

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Чернецкой Дарьи Михайловны на тему: «Молекулярно-генетическая диагностика болезни Виллебранда», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Болезнь Виллебранда является распространенным генетически обусловленным заболеванием, включающим 6 типов, характеризующихся как количественными, так и качественными нарушениями. Ген фактора Виллебранда (*VWF*), изменения в котором определяют развитие болезни, включают в клинические панели при секвенировании методом NGS для диагностики наследственных заболеваний крови, однако изучение отдельно данного гена для человека у человека затруднено в силу большого размера гена и равномерного распределения патогенных нарушений в гене *VWF*.

Представленная диссертационная работа обобщает данные молекулярно-генетического анализа гена *VWF* методом Сэнгера 50-ти пациентов болезнью Виллебранда и подозрением на болезнь Виллебранда и 8-ми родственников этих пациентов, с тем, чтобы определить спектр мутаций гена *VWF* в выборке российских пациентов с болезнью Виллебранда, сопоставить генетические нарушения с клиническими и коагулологическими данными, сделать вывод о диагнозе пациентов на основании всех полученных данных, а также разработать алгоритм анализа гена *VWF* методом секвенирования по Сэнгеру с учетом направительного диагноза и коагулологических данных пациента.

Спектр мутаций в российской выборке пациентов с болезнью Виллебранда сходен с спектром мутаций: также как и в мировых базах данных преобладает делеция (25%) в экзоне 18, а самый крупный экзон 28 содержит максимальное количество нарушений. Благодаря данным результатам сделан вывод, что анализ гена *VWF* рекомендуется начинать именно с секвенирования экзонов 18 и 28.

Данные молекулярно-генетического анализа подтвердили направительный диагноз пациентов 46% случаев, позволили уточнить тип болезни Виллебранда в 34% случаев и не подтвердить тип болезни Виллебранда направительного диагноза в 12% случаев. Изменение диагноза произошло в одном случае (2%) - с гемофилии А на болезнь Виллебранда тип 2N. В трех случаях (6%) найденные изменения в гене не объясняют тяжесть клинической картины.

В диссертационной работе приведены: алгоритм анализа экзонов гена *VWF* в зависимости от направительного диагноза и практические рекомендации, позволяющие использовать молекулярно-генетический анализ экзонов гена *VWF* вместо других малодоступных анализов (коллагенсвязывающая активность фактора Виллебранда или тест на связывание фактора Виллебранда и фактора VIII, а также тест агрегации тромбоцитов с низкими дозами ристоцетина).

В диссертационное исследование включено достаточное количество больных (n=50). Полученные Чернецкой Д.М. результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Автореферат выполнен в соответствии с общепринятыми требованиями Высшей аттестационной комиссии, отражает основные положения диссертации, включает достаточное количество иллюстративного материала. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 2 статьи, входящие в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Одна работа опубликована в иностранном журнале, и данные представлены в восьми тезисах.

Заключение

Анализ автореферата диссертации Чернецкой Дарьи Михайловны позволяет заключить, что диссертационная работа на тему: «Молекулярно-генетическая диагностика болезни Виллебранда», выполненная под руководством доктора медицинских наук Зозули Надежды Ивановны, является законченной научно-квалификационной работой. Исследование актуально, имеет научную новизну и важное практическое значение, выполненной на высоком методическом уровне.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости диссертационная работа Чернецкой Д.М. полностью соответствует требованиям пункта 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями) в редакции от 18 марта 2023 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достойна присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.28. (14.01.21) – Гематология и переливание крови.

Генеральный директор генетической

лаборатории «СЕРБАЛАБ»,

кандидат биологических наук

Асеев Михаил Владимирович

« 15 » ноября 2023г.

Подпись Асеева М.В. заверяю

Специалист по кадрам

Е.В.Мокрякова

Генетическая лаборатория «СЕРБАЛАБ»:

Адрес: Россия, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 90, к.2

Телефон: +7(812)602-93-38

Web-сайт: <https://cerbalab.ru/>

