



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

(ФГБНУ «МГНЦ»)

Москворечье ул., 1, Москва, 115522

Тел. (499) 612-86-07, факс (499) 324-07-02, www.med-gen.ru, e-mail: mgnc@med-gen.ru

ОКПО 01897311, ОГРН 1027739609480, ИНН/КПП 7724181700/772401001

07. 11. 2022

№

01-14/839

На №

от

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФГБНУ

«Медико-генетический научный
центр им. академика Н.П. Бочкова»

Академик РАН

С. И. Куцев

«07» __ноября__ 2022



ОТЗЫВ

ведущей организации - Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» на диссертационную работу Романова Георгия Прокопьевича «Моделирование динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека, в зависимости от давления отбора» представленной к защите в диссертационном совете 24.1.239.01 на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.7. – генетика, 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Диссертационная работа Романова Георгия Прокопьевича, посвящена компьютерному моделированию динамики распространенности аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека, в зависимости от различной интенсивности отбора. Аутосомно-рецессивная глухота 1А типа вызванная патогенными биаллельными вариантами гена

GJB2, кодирующего белок межщелевых контактов – коннескин 26, является одной из наиболее распространенных в мире форм потери слуха у человека. Было показано, что на распространенность данной формы заболевания, помимо хорошо изученных популяционно-генетических механизмов (дрейф генов, эффект основателя, кровнородственные браки), могут влиять и другие факторы – например, ассортативные браки по глухоте. Принято считать, что ассортативные браки по данному признаку получили распространение с формированием сообществ глухих людей, возникших с появлением и широким внедрением специализированного обучения на основе языка жестов, около 400 лет назад. В настоящее время известно только о нескольких сериях работ, посвященных данному феномену, где было показано, что распространение ассортативных браков среди глухих в США может приводить к снижению давления отбора против глухоты и, соответственно - к значительному росту распространенности аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа. Однако, несмотря на очевидную значимость и малоизученность данного вопроса, определение влияния ассортативных браков на динамику распространённости наследственной потери слуха требуют большого массива клинико-генеалогических данных и длительного наблюдения в ряду поколений, что может занять несколько сотен лет. В связи с этим, актуальность данной диссертационной работы, в которой анализ динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа, реализован с помощью с помощью компьютерного моделирования, не вызывает сомнений.

НОВИЗНА, ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Теоретическая новизна диссертационной работы Георгия Прокопьевича, заключается в том, что впервые с помощью, разработанной автором компьютерной программы были получены новые сведения о характере влияния ассортативных браков на динамику распространения одной из форм аутосомно-рецессивной потери слуха (АРГ1 А типа) в изолированной популяции человека. По результатам работы составлены прогнозы распространенности аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа для

референсной популяции по трем различным сценариям (отбор, ослабленный отбор, отсутствие отбора). 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. Представленные новизна исследования и теоретическая и практическая значимость не вызывают вопросов.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Диссертационная работа имеет стандартную структуру и состоит из введения, трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение»), заключения, выводов, списка использованной литературы и приложения. Работа представлена на 104 страницах машинописного текста. Работа содержит 16 рисунков, 13 таблиц и приложение (2 таблицы). Библиографический список состоит из 122 источников.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранного направления исследований, а также приводит сведения по апробации работы, публикациям и личному вкладу. Цели и задачи работы корректно сформулированы и соответствуют теме исследования. Основные положения, выносимые на защиту адекватны полученным результатам, и соответствуют искомым специальностям.

В первой главе объемом 30 страниц, приводится обзор литературы по теме исследования, состоящим из 5 разделов. В обзоре автор последовательно знакомит читателя с предшествующими молекулярно-генетическими исследованиями по картированию локуса, содержащего ген *GJB2*, связанного с аутосомно-рецессивной глухотой 1А типа. Данный раздел сопровождается описанием современных представлений о механизме потери слуха при нарушении щелевых межклеточных контактов (gap junctions) при мутациях

гена *GJB2*. Далее автор описывает основные популяционно-генетические факторы, обуславливающие неоднородный спектр и частоту мутаций гена *GJB2* в мире. Третий раздел обзора литературы посвящен подробному описанию истории возникновения специализированного обучения глухих на основе языка жестов в Европе. В литературном обзоре также подробно представлена история изучения влияния частых ассортативных браков между глухими на распространенность наследственной потери слуха и роли Александра Белла. Завершает литературный обзор анализ исследований коллектива Уолтера Нэнса подтвердивших роль ассортативных браков в распространенности АРГ 1А типа, и описание применимости методов компьютерного моделирования в изучении данного вопроса.

Во второй главе, объемом 20 страниц, приводятся материалы и методы исследования. В ней достаточно подробно описаны дизайн исследования, генетико-эпидемиологический анализ очагов накопления наследственной потери слуха по данным переписи населения 2010 г. о людях владеющих языком жестов в регионах России, описаны анализируемые выборки и источники данных, молекулярно-генетический анализ, приведен метод расчета репродуктивных параметров и анализ брачной структуры у глухих людей в сопоставлении с их слышащими сибсами, описана разработка компьютерной модели, алгоритм созданной программы, процедуры валидации и верификации моделей.

