

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.239.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И
ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК», ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30 ноября 2022 г. № 31

О присуждении Романову Георгию Прокопьевичу (гражданин РФ)
ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация Романова Г.П. «Моделирование динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека, в зависимости от давления отбора» по специальностям 1.5.7. – генетика, 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика, принят к защите 16.09.2022 г, протокол №17, Диссертационным советом 24.1.239.01 (Д 003.011.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10). Диссертационный совет 24.1.239.01 (Д 003.011.01) утвержден ВАК 15.01.2010, приказ ВАК № 1-7 и переутвержден Министерством образования и науки РФ 11.04.2012 года, приказ № 105/нк.

Соискатель: Романов Георгий Прокопьевич, 30 января 1990 года рождения, в 2012 году окончил «Северо-восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» с присуждением квалификации Биолог по

специальности «Биология». В 2018 году окончил очную аспирантуру «Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова» по направлению подготовки «06.06.01 Биологические науки». В настоящее время работает научным сотрудником в научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова и в лаборатории молекулярной генетики отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Барашков Николай Алексеевич, руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУН «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (г. Якутск)

Научный консультант – кандидат биологических наук, Лашин Сергей Александрович, заведующий сектором компьютерного анализа и моделирования биологических систем, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (г. Новосибирск).

Официальные оппоненты:

1. **Щербаков Дмитрий Юрьевич**, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией геносистематики ФГБУН Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук (г. Иркутск),
2. **Штокало Дмитрий Николаевич**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории моделирования сложных систем, ФГБУН Институт систем информатики им. А.П. Ершова Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск).

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва в своём положительном отзыве, подписанном членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, заместителем директора по научно-клинической работе, заведующей лабораторией генетической эпидемиологии Зинченко Р.А., и утвержденном директором ФГБНУ «МГНЦ им. Ак. Н.П. Бочкова» академиком РАН С.И. Куцевым, указало, что «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.)»

Соискатель имеет всего 62 опубликованных работы, из них по теме диссертации 12, общим объемом 69 страниц, из них 4 публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 2 патента и 6 тезисов в материалах всероссийских и международных конференций. Во всех опубликованных работах личный вклад автора был определяющий. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значительные публикации по теме диссертации:

1. **Романов Г.П.**, Барашков Н.А., Терютин Ф.М., Лашин С.А., Соловьев А.В., Пшенникова В.Г., Бондарь А.А., Морозов И.В., Сазонов Н.Н., Томский М.И., Джемилева Л.У. Хуснутдинова Э.К., Посух О.Л., Федорова С.А. Брачная структура, репродуктивные параметры и мутации гена GJB2 (Cx26) у глухих людей в Якутии // Генетика. – 2018. – Т.54. – №5. – С.547-555. DOI: 10.1134/S1022795418050071; (WOS, Scopus, IF = 0.729).
2. **Романов Г.П.**, Пшенникова В.Г., Лашин С.А., Соловьев А.В., Терютин Ф.М., Сазонов Н.Н., Хуснутдинова Э.К., Посух О.Л., Федорова С.А., Барашков Н.А. Распространенность жестового языка в качестве источника данных для генетической эпидемиологии наследуемых форм потери слуха. // Медицинская генетика. – 2020. – №7. – С.54-56. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.54-56;
3. **Romanov G.P.**, Pshennikova V.G., Lashin S.A., Solovyev A.V., Teryutin F.M., Cherdonova A.M., Borisova T.V., Sazonov N.N., Khusnutdinova E.K., Posukh O.L., Fedorova S.A., Barashkov N.A. A new approach to estimating the prevalence of hereditary hearing loss: An analysis of the distribution of sign language users based on census data in Russia. // PLoS One. – 2020. – Vol. 15(11):e0242219. DOI: 10.1371/journal.pone.0242219. (WOS, Scopus, IF = 3.240).
4. **Romanov G.P.**, Smirnova A.A., Zamyatin V.I., Mukhin A.M., Kazantsev F.V., Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Solovyev A.V., Fedorova S.A., Posukh O.L., Lashin S.A., Barashkov N.A. Agent-Based Modeling of Autosomal Recessive Deafness 1A (DFNB1A) Prevalence with Regard to Intensity of Selection Pressure in Isolated Human Population. // Biology-Basel. 2022; 11(2):257. DOI: 10.3390/biology11020257. Special Issue of the Bioinformatics section “Advanced Computational Models for Clinical Decision Support” (WOS, Scopus, IF = 5.079).

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва, все положительные. Отзывы прислали:

- 1) Скрябин Николай Алексеевич – к.м.н., руководитель

лаборатории геномики орфанных болезней НИИ Медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», г. Томск.

2) Хусаинова Рита Игоревна – д.б.н., ведущий научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр РАН», г. Уфа.

3) Ижевская Вера Леонидовна – д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Ак. Н.П. Бочкова», г. Москва.

4) Антонец Денис Викторович – к.б.н., старший программист лаборатории моделирования сложных систем ФГБУН «Институт систем информатики им А.П. Ершова СО РАН», г. Новосибирск

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оба оппонента являются компетентными специалистами в области генетики и/или математической биологии, имеют публикации в ведущих отраслевых журналах и дали свое письменное согласие быть оппонентами. Ведущая организация является одним из ведущих учреждений по изучению медицинской генетики человека с применением молекулярно-генетических методов, что позволяет произвести экспертную оценку полученных в диссертационной работе результатов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований установлено, что вклад патогенных вариантов гена *GJB2*, кодирующего белок коннексин 26, в этиологию аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа у коренного населения Якутии составляет более 40%.

