

Отзыв на автореферат диссертации  
Романова Георгия Прокопьевича на тему «**Моделирование динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека, в зависимости от давления отбора**», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.7 – генетика и 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика

Диссертационная работа Романова Георгия Прокопьевича посвящена компьютерному моделированию распространения одной из наиболее частых форм потери слуха, наследуемой аутосомно-рецессивно. Аутосомно-рецессивный тип наследования данной формы потери слуха долгое время не позволял выделить ее среди множества схожих фенотипов. Молекулярно-генетические методы исследования позволили идентифицировать ген *GJB2*, кодирующий трансмембранный белок коннексин 26, мутационные повреждения в котором, как оказалось, являются основной причиной наследственной врожденной тугоухости и глухоты в мире. В последующем данная форма заболевания была классифицирована как аутосомно-рецессивная глухота 1 А типа (АРГ 1А).

Известно, что вклад патогенных вариантов гена *GJB2* составляет в среднем около 17,3%, и варьирует от 4% до 50-60% у представителей разных популяций и этносов. В настоящее время одной из наиболее актуальных задач является оценка динамики распространения патологических вариантов гена *GJB2*, обуславливающих АРГ 1А типа. Однако построение реалистичных прогнозов затруднено высокой гетерогенностью наследственных форм потери слуха во многих популяциях, поскольку необходимо учитывать большое количество встречающихся генетических локусов. В связи с этим, целью исследования диссертационной работы Георгия Прокопьевича Романова было моделирование динамики распространения АРГ 1А типа, в зависимости от интенсивности действия отбора в изолированной популяции человека, в которой преобладает одна форма данного заболевания.

Для решения поставленной цели в референсной популяции была сформирована выборка общей численностью 438 человек (167 индивиды с нарушением слуха и 271 – сибсы, без признаков нарушения слуха). На основе полученных фактических данных о брачной структуре, параметрах репродукции, доле комплементарных браков и частоте мутаций гена *GJB2* среди глухих людей, диссертантом разработана агентно-ориентированная компьютерная программа. Основные алгоритмы данной программы позволяют симулировать динамику распространения АРГ 1А типа и способны учитывать эволюционные сценарии, различающиеся по интенсивности действия естественного отбора (отбор, ослабленный отбор и при условии отсутствия отбора). В результате, диссертантом впервые получены новые сведения о характере распространённости АРГ 1А типа в референсной популяции, которая обусловлена высоким вкладом биаллельных мутаций гена *GJB2* (более 40%), и в настоящее время поддерживается как генетическим грузом популяции, так и сложившейся брачной структурой глухого населения с высокой долей ассортативных браков (более 77%). Согласно данным математического моделирования динамика распространения АРГ 1А типа в изолированной популяции человека, может зависеть от интенсивности давления отбора по глухоте, которое в модели определяется сочетанием параметров агентов (тип брака, фенотип, языковая гомогамия и рождаемость). Достоверность и обоснованность выводов и основных положений выносимых на защиту, не вызывают сомнений, поскольку основные параметры модели были верифицированы и валидированы реальными данными, полученными в референсной популяции.

Научная и теоретическая значимость работы заключается в том, что компьютерная симуляция проведена на модели популяции в Восточной Сибири, для которой показан мировой максимум накопления одной аллельной формы АРГ 1А типа, обусловленной гомозиготным вариантом, затрагивающим донорный сайт сплайсинга гена *GJB2*. После изучения таких

относительно небольших сообществ, для которых можно получить четкое представление о характере взаимодействий внутри групп, станет возможным изучение более крупных сообществ – например, таких как мегаполисы, что представляет значительный научный и практический интерес для генетико-эпидемиологических, генетико-демографических и молекулярно-генетических исследований наследственных моногенных заболеваний. С практической точки зрения результаты работы могут быть рекомендованы для разработки лекционных и практических курсов по медицинской генетике.

В автореферате диссертации Романова Г.П. раскрыта актуальность темы, сформулированы цель и задачи работы, обоснованы научная новизна и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту. Выводы адекватны результатам и соответствуют поставленным задачам. Достоверность и обоснованность полученных результатов, не вызывает сомнений. Результаты исследования неоднократно были представлены и обсуждены на международных и российских конференциях. Основные результаты опубликованы в авторитетных научных журналах, рекомендованных ВАК («Генетика» и «Медицинская генетика»), а также в журналах индексируемых WoS и SCOPUS («Plos One» и «Biology-Basel»).

Считаю, что диссертационная работа **Романова Георгия Прокопьевича**, соответствует требованиям п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, с изм. внесенными Решением Верховного суда РФ от 21.04.2014 №АКПИ14-115, Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.7 – генетика и 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика.

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.239.01 (Д 003.011.01) на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», доктор медицинских наук (специальность 03.00.15 «генетика»)



Ижевская Вера Леонидовна

« 1 » ноябрь 2022 года

Подпись Ижевской В.Л. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кандидат медицинских наук



Воронина Екатерина Сергеевна

« 1 » ноябрь 2022 года

Сведения о составителе отзыва

Ижевская Вера Леонидовна

Адрес места работы: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Должность: заместитель директора по научной работе

E-mail составителя отзыва: izhevskaya@med-gen.ru

Тел.: +7 (499) 324-12-39

Сайт организации: <https://med-gen.ru>, e-mail: [mgnc@med-gen.ru](mailto:mgnc@med-gen.ru).