

ОТЗЫВ официального оппонента
официального оппонента на диссертационную работу Рома-
нова Георгия Прокопьевича «**Моделирование динами-
ки распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А
типа в изолированной популяции человека, в зависимости
от давления отбора**» представленной к защите в диссер-
тационном совете 24.1.239.01 на базе ФГБНУ «Федераль-
ный исследовательский центр Институт цитологии и ге-
нетики СО РАН» на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальностям 1.5.7. – генетика,
1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Актуальность Диссертационная работа Романа Г.П. посвящена изучению ди-
намики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа у человека в
условиях различного давления отбора. Сила отбора в данной работе выражена в
виде разной степени репродуктивных возможностей и брачной структуры глухих
людей в популяции. Аутосомно-рецессивная глухота 1А типа вызванная мутация-
ми гена *GJB2* является одной из основных причин наследственной потери слуха
во мире. Наряду с широко изученными популяционно-генетическими механизма-
ми, такими как дрейф генов, эффекты основателя и бутылочного горлышка, было
показано, что на её распространённость также влияют ассортативные браки меж-
ду глухими людьми. Ассортативные браки по глухоте получили распространение
в связи с формированием сообществ глухих людей (Deaf culture), возникших в
результате появления около 400 лет назад и последующим широким распростра-
нением специализированного обучения на основе языка жестов. Так было досто-
верно показано, что в США распространение ассортативных браков среди глухих
привело к снижению давления отбора против глухоты и привело к значительному
росту распространённости наследственной потери слуха за последние 200 лет. При
этом следует отметить, что роль языка жестов была подробно изучена только сре-
ди сообществ глухих в США. Серия работ коллектива под руководством Уолтера
Нэнса, была возможна только благодаря наличию большого объема архивных дан-
ных о людях, обучавшихся в специализированных образовательных учреждениях
для глухих в США за весь XIX век.

На первых этапах данной серии работ был применен метод математического
компьютерного моделирования, который смог показать, что частые ассортатив-
ные браки по глухоте в сочетании с уменьшившимся давлением отбора могут
привести к росту частоты рецессивной глухоты. Позже, сравнительный анализ
архивных генеалогических данных глухих с современными позволил подтвердить
влияние частых ассортативных браков по глухоте на рост распространённости на-
следственной рецессивной потери слуха в США за 200 лет.

В целом, в мире отсутствуют архивные данные аналогичного объема, что объ-
ясняет малую изученность данного феномена в других странах. Во многих регио-
нах специализированное обучение глухих людей началось относительно недавно.
Соответственно, появление консолидированных сообществ глухих людей началось
позже, чем в США. К тому же частота патогенных аллелей "генов глухоты" и
соответственно – наследственной потери слуха значительно варьирует в разных
популяциях мира. Поэтому определение влияния ассортативных браков на изме-

нение распространённости наследственной потери слуха для каждой конкретной популяции является актуальной практической задачей.

Фундаментальной стороной данного вопроса является изучение влияния социальной структуры популяции человека (сообществ глухих) на изменение давления отбора на наследственно обусловленный признак (наследственная потеря слуха). В связи с этим диссертационная работа Георгия Прокопьевича Романова, имеет большой научный и практический интерес.

Структура работы

Диссертационная работа написана по общепринятой схеме и включает в себя введение, раздел с обзором литературы, описание материалов и методов, результаты и их обсуждение, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложения. Полный объём диссертации составляет 104 страницы. Работа иллюстрирована 16 рисунками, содержит 13 таблиц и одно приложение (2 таблицы). Список использованной литературы включает 122 источника.

Введение Содержит обсуждение актуальности работы. Сформулированные цели и задачи корректны и соответствуют теме исследования. Представленные повизна исследования и теоретическая и практическая значимость не вызывают вопросов. Основные положения, выносимые на защиту адекватны. Также автор приводит сведения по апробации работы, публикациям и личному вкладу.

