

УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального
государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский
медицинский центр Российской
академии наук»
член-корр. РАН, д-р. биол. наук



Степанов В.А.

« 03 » декабря 2021 г

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» на диссертационную работу Литвинова Андрея Николаевича на тему: «Митохондриальная геномика популяций русского населения Восточной Европы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. – «Генетика»

Актуальность темы диссертации

Исследования полиморфизма митохондриальной ДНК в популяциях человека проводятся уже больше тридцати лет – это одна из первых маркерных генетических систем, которую начали изучать на уровне ДНК. В последние годы, однако, развитие генетических технологий увеличило масштаб этих исследований до уровня секвенирования полной последовательности мтДНК в больших выборках. Это позволило достичь высокого уровня разрешения при анализе популяционных генофондов и открыло новые возможности для характеристики генетического разнообразия и реконструкции истории популяций.

Несмотря на значительное число исследований мтДНК, проводимых в России, большинство их сосредоточено на изучении немногочисленных этнических групп, тогда как этнос, к которому принадлежит более 80% населения Российской Федерации – русские – остается до сих пор сравнительно мало исследованным в этом отношении. Вместе с тем, работы по изучению генетического разнообразия и структуры генофонда русских очень важны как для фундаментальной науки, так и для практического приложения результатов, в том числе для медицинской генетики (и в целом для медицины), криминалистики, демографии, а также имеют

междисциплинарное значение, дополняя исследования антропологов, этнографов, историков и археологов.

Таким образом, актуальность представленного диссертационного исследования, посвященного изучению структуры и разнообразия митохондриального генофонда популяций русского населения Восточной Европы по данным об изменчивости полных митохондриальных геномов, не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», заключения, выводов, списка литературы и приложений. Основная часть занимает 156 страниц, приложения – 75 страниц. В приложения вынесены результаты теста на нейтральность по Элсону (соотношение несинонимичных и синонимичных замен), список всех проанализированных митохондриальных геномов русских с указанием источника (если они взяты из публикаций) и номеров последовательностей в базах данных, а также 52 рисунка, показывающих фрагменты родословного древа для отдельных субгаплогрупп. Список литературы включает 236 источников.

Обзор литературы посвящен в первых двух частях введению в митохондриальную генетику, с изложением основных особенностей мтДНК, механизмов накопления мутаций, принципов классификации и краткой информации об эволюции и распространению основных западноевропейских гаплогрупп. Третья и четвертая части литобзора посвящены исследованиям мтДНК у русских и истории формирования русского народа по данным антропологии и этнографии. Хочется отметить хороший стиль написания этого раздела и глубокую проработку литературных источников, с упоминанием как современных, так и самых первых публикаций по исследуемой теме. Автору удалось уложить в 27 страниц необходимую и достаточную информацию для введения читателя в суть работы.

Глава «Материалы и методы» содержит всю необходимую информацию о изученных популяциях, дополнительно привлеченных данных, методах экспериментальной работы и методах анализа данных. Производит впечатление большой объем экспериментальной работы, сделанный автором.

В главе «Результаты и обсуждение», состоящей из 7 частей, последовательно изложены данные об общем разнообразии мтДНК в изученных популяциях и распределении полиморфных сайтов, анализ популяционной структуры, анализ демографической истории, оценка вероятного влияния отбора на изменчивость мтДНК, описание распространенности различных гаплогрупп мтДНК в исследованных

популяциях, а также описание структуры отдельных субгаплогрупп, в том числе этноспецифичных для русских.

В заключении кратко перечислены основные полученные результаты. По результатам исследования сделано 5 выводов. В целом полученные результаты свидетельствуют о полном выполнении поставленных задач. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и убедительно подтверждаются полученными данными.

Автореферат соответствует содержанию диссертации. Полученные результаты представлены в 22 публикациях, из которых 9 – статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата наук, в том числе 6 зарубежных. Остальные публикации – это материалы конференций, на которых были представлены результаты исследования.

Новизна и научно-практическая значимость исследования

Новизна проведенного исследования очевидна. Впервые представлены полные последовательности митохондриального генома для довольно многочисленной (N=466) выборки русских, и кроме того, 245 представителей сербов и венгров. Эти данные сами по себе имеют важное значение для дальнейших исследований, а также могут иметь практическое приложение – например, в задачах, связанных с ДНК-идентификацией, а также с оценкой вероятной патогенности вариантов мтДНК, выявляемых в процессе ДНК-диагностики митохондриальных заболеваний.

