


УТВЕРЖДАЮ

Начальник Федерального государственного
бюджетного учреждения «Государственный научно-
исследовательский испытательный институт
военной медицины» Министерства обороны
Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор


С.В.Чепур

«03» мая 2021 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации ОСЕЧКИНОЙ Натальи Сергеевны на тему:
«Прогнозирование тяжести интоксикации этанолом на основе генетических маркеров
ГАМК_A-рецептора», представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 14.03.04 – «токсикология».

Диссертационное исследование Н.С. Осечкиной посвящено решению научной задачи по поиску новых информативных маркеров индивидуальной чувствительности организма к воздействию этилового спирта. Несмотря на то, что автор во введении несколько переоценивает место острых алкогольных отравлений и алкоголизма в общем ряду причин, вызывающих смертельные исходы, распространенность этой патологии достаточно велика и целесообразность ее изучения с использованием новых методических достижений медицины и биологии не подвергается сомнению. В связи с этим исследование генетических особенностей процесса взаимодействия этанола с организмом является современной и актуальной токсикологической задачей.

Научная новизна диссертационного исследования и достоверность его результатов не вызывает сомнения. Вместе с тем во введении автореферата нет конкретного описания практической значимости результатов, а практические рекомендации сформулированы таким образом, словно автор уже завершил апробацию результатов своего диссертационного исследования применительно к человеку и готов даже к обоснованию комплекса лечебно-восстановительных мероприятий. Полагаем такие рекомендации несколько преждевременными.

Судя по автореферату диссертационное исследование можно охарактеризовать как грамотно спланированную и прилежно выполненную работу, логика которой прослеживается от определения цели и задач до формирования заключения и выводов.

К достоинствам работы можно отнести наличие большого объема экспериментальных данных, которые представлены в удобной для восприятия форме и составляют весьма целостный материал. Основные результаты диссертационного исследования были представлены автором на обсуждение в ходе двух научно-практических конференций, а основные положения достаточно полно опубликованы в рецензируемых периодических изданиях, в том числе 7 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

При ознакомлении с авторефератом возникли следующие замечания:

- в тексте автор часто и не всегда последовательно использует термины, не являющиеся общепринятыми в токсикологии, такие как «степень депримирующего действия», «глубина депримирующего действия», «степень выраженности депримирующего действия», «степень интоксикации», «клиника интоксикации крыс», «выраженность острого отравления», «повышенный риск гибели», «повышенная гибель», «побочные эффекты отравления токсикантом», «нелетальный исход» и т.п., что несколько снