

Отзыв официального оппонента
на диссертацию 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

Актуальность. Наиболее частой причиной аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа (АРГ 1А типа) являются мутации гена *GJB2*, картированного в локусе DFNB1 на длинном плече 13 хромосомы (13q11-q12) – в настоящее время описано несколько сотен патогенных вариаций нуклеотидной последовательности гена *GJB2*. Для некоторых из этих мутаций показана расовая и/или этническая специфичность, обусловленная в ряде случаев популяционными эффектами, а также, возможно, географической и социальной изоляцией некоторых популяций. Важным вопросом является изучение влияния на распространение мутаций гена *GJB2*, связанных с развитием глухоты, таких социальных факторов, как возникновение школ для глухих людей и развитие жестового языка, ослабляющих давления отбора по неблагоприятному признаку и повышающих репродуктивные возможности глухих людей. В настоящее время показано, что браки между глухими происходят не случайно, а по принципу ассортативности, что в итоге может привести к увеличению частоты АРГ 1А типа. Учитывая, что мутации гена *GJB2* вносят существенный вклад в наследственную потерю слуха и их спектр, и частота в различных регионах мира хорошо изучены, исследования закономерностей распространения АРГ 1А типа, представляют значительный научный и практический интерес.

Целью диссертационной работы является моделирование динамики распространения АРГ 1А типа, в зависимости от интенсивности действия отбора в изолированной популяции человека.

С учетом вышесказанного, актуальность темы диссертационной работы Георгия Прокопьевича Романова не вызывает сомнения.

Для достижения цели исследования автор сформулировал 4 задачи:

1. Провести генетико-эпидемиологический анализ наиболее вероятных «очагов накопления» наследственных форм глухоты в России на основе данных о распространенности жестового языка (по данным Всероссийской переписи населения 2010 г.) для определения популяции, используемой в качестве референсной;

2. Охарактеризовать генетико-демографическое состояние глухого населения референсной популяции путем определения основной молекулярно-генетической этиологии потери слуха, анализа брачной структуры и репродуктивных параметров;
3. Разработать компьютерную программу для моделирования динамики распространения АРГ 1А типа в изолированной популяции человека, позволяющую учитывать различные сценарии, различающиеся по интенсивности действия отбора по признаку «глухота»;
4. Провести моделирование динамики распространения АРГ 1А типа в референсной популяции: в условиях отбора (АБ по патологическому фенотипу отсутствуют – нет сообщества глухих); в условиях ослабления действия отбора (в популяции имеются АБ по патологическому фенотипу – есть сообщество глухих); в условиях отсутствия давления отбора (все индивиды свободно вступают в брак независимо от фенотипа).

Сформулированные задачи полностью соответствуют основной цели исследования.

Научная новизна. Впервые были выявлены наиболее вероятные очаги накопления наследственных форм глухоты в Российской Федерации, на основе данных о распространенности жестового языка, полученных в ходе Всероссийской переписи населения 2010 г. Впервые была изучена брачная структура и репродуктивные возможности глухих людей в Республике Саха (Якутия). Впервые на основе молекулярно-генетического анализа кодирующих районов гена *GJB2* был проведен расчёт доли комплементарных и некомплементарных ассортативных браков среди глухих индивидов с АРГ 1А типа в Якутии. На основе полученных данных о брачной структуре, параметрах репродукции, доли комплементарных браков и частоте мутаций гена *GJB2* среди глухих людей разработана компьютерная программа, моделирующая динамику распространения АРГ 1А типа, алгоритм которой способен учитывать различные сценарии, различающиеся по интенсивности действия отбора по признаку «глухота».

Значимость полученных в работе автора результатов.

Теоретическая значимость работы заключается в возможности компьютерного моделирования распространения аутосомно-рецессивных форм потери слуха в изолированной популяции человека в зависимости от влияния различных социальных факторов (распространение языка жестов и/или внедрение разговорной речи в качестве способа коммуникации у глухих людей на основе внедрения новых медицинских технологий). Полученные имитационные модели можно использовать для построения тех или иных сценариев в зависимости от силы отбора, распространенности различных форм языковой гомогамии, а также для анализа распространения других аутосомно-рецессивных генетических заболеваний.

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. Результаты могут быть востребованы также для планирования медицинской и социальной помощи.

Таким образом, помимо фундаментального научного, данная работа имеет и важное прикладное значение.

Обоснованность и публикация результатов. Автором был использован достаточный объем литературных данных для обоснования предложенных методов и моделей, а также тестирования их работоспособности. Полученные выводы подкрепляются результатами статистического анализа. Материалы диссертации в полной мере представлены на 7 конференциях, в том числе, на 5 международных, опубликованы в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Все это обосновывает достоверность результатов, выводов, полученных в диссертационной работе, и соответственно положений, выносимых на защиту.

Представление материалов исследования в диссертации.

Представленная автором диссертация построена по общепринятой форме и содержит все разделы, необходимые для полного описания выполненных исследований: введение, обзор литературы по теме исследования (глава 1), описание использованных материалов и методов (глава 2) и главу с описанием полученных результатов и их обсуждением (глава 3), заключение, выводы, список литературы и приложение. Полный объем диссертации составляет 104 страницы. Работа содержит 16 рисунков, 13 таблиц и приложение (2 таблицы). Библиография включает 122 источника.

Использованный автором порядок изложения материалов исследования в работе является последовательным и логичным. Во введении (на 5 стр.) автор обосновывает актуальность, цели и задачи исследования, представляет основные полученные результаты, их научную новизну и практическую значимость, формулирует защищаемые положения, приводит сведения по апробации работы, публикациям и личному вкладу.

Глава 1, объем которой составляет 30 страниц, является литературным обзором, состоящим из 5 разделов.

В данной главе рассмотрены наследственная потеря слуха и картирование локуса *DFNB1*, механизмы потери слуха при мутациях гена *GJB2*, популяционно-генетические факторы, обуславливающие распространенность мутаций гена *GJB2*, роль ассортативных браков по глухоте в распространённости врожденной потери слуха, влияние обучения глухих людей на основе языка жестов, рассмотрена гипотеза Александра Белла о взаимосвязи врожденных форм глухоты с браками между глухими и последующее

подтверждение этой гипотезы Уолтером Нэнсом, вопросы компьютерного моделирования распространенности наследственных форм потери слуха.

Автор анализирует 122 литературных источника. Стоит отметить, что среди процитированных источников лишь 2 научных работы были опубликованы в 2020 г., остальные – значительно раньше; 15 процитированных источников были опубликованы в течение последних 5-6 лет. Возможно, соискателю, стоило бы обратить больше внимания на анализ актуальной научной литературы в области его исследований. Это в большей части касается, как и малого обзора исследований, касающихся агентного-моделирования биологических систем в частности, так и в целом малой аргументации выбора именно агентного подхода и сравнения с другими подходами к моделированию.

Глава 2, объем которой составляет 20 страниц, описывает материалы и методы исследования. В ней выделено 6 основных разделов, в которых достаточно подробно описан дизайн исследования, генетико-эпидемиологический анализ распространенности языка жестов, описаны анализируемые выборки и источники данных, процедура молекулярно-генетического анализа, приведен расчет репродуктивных параметров и анализ брачной структуры у глухих людей, описана разработка компьютерной модели, алгоритм созданной программы, процедуры валидации моделей. Стоит положительно отметить оригинальный алгоритм выбора брачных партнеров позволяющий, пусть несколько сложно, но достаточно точно задавать вероятности разных типов браков. При этом сложность настройки стартовых параметров заключается в некоторой избыточности алгоритма при выборе сочетаний значений всего двух параметров (фенотип глухой/слышающий и знание языка жестов) у агентов кандидатов в партнеры, которые, при этом, еще и ограничиваются общим пороговым значением. Однако в то же время наличие именно такого алгоритма позволяет, в перспективе, расширить модель с учетом большего количества параметров агентов при изучении других факторов, влияющих на вероятность вступления в брак и рождения потомства. Также очевидно, что при доработке программа может учитывать и большее количество генетических локусов. В целом, модель, разработанная автором, представляет собой перспективную базовую платформу для изучения динамики наследственных признаков в зависимости от внешних факторов (как социальных, так и биологических).