Впервые проведен филогеографический анализ изменчивости митохондриальных геномов русских, с выделением кластеров различного уровня специфичности: этноспецифичных, общих для русских и других славянских народов, общих для славян и народов германского происхождения, а также для славян и народов финно-угорского происхождения. Выделены новые гаплогруппы мтДНК; впервые оценен возраст этноспецифичных кластеров. Большое число исследованных митохондриальных геномов позволило провести байесовский анализ динамики эффективной численности популяций, который выявил следы демографической экспансии, начавшейся приблизительно 4,3 тысячи лет назад. Полученные результаты отчасти проясняют этническую историю русских и, в частности, историю заселения Восточно-Европейской равнины и ассимиляции славянами местного населения. С другой стороны, учитывая небольшое число исследованных популяций, очевидно, что дальнейшие исследования в этом направлении могут принести новые интересные результаты, и таким образом, данная работа может послужить началом и стимулом для более масштабных исследований популяций России – не только русских, но и других этнических групп. Результаты работы имеют междисциплинарное и прикладное значение, представляя интерес для специалистов в области медицинской генетики, криминалистики, истории, археологии, антропологии.

Замечания к диссертации

Принципиальных замечаний к работе нет. Есть один вопрос дискуссионного характера, связанный с обсуждением результатов анализа распределения попарных различий в популяциях (раздел 3.3). Показав ярко выраженный бимодальный характер этого распределения, автор предлагает в качестве одного из объяснений возможную подразделенность митохондриального генофонда русских, хотя в предыдущем разделе он довольно убедительно показал, что подразделенность эта близка к нулю. Кроме того, приведены свидетельства того, что такое распределение характерно не только для исследованных популяций, но и практически для всех популяций человека, включая коренное население Америки. Почему для объяснения такого характера распределения не привлекается общая демографическая история человечества? Распределение попарных различий не просто бимодально, оно имеет выраженный минимум в области примерно 20 нуклеотидов, и это может указывать на снижение численности, произошедшее около 70 тысяч лет назад (если взять оценку скорости накопления мутаций как 1 / 3624 года). Таким образом, полученные графики соответствуют снижению численности предковой популяции человечества, происходившей примерно в это время, и последующему ее росту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Литвинова Андрея Николаевича на тему: «Митохондриальная геномика популяций русского населения Восточной Европы» является законченной научно-исследовательской работой, выполненной под руководством доктора биологических наук Малярчука Бориса Аркадьевича, в которой решена научно-практическая задача описания общей структуры и выявления основных отличительных характеристик генофонда русских в отношении изменчивости митохондриального генома.

Рассматриваемая диссертационная работа по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной нов

изне полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, ред. от 01 октября 2018 г. №1168, ред. от 20.03.2021 №426), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её автор — Литвинов Андрей Николаевич — заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. «Генетика».

Отзыв на диссертационную работу Литвинова А.Н. обсужден и утвержден на семинаре лаборатории популяционной генетики Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 11 от 1 декабря 2021 года).

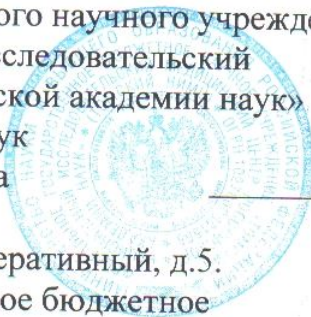
Руководитель лаборатории популяционной генетики
Научно-исследовательского института медицинской генетики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
д-р мед. наук (1.5.7. – генетика)
Назаренко Мария Сергеевна



Старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики
Научно-исследовательского института медицинской генетики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
канд. биол. наук (1.5.7. – генетика)
Голубенко Мария Владимировна



Подпись д-ра мед. наук М.С. Назаренко и
канд. биол. наук М.В. Голубенко удостоверяю
Ученый секретарь Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
кандидат биологических наук
Хитринская Ирина Юрьевна



03.12.2021

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, д.5.
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской
академии наук»,
Сайт организации: <http://www.tnimc.ru/>
e-mail: center@tnimc.ru
телефон: +7 (3822) 51-10-39