

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Елизаветы Евгеньевны Елгаевой
**«Исследование причинно-следственных связей дорсалгии и
ассоциированных с ней признаков»,**
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности «1.5.7. – генетика»

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Елизаветы Евгеньевны Елгаевой посвящена изучению генетических и прочих факторов, влияющих на хронические боли в спине, или дорсалгию. От болей в спине в течение жизни страдает не менее половины населения по всему миру, и это заболевание является одной из основных причин временной нетрудоспособности в мире. Боль, в частности, дорсалгия, является результатом взаимодействия различных биологических, психологических и социальных факторов. С биологической точки зрения боль в спине является сложным полигенным признаком и, за исключением редких моногенных форм, исследуется с помощью подходов полногеномных ассоциативных исследований. Наследуемость дорсалгии при этом оценивается как превышающая 60%. Изучение механизмов развития дорсалгии и разработка новых подходов к ее лечению являются важной исследовательской и клинической задачей. С практической точки зрения перспективным для лечения болей в спине является хорошо себя зарекомендовавший и активно используемый метод перенацеливания лекарственных препаратов, то есть использования для лечения дорсалгии уже существующих препаратов, исходно предназначенных для других целей. В данной диссертационной работе на основе полученных результатов среди прочего обсуждаются возможные применения такого подхода.

Достоверность и новизна результатов диссертационного исследования

В ходе выполнения диссертационной работы был получен ряд новых и научно значимых результатов. Отправной точкой работы является метод Менделевской

рандомизации (МР) для исследования причинно-следственных связей между фенотипами. МР использует информацию об ассоциации вариантов генома с парой признаков для оценки причинного эффекта одного фенотипа на другой. В этом исследовании методы МР были впервые применены для изучения причинно-следственных связей между дорсалгией и ассоциированными с ней признаками, каждый из которых в свою очередь имеет генетическую компоненту. Елизаветой Евгеньевной проделана большая работа по разработке и применению протокола использования МР, который позволил бы получить устойчивые результаты при заданном уровне статистической мощности и пороге статистической значимости. В ходе выполнения работы впервые была показана ассоциация дорсалгии с повышенным диастолическим давлением, более частым употреблением алкоголя и диабетом второго типа, причем в последнем случае сделан вывод о причинном влиянии дорсалгии на диабет. В работе метод Менделевской рандомизации впервые был применен для оценки потенциала перепрофилирования известных лекарственных средств.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов анализа МР обеспечивается особенностями разработанного авторами протокола, предполагающего проверку результатов на устойчивость, применением поправок на множественное тестирование, а также большими размерами выборок, использовавшихся для проведения полногеномных исследований. В ходе исследований применялись как традиционные, так и разработанные автором методы анализа геномных последовательностей и их вариантов и методы статистической обработки полученных результатов. Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в рецензируемой диссертации, обоснованы проведенным анализом публикаций. Предложенные в диссертационной работе научные положения и выводы можно признать обоснованными.

Диссертация изложена на 117 страницах и содержит следующие разделы: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты, Обсуждение и Выводы. В конце работы приведён список литературы, содержащий 221 ссылку. По материалам диссертации опубликовано пять статей с первым авторством Е.Елгаевой в научных

журналах первого квартиля (Q1), индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. Работа была представлена лично автором на трех международных научных конференциях в виде двух устных и одного стендового доклада.

Замечания

1. Елизавета Евгеньевна и ее коллеги проделали большую работу в области статистической генетики и использования метода MR для интерпретации существующего массива данных о возможных связях дорсалгии и прочих комплексных фенотипах человека. В этом смысле можно сказать, что работа формирует определенное направление и предлагает перспективную методологию для работы в области. С этой точки зрения можно пожалеть, что авторы не «инвестировали» в создание русскоязычной терминологии в этой относительно новой области и при описании метода рандомизации использовали термины exposure и outcome.
2. Стр. 44 (гл. «Материалы и методы»): «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» Поскольку выбор признаков критичен для последующего анализа и полученных результатов, можно сказать, что не хватает подробностей того, как на основе результатов GWAS проводился поиск и отбор признаков, ассоциированных с дорсалгией.
3. На стр. 73 (гл. «Результаты») автор работы пишет «Мы обнаружили статистически значимый отрицательный эффект дорсалгии на большое депрессивное расстройство». Обсуждению этого интересного результата посвящено как будто бы меньше текста, чем ассоциациям с гипертензией и нарушениями липидного обмена. В работе подробно обсуждается потенциал перепрофилирования препаратов для контроля липидов и гипертензии, но препараты для лечения депрессивного расстройства, несмотря на установленную связь с дорсалгией, в этом контексте не рассматриваются. Если это так, хотелось бы понять причину.
4. Несмотря на то, что работа написана очень подробно, вдумчиво и грамотно, внимательный читатель обнаружит в тексте ряд опечаток или стилистических

шероховатостей, например, стр. 89: «Нередко оно может наблюдается по причине...» или стр. 30: «а не основании анкет участников исследования, к описанных выше случаях».

Заключение

Приведенные выше замечания незначительны, не снижают научный уровень и практическую ценность диссертационной работы Елизаветы Евгеньевны Елгаевой. Необходимо отметить разнообразие использованных в работе методов и данных и большой объем полученных результатов. Автореферат и опубликованные статьи в полной мере отражают содержание диссертации. Актуальность темы, степень обоснованности выводов и научных положений работы, достоверность и новизна результатов позволяют заключить, что диссертация Елизаветы Евгеньевны Елгаевой «Исследование причинно-следственных связей дорсалгии и ассоциированных с ней признаков» представляет собой законченную научно-квалификационную работу высокого уровня.

Диссертация соответствует положениям п. 9-14 «Положения о присуждения ученых степеней», а также требованиям, предъявляемым ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации к кандидатским диссертациям, а её автор Елизавета Евгеньевна Елгаева несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности «1.5.7. – генетика».

Официальный оппонент

Василий Евгеньевич Раменский,

Ра - 4 марта 2026 г.

кандидат физико-математических наук, вед.н.с.,

руководитель Лаборатории геномной и медицинской биоинформатики

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

терапии и профилактической медицины» Минздрава России

101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3

Эл. почта: VRamensky@gnicpm.ru



ЗАВЕРЯЮ:

ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ»
Минздрава России

Поддубская Е.А.