Валидация и верификация программы наглядно демонстрируют правильность интерпретации изучаемого биологического процесса в модели.

Результаты авторских исследований представлены в главе 3, изложены на 31 странице. В главе выделено 4 основных раздела. Приведен генетико-эпидемиологический анализ распространенности языка жестов в качестве косвенного показателя встречаемости врожденной потери слуха, для определения референсной популяции. Проведен анализ

референсной популяции для определения исходных данных и параметров для моделирования распространения АРГ 1А типа. Проведен генетико-демографический анализ брачной структуры и репродуктивных параметров для глухих людей. Приведены результаты молекулярно-генетического анализа гена *GJB2* для идентификации аутосомно-рецессивной формы глухоты 1 А типа, описан генотип-фенотипический анализ комбинаций фенотипов и *GJB2*-генотипов у брачных партнеров. Описаны результаты агентного моделирования давления отбора на динамику распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа. Приведены результаты для 3 сценариев: «Отбор», «Ослабленный отбор» и «Отсутствие отбора». Приведены результаты прогноза распространенности аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в зависимости от давления отбора.

В заключении, изложенном на четырех страницах, соискатель в сжатом виде изложил основные гипотезы и результаты исследования, что позволило показать целостность исследования и еще раз продемонстрировать значимость сформулированных далее выводов. Завершает работу библиографический список и приложение.

Таким образом, диссертация хорошо структурирована, написана грамотным научным языком, отдельно стоит отметить лаконичный стиль изложения и точность формулировок. Однако автору всё же не удалось полностью избежать недоработок, ошибок и неудачных выражений.

Однако сделанные замечания не являются существенными или носят дискуссионный характер и несколько не снижают научной и практической ценности проделанной работы.

В целом, следует высоко оценить диссертационную работу. Она выполнена на высоком профессиональном уровне и является законченной научно-квалификационной работой. Стоит отметить большой объем проделанных теоретических исследований по изучению истории появления специализированного обучения глухих и слабослышащих на основе языка жестов, а также подробный обзор серии работ коллектива под руководством Уолтера Нэнса. Автор всегда оценивал достоверность полученных результатов с использованием адекватных методов статистического анализа. Данная работа имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение. Результаты моделирования по сценарию «ослабленный отбор» представляют то, что может в действительности произойти в Якутии при сохранении текущих параметров репродукции и брачной структуры глухих. При этом сценарий «отсутствие отбора» так же представляется вероятным, так как продолжающийся рост доступности социальной среды в сочетании с развитием технологий (социальные сети, системы распознавания жестов, слухопротезирование) будут способствовать распространенности неассортативных браков.

Таким образом, новизна и значимость представленной работы не вызывают сомнений. Основные результаты и выводы являются обоснованными. Материал диссертации соответствует указанной специальности. Диссертация апробирована на 2 российских и 5 международных научных конференциях. Основные результаты представлены в 4 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертационной работы, адекватно и достаточно полно отражает содержание диссертации. Цели и задачи диссертационной работы полностью соответствуют заявленной теме. Положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют выводам.

Все вышесказанное позволяет заключить, что диссертационная работа Романова Георгия Прокопьевича «Моделирование динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека, в зависимости от давления отбора» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (редакция № 335 от 21.04.2016 г.), а сам автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.7 – «генетика» и 1.5.8 – «математическая биология, биоинформатика».

Официальный оппонент,
Кандидат физико-математических наук,
с.н.с. лаборатории моделирования сложных систем
ИСИ СО РАН

Подпись Д.Н. Штокало заверяю:
начальник отдела кадров ИСИ СО РАН



11.11.2022

Д.Н. Штокало

Н.Ф. Воронко