

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Романова Георгия Прокопьевича
«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, 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Диссертационная работа Романова Георгия Прокопьевича, посвящена изучению влияния брачной структуры сообществ глухих людей на динамику распространенности патогенных вариантов гена *GJB2* (Cx26), ассоциированных с аутосомно-рецессивной глухотой 1А типа (АРГ 1А типа, OMIM #220290). АРГ 1А типа, обусловленная гомозиготными и компаунд-гетерозиготными патогенными вариантами гена *GJB2*, является одной из основных причин наследственной потери слуха во многих регионах мира. Ранее было показано, что кроме общеизвестных популяционно-генетических механизмов, на её распространенность могут влиять и другие менее изученные факторы, например частые ассортативные браки между глухими людьми. Подобные ассортативные браки, основанные на фенотипической схожести получили распространение с появлением сообществ глухих людей (“deaf culture”) и внедрением специализированного обучения на основе языка жестов. Считается, что в США распространение ассортативных браков среди глухих за последние 200 лет привело к значительному росту распространенности наследственной потери слуха, обусловленной биаллельными патогенными вариантами гена *GJB2*. Вероятно, этот феномен связан со снижением давления отбора против такого неблагоприятного признака как глухота, поскольку ассортативные браки повысили репродуктивные возможности (“genetic fitness”) глухих людей, которые до этого были снижены. В классическом подходе для определения подобных механизмов фиксации в популяции неблагоприятных признаков требуются длительные наблюдения в динамике, включающие обширный массив данных. Однако, с применением компьютерной симуляции, подобные механизмы, возможно, идентифицировать с меньшим объемом данных и за меньший промежуток времени, что, безусловно, обуславливает актуальность, и цель представленной диссертационной работы, заключающейся в моделировании динамики распространения АРГ 1А типа, в зависимости от интенсивности действия отбора в изолированной популяции человека.

В автореферате диссертации Романова Георгия Прокопьевича охарактеризованы основные алгоритмы реализации компьютерной программы, основанные на системных данных. Так, например, для определения референсной популяции был проведен анализ распространенности языка жестов в России. Затем, в референсной популяции на выборке глухих и их сибсов (всего 438 человек) была определена доля ассортативных браков по глухоте, установлены репродуктивные возможности глухих по сравнению с их слышащими сибсами (относительная фертильность) и определен вклад патогенных вариантов гена *GJB2* в этиологию потери слуха. Полученные данные легли в основу стартовых значений для разработки агентно-ориентированной модели динамики распространения АРГ 1А типа, в зависимости от интенсивности давления отбора по глухоте, ключевым алгоритмом которой является выбор брачных партнеров и создание нового поколения агентов на основании генотипов родительских агентов из текущего поколения. Правильная реализация алгоритма модели была валидирована и верифицирована при помощи воспроизведения ретроспективных данных. Результаты моделирования представлены по трем различным популяционным сценариям (отбор, ослабленный отбор, отсутствие отбора). Таким образом, теоретическая новизна представленной диссертационной работы, заключается в том, что впервые с помощью компьютерного моделирования были получены новые сведения о характере влияния ассортативных браков на распространение одной из форм аутосомно-рецессивной потери слуха (АРГ 1А типа) в изолированной популяции человека. Следует отметить, что

полученные в работе данные могут быть полезны не только для имитации давления отбора по неблагоприятным признакам, но и представляют определенный научный и практический интерес для генетико-эпидемиологических, генетико-демографических и молекулярно-генетических исследований наследственных заболеваний человека и могут быть использованы для разработки лекционных и практических курсов по медицинской генетике.

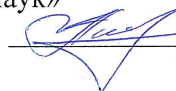
В целом, в автореферате диссертации Романова Г.П. в полной мере раскрыта актуальность темы, сформулированы цель и задачи работы, обоснованы научная новизна и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту. Выводы адекватны результатам и соответствуют поставленным задачам. Достоверность и обоснованность полученных результатов, не вызывает сомнений, поскольку ключевые результаты исследования были опубликованы («Генетика» и «Медицинская генетика», «Plos One» и «Biology-Basel») и представлены на международных и российских конференциях, включая масштабные научные мероприятия (VII съезд Российского общества медицинских генетиков, European Human Genetics Conference 2015; 2016; 2022).

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 искомой специальности.

Согласен 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».

Руководитель лаборатории геномики орфанных болезней
НИИ медицинской генетики

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
кандидат медицинских наук

 /Скрябин Николай Алексеевич/

Сведения об авторе отзыва:

ФИО: Скрябин Николай Алексеевич

Ученая степень (специальность): кандидат медицинских наук (генетика)

Должность: Руководитель лаборатории геномики орфанных болезней

Место работы: Научно-исследовательский институт медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, дом 5.

Тел/факс: +7 (3822) 51-10-39

Сайт учреждения: <http://www.medgenetics.ru/>

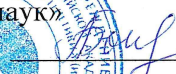
Личный E-mail: nikolay.skryabin@medgenetics.ru

Подпись Скрябина Николая Алексеевича заверяю:

Ученый секретарь НИИ медицинской генетики
ФГБНУ «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»

кандидат биологических наук



 /Бочарова Анна Владимировна/

Дата: 28.10.2022 г.