных исследований, современным методологическим уровнем, принципиальной новизной полученных данных.

Выводы диссертации научно обоснованы, имеют научную и практическую значимость, соответствуют поставленным целям и задачам. Основные научные положения и выводы диссертации полностью отражены в опубликованных работах. Автором опубликовано пять статей за первым авторством в научных журналах первого квартиля (Q1), индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Автореферат полностью соответствует тексту диссертации.

Учитывая актуальность темы исследования, высокий экспериментальный уровень исследований, а также значимость и новизну полученных данных, можно заключить, что представленная диссертационная работа полностью соответствует положениям пунктов 9–11, 13 и 14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, установленным требованиям к кандидатским диссертациям. Автор работы Елгаева Елизавета Евгеньевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Официальный оппонент:
Научный руководитель
Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра РАН
д. б. н., проф., член-корреспондент РАО Хуснутдинова Эльза Камилевна
Дата 10.02.2026

Адрес места работы: Институт биохимии и генетики
Федерального государственного бюджетного научного
Учреждения Уфимского федерального исследовательского
центра Российской академии наук
Почтовый индекс: 450054
Адрес: г. Уфа, проспект Октября, 71
Сайт института: http://ufaras.ru/
E-mail института: molgen@anrb.ru
E-mail оппонента: elzakh@mail.ru

Личную подпись Хуснутдиновой Э. К. заверяю:
Ученый секретарь Института биохимии и
генетики Уфимского федерального
исследовательского центра РАН, д.б.н. Бермишева Марина Алексеевна