



УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУН ИОГен РАН

д.б.н.

А.В. Мисюрин

18 февраля 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН» на диссертационную работу
Елгаевой Елизаветы Евгеньевны «Исследование причинно-следственных связей
дорсалгии и ассоциированных с ней признаков», представляемой на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика
(Биологические науки)

Актуальность темы выполненного исследования

Работа Е.Е. Елгаевой посвящена изучению механизмов развития боли в спине (дорсалгии) и разработке новых эффективных способов её лечения. Актуальность проблемы связана с чрезвычайно высокой распространённостью этого заболевания (54-80%), которое возглавляет список причин нетрудоспособности. Известно, что наследуемость дорсалгии достигает 68% (близнецовые исследования). По результатам GWAS описаны несколько десятков SNP ассоциированных с болью в спине. В основном это результаты лонгитюдных исследований, которые не позволяют сделать выводы о механизмах развития дорсалгии.

В связи с этим диссертационная работа Елгаевой Елизаветы Евгеньевны, посвящённая выявлению генетических и причинно-следственных связей методами менделевской рандомизации (MR), несомненно является актуальной и имеющей большое научно-практическое значение для современной медицинской генетики.

Следует также отметить большое методологическое значение данной работы для популяризации методов MR в нашей стране. Сегодня сайт elibrary.ru выдаёт всего лишь 15 работ (!) с ключевым словом «менделевская рандомизация», включённых в РИНЦ. Между тем Google Scholar по тому же запросу выводит 60300 иностранных публикаций.

Диссертация выполнена в лаборатории рекомбинационного и сегрегационного анализа ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» и на кафедре цитологии и генетики ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

Научная новизна

Уникальность исследования Елгаевой Елизаветы Евгеньевны состоит в проведении МР параллельно с анализом генетических корреляций (rg). Автор разработала 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 тестирования. Впервые показана положительная генетическая связь дорсалгии с повышенным диастолическим давлением, более частым употреблением алкоголя и диабетом второго типа. Впервые удалось получить генетически обоснованные подтверждения причинного эффекта уровня образования, повышенного артериального давления, более частого употребления алкоголя, курения, большого депрессивного расстройства и повышенного индексы массы тела на дорсалгию. Также впервые получены доказательства положительной обратной связи дорсалгии с нейротизмом, а также причинного влияния дорсалгии на диабет второго типа. Впервые были получены количественные оценки наблюдаемых эффектов, позволяющие прогнозирование динамики состояния здоровья пациентов.

Основные результаты и их достоверность

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

Получены 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. При этом был выявлен только один признак (систолическое давление), имеющий причинное влияние на дорсалгию, но не генетическую корреляцию с ней. Обнаружено, что дорсалгия является одним из факторов риска диабета второго типа и повышения уровня нейротизма.

Показано, что учёт генетических корреляций между признаками необходим для корректной интерпретации результатов МР. При умеренных значениях генетической корреляции ($|rg| \leq 0.6$) принимается решение о целесообразности проведения МР.

Проведена оценка 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.

Достоверность результатов анализа МР обеспечена особенностями разработанного 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 полногеномного анализа ассоциаций – GWAS.

Общая характеристика работы

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе Е.Е. Елгаевой, основаны на большом материале и вытекают из полученных результатов. Представленная работа является прекрасным примером т.н. «сухой биологии».

Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Работа содержит 3 рисунка и 5 таблиц. Первичные данные GWAS, дополнительные таблицы и рисунки вынесены в Приложения (доступно по QR-коду).

В обзоре литературы приводится определение и классификация дорсалгии, информация об ее эпидемиологии и этиологии, физиологических и генетических механизмах развития. Далее следует описание метода GWAS и примеры GWAS боли в спине. Подробно описан метод МР и его применение для оценки потенциала перепрофилирования лекарств.

На основе этого обзора соискателем было выбрано направление собственной работы, объекты, и соответствующие методы исследования.

Методический уровень работы соответствует мировому по использованию современных технологий и методов статистического анализа данных. Результаты исследования изложены логично, хорошо проиллюстрированы.

В заключительной главе соискатель дает подробный анализ полученных данных, сравнивает их с уже имеющимися данными литературы и обсуждает теоретическую и практическую значимость результатов проделанной работы. Обсуждение результатов выполнено на основании современных представлений по изучаемой проблеме, в списке использованной литературы свежие зарубежные источники научной информации. На основании этого, можно утверждать, что работа носит высокую степень новизны.

Выводы, представленные в работе, обоснованы и планомерно вытекают из поставленных задач, которые соответствуют основной цели исследования. Достоверность полученных результатов подтверждена высоким методическим уровнем проведенных

исследований и качественной статистической обработкой полученных результатов. Выносимые на защиту положения в полной мере изложены в оригинальных статьях в рецензируемых научных журналах. По материалам диссертационного исследования было опубликовано пять статей за первым авторством в научных журналах первого квартиля (Q1), индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus.

Автореферат имеет традиционную структуру, содержит все необходимые разделы и отражает основные результаты диссертационной работы.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Результаты работы Е.Е. Елгаевой 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. Разработанный уникальный протокол для проведения анализа генетических и причинно-следственных связей в паре признаков охватывает все этапы исследования от оценки генетических корреляций и ожидаемого эффекта МР до проверки результатов на устойчивость к возможным искажениям.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Практическая значимость полученных данных связана с возможностью их использования для совершенствования лечения дорсалгии. Результаты работы могут быть также использованы в образовательных целях на биологических факультетах ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», в ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, ГУ Научный центр биомедицинских технологий, ГУ Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа написана предельно ясно и хорошо структурирована. Однако имеются несколько вопросов и комментариев дискуссионного характера.

1. На стр. 50 описан алгоритм отбора инструментальных переменных (SNP): из списка общих SNP для exposure и outcome отбирают SNP с сильной корреляцией с exposure. Далее проверяется статистическая независимость выбранных SNP. Непонятно,

почему это делается для общего списка? Общий список нужен для вычисления генетических корреляций, но не МР. Основным условием применимости МР является отсутствие влияния SNP на outcome. Рецензенту непонятно, почему бы не проверять это с помощью частных корреляций, т.е. проверять требование: частная корреляция между SNP и outcome при фиксированном exposure очень мала:

$$r_{\text{SNP,outcome.exposure}} \approx 0.$$

Это будет в случае, если наблюдаемая тройка корреляций $\{r_{\text{SNP,outcome}}, r_{\text{SNP,exposure}}, r_{\text{exposure,outcome}}\}$ приблизительно удовлетворяет соотношению:

$$r_{\text{SNP,outcome}} \approx r_{\text{SNP,exposure}} r_{\text{exposure,outcome}}$$

Рецензент полагает, что требование $|rg| < 0.6$ не всегда обеспечивает отсутствие влияния инструментальных переменных на outcome.

2. Табл. 2 демонстрирует удивительный результат: сугубо социальный признак «уровень образования» (число лет обучения) существенно обходит медицинские и физиологические показатели по причинному влиянию на дорсалгию. Автор очень коротко обсуждает это наблюдение на стр. 90, в основном ссылаясь на осознанность рисков, характер труда и доступ к медицинским услугам. Почему выбран именно уровень образования? Возможно следовало бы отдельно рассмотреть такие признаки, как доход, профессия или, скажем, социальное положение. Есть подозрение, что решающим фактором риска дорсагии окажется тяжёлый физический труд ☺.

Приведённые соображения не влияют на, безусловно, высокую оценку диссертационной работы Е.Е. Елгаевой и полученных в ней результатов.

Заключение

Диссертация Елгаевой Елизаветы Евгеньевны «Исследование причинно-следственных связей дорсалгии и ассоциированных с ней признаков», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика, является самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата биологических наук Цепилова Я.А., полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в текущей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – генетика.

Диссертационная работа Е.Е. Елгаевой, автореферат и отзыв на данную работу рассмотрены и обсуждены на заседании семинара отдела генетической безопасности

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук», протокол № 3 от 16.02.2026 г.

Отзыв подготовил:

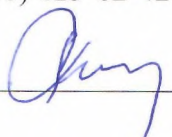
Заведующий лабораторией экологической генетики

ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»,

доктор биологических наук Александр Владимирович Рубанович,

119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3, моб.: (916) 123-62-42

E-mail: rubanovich@vigg.ru

 А.В. Рубанович

Подпись д.б.н. А.В. Рубановича удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУН ИОГен РАН,

д.б.н.,



 И.И. Горячева