Результаты собственных исследований и их обсуждение представлены в третьей главе, объемом 31 страница. В данной главе представлены результаты анализа распространенности языка жестов в России в качестве косвенного показателя встречаемости врожденной потери слуха, для определения референсной популяции. Приведено обоснование выбора населения Якутии в качестве референсной популяции для определения исходных данных и параметров для моделирования распространения АРГ 1А типа в изолированной популяции человека. При помощи генетико-демографического анализа брачной структуры впервые определена доля

ассортативных браков среди глухих и их параметры репродукции. Проведенный молекулярно-генетический анализ гена *GJB2* в выборке глухих подтвердил ранее представленные данные о распространенности аутосомно-рецессивной формы глухоты 1А типа в Якутии. Впервые в России, данные о *GJB2*-генотипах глухих индивидов в сочетании с информацией о брачных партнерах позволила определить долю браков глухих, в которых может быть только глухое потомство. Для анализа распространения наследственной врожденной рецессивной потери слуха в изолированной популяции человека в зависимости от давления отбора автором была разработана компьютерная программа, в которой был применен агентно-ориентированный подход, при котором каждый агент представляет собой отдельного индивидуума, для которого охарактеризован фенотип и генотип. В данном разделе автор подробно описывает основные фенотипические и генотипические параметры агентов: пол, состояние слуха, знание языка жестов, а также отсутствие или наличие патогенного *GJB2*-генотипа. Далее, описывается основной алгоритм программы, который представляет собой жизненный цикл одного поколения (который считается равным 20 годам) моделируемой популяции. Один цикл программы включает: выбор брачных партнеров на основе фенотипа; создание новой популяции, состоящей из потомства агентов текущего поколения; моделирование консолидированных сообществ глухих людей. В данной главе автором, подробно обсуждены результаты агентного моделирования давления отбора на динамику распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа. Составлены прогнозы распространенности аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в Якутии при различных гипотетических сценариях.

В заключении, автор, лаконично приводит основные гипотезы и результаты исследования, что позволило показать целостность исследования. Основные итоги диссертационной работы обобщены автором в заключении, и изложены в выводах, соответствующих поставленным задачам, и свидетельствуют о достижении цели работы. Обоснованность и достоверность выводов не вызывает сомнений.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты исследования могут использоваться при подготовке специалистов биологического и медицинского профиля в высших учебных заведениях, а также будут полезны для разработки курсов лекций по генетике человека и математической биологии.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

Материалы диссертации неоднократно были представлены на международных и российских конференциях, а основные результаты работы были опубликованы в 4 статьях, как рецензируемых ВАК («Генетика» и «Медицинская генетика»), так и цитируемых в международных базах данных Web of Science/Scopus: «Plos One» и «Biology-Basel».

СООТВЕТСТВИЕ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат диссертации Романова Г.П. полностью отражает основные разделы диссертационной работы, в нем представлена актуальность темы, степень ее разработанности, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, а также список работ опубликованных по теме диссертации.

ЗАМЕЧАНИЯ К РАБОТЕ

По содержанию и оформлению диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Но есть вопрос.

1. В настоящем исследовании длина одного поколения в компьютерной модели принималась условно за 20 лет. Обычно используется интервал поколения от 25 до 30 лет, однако этот показатель значительно варьирует между популяциями. Каким образом рассчитывалась длина поколения в Вашем исследовании.

Указанный в отзыве вопрос не снижает научной значимости диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Романова Георгия Прокопьевича «Моделирование динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека, в зависимости от давления отбора», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.7. – Генетика, 1.5.8. – Математическая биология, биоинформатика, выполненная под научным руководством Барашкова Николая Алексеевича, при участии научного консультанта Лашина Сергея Александровича, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решен ряд актуальных для медицинской генетики и математической биологии научно-практических задач, касающихся моделирования динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1 А типа.

Рассматриваемая диссертационная работа по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне полученных результатов полностью 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.

Отзыв ведущей организации на диссертационную работу Романова Г.П. заслушан на заседании Ученого совета ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (протокол №11_от «25_»_октября_2022г).

Отзыв подготовила, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая

лабораторией генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» Зинченко Рена Абульфазовна.

Заместитель директора по научно-клинической работе,
заведующая лабораторией генетической

эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Заслуженный деятель науки Российской Федерации,

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук (1.5.7. Генетика)

профессор



Зинченко Рена Абульфазовна

«_07» __ноября__ 2022 г.

Подпись Зинченко Рены Абульфазовны заверяю

Ученый секретарь

ФГБНУ «Медико-генетический

научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

кандидат медицинских наук  Воронина Екатерина Сергеевна

«_07» __ноября__ 2022 г.

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

Российская Федерация, 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1,

Тел. (499) 612-86-07, факс (499) 324-07-02, Веб-сайт: <https://med-gen.ru/>

E-mail: mgnc@med-gen.ru