Обзор литературы В обзоре литературы по теме исследования описаны предшествующие молекулярно-генетические исследования по картированию локуса, связанного с аутосомно-рецессивной глухотой 1А типа, вызванной мутациями гена *GJB2*. Также приводится описание современных взглядов о вероятных процессах, приводящих к потере слуха при мутациях гена *GJB2* нарушающих функцию щелевых межклеточных контактов. Далее автор описывает роль популяционно-генетических факторов в неоднородном спектре и частоте отдельных мутаций гена *GJB2*. Третий раздел посвящен истории возникновения специализированного обучения глухих на основе языка жестов в Европе. Истории изучения влияния частых ассортативных браков между глухими на распространённость наследственной потери слуха и роли Александра Белла. Завершает литературный обзор анализ исследований коллектива Уолтера Нэнса подтвердивших роль ассортативных браков в распространённости АРГ 1А типа, и описание применимости методов компьютерного моделирования в изучении данного вопроса.

Материалы и методы Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. Наглядно представлен план работы. Приведены методы генетико-эпидемиологического анализа 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-генетического анализа, 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, методики валидации и верификации моделей.

Результаты и обсуждение В третьей главе представлены результаты исследований и их обсуждение. В данной работе впервые выполнен анализ встречаемости врожденной потери слуха на основе данных о распространенности языка жестов в России. Впервые определена доля ассортативных браков среди глухих и параметры их репродукции. Молекулярно-генетический анализ гена *GJB2* в сочетании с информацией о брачных партнерах глухих индивидов определил долю некомплементарных браков, в которых у обоих партнеров потеря слуха вызвана наличием биаллельных мутаций гена *GJB2*. Выполнено компьютерное моделирование давления отбора на динамику распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа. Представлены прогнозы распространенности аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в Якутии при различных гипотетических сценариях. Все результаты, представленные в данной работе, были ранее апробированы при публикации статей в журналах, входящих в перечень ВАК, и представлены на научно-практических конференциях всероссийского и международного уровня.

Заключение В заключении, автор кратко изложил основные гипотезы и результаты исследования.

Выводы Выводы свидетельствуют о выполнении соответствующих задач и достижении цели диссертации.

Замечания, вопросы и рекомендации

1. Тема диссертационного исследования Г.П. Романова предполагает очень аккуратное использование и специальной терминологии, и общеупотребительный выражений. В связи с этим можно считать недостатком работы избыток пикантных выражений вроде "уровня брачности" или "алгоритма производства потомства "пачального значения численности мужчин" (то же самое для "популяции женщин стр. 43 диссертации);
2. отдельного упоминания заслуживает многократно раз использованный в тексте диссертации термин "биаллельная мутация". Он сбивает с толку и его употребление в рамках данной работы строго аналогично просто "гомозиготе".
3. При обсуждении результатов моделирования приводятся только данные о суммарной численности популяции и о численностях носителей различных генотипов, тогда как для достижения цели исследования и для полноты исследования следовало бы использовать стандартные популяционно-генетические характеристики, например, $\Sigma I_{ST}(n)$, $D I_{ST}(n)$, $\frac{D I_{ST}}{H I_{ST}}$ где I_{ST} - коэффициент инбридинга, D - глухие, H - слышащие.

Заключение

Таким образом, из вышесказанного можно сделать вывод о том, что диссертационная работа 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, является самостоятельным исследованием, которое выполнено на высоком научном и методическом уровне. По актуальности, новизне, степени обоснованности научных положений и выводов, а также по степени опубликованности основных результатов, эта диссертационная работа полностью отвечает всем требованиям пп. 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 искомым специальностям 1.5.7. – "генетика 1.5.8. – "математическая биология, биоинформатика".

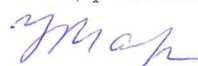
Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.239.01 (Д 003.011.01) на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

д.б.н., заведующий лабораторией геносистематики
Лимнологического института СО РАН,
664033 Иркутск, ул. Улан-Баторская 3,
тел. (3952) 42-29-23,
Электронная почта: sherb@lin.irk.ru

 Д.Ю.Щербаков

Подпись заведующего лабораторией, д.б.н. Щербакова Д.Ю. ЗАВЕРЯЮ.

Ученый секретарь ЛИИ СО РАН



к.б.н. Максимова Н.В.