Доказано, что высокая распространенность данного типа наследственной глухоты у якутов определяется не только генетическим

грузом популяции, но и брачной структурой глухого населения с высокой долей ассортативных браков, а также наличием языковой гомогамии (владение языком жестов).

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что впервые проведено комплексное генетико-демографическое исследование глухого населения Якутии, включая брачную структуру, рождаемость и наличие жестового языка, что позволило разработать прогностическую модель динамики распространения аутосомно-рецессивной формы потери слуха в изолированной популяции человека в зависимости от выше описанных параметров, влияющих на интенсивность отбора по глухоте.

Показано, что доля ассортативных браков среди глухого населения Якутии составляет 77,1%, из которых 24% являются некомплементарными по мутациям гена *GJB2*. **Выявлено**, что у глухих людей относительно их слышащих сибсов в среднем рождается меньше детей – $1,76 \pm 0,10$ против $2,24 \pm 0,09$ ($p=0,0018$).

Результаты компьютерного моделирования **предполагают**, что сохранение текущих показателей репродукции и доли ассортативных браков по глухоте в обследованной популяции якутов приведет к росту встречаемости аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработана компьютерная агентно-ориентированная модель, которая позволяет предсказывать динамику распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека с высокой частотой мутаций гена *GJB2*, исходя из стратегии формирования брачной пары и нового поколения на основании генотипов родителей из текущего поколения.

Впервые показана возможность анализа распространенности наследственных форм потери слуха по данным о владении языком жестов из материалов переписи населения. Последнее может быть использовано в качестве косвенного индикатора накопления врожденных форм глухоты в

регионах Российской Федерации и свидетельствовать о необходимости их более подробного генетического исследования.

Разработаны способы ДНК-диагностики аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа, обусловленной мутациями гена *GJB2*, уникальность которых подтверждена патентами (№ 2727684, № 2688180)

Полученные в ходе диссертационной работы результаты представляют интерес для научно-исследовательских организаций медико-генетического и биологического направлений, работающих в области популяционных исследований наследственных патологий человека, включая влияние социальных факторов на их распространенность.

Полученные результаты могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке специалистов по генетике человека и медицинской генетике, а также математической биологии.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс молекулярно-генетических методов исследования, включая выделение и секвенирование ДНК, полимеразную цепную реакцию, генетико-эпидемиологический анализ и описание демографических параметров, а также метод компьютерного моделирования.

Разработана оригинальная компьютерная программа, которая позволила определить характер влияния различной доли ассортативных браков между глухими людьми на интенсивность давления отбора по наследственной рецессивной глухоте в популяции с высоким вкладом мутаций гена *GJB2* в этиологию потери слуха.

Оценка достоверности результатов исследования показывает их высокую надежность, которая подтверждается экспериментальными данными, полученными на большой выборке глухих индивидов и их генеалогических данных. Референсная популяция выбрана на основе анализа данных о владении языком жестов, полученных из материалов всероссийской переписи населения 2010 г. Также проведена процедура валидации разработанной компьютерной модели, а её корректность была

верифицирована путем воспроизведения реальных архивных данных.

Все результаты исследования статистически обработаны, достоверны и могут быть использованы другими исследователями. Данные о высокой доле людей, владеющих жестовым языком в ряде регионов Сибири, согласуются с высокой распространенностью в этих регионах патогенных вариантов генов, ассоциированных с наследственной глухотой, как полученных в данном исследовании, так и опубликованных ранее.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в сборе материала, планировании и проведении научных экспериментов, разработке способов ДНК-диагностики аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа, обусловленной мутациями гена *GJB2*, разработке алгоритма компьютерной модели, обработке и интерпретации экспериментальных данных, участии в апробации результатов исследования и подготовке публикаций.

Привлечение участников для исследования и анкетирование проводилось при помощи сурдопереводчиков О.Н. Гарюхиной и Е.Д. Скрябиной ("Всероссийское общество глухих", Якутское отделение); сбор биологических материалов проводился совместно с к.м.н. Ф.М. Терютиным (ЯНЦ КМП); разработка алгоритма модели и составление кода программы – совместно с А.А. Смирновой и В.И. Замятиным (ФИЦ ИЦиГ СО РАН). Секвенирование амплифицированных фрагментов гена *GJB2* выполнено на базе ЦКП «Геномика» ИХБФМ СО РАН.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют специальностям 1.5.7. – генетика и 1.5.8. – математическая биология, биоинформатика.

Диссертационным советом сделан вывод о том, что диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, соответствует критериям пункта 9, абзац 2 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842. На заседании 30 ноября

2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Романову Г.П. учёную степень кандидата биологических наук за решение научной задачи по моделированию динамики распространения аутосомно-рецессивной глухоты 1А типа в изолированной популяции человека, в зависимости от интенсивности действия отбора.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Романов Г.П. аргументировано ответил на все задаваемые в ходе заседания вопросы.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 8 докторов наук по специальности 1.5.7. – генетика, и 7 докторов наук по специальности 1.5.8 – математическая биология, биоинформатика, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Н.Б. Рубцов

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Т.М. Хлебодарова

30.11.2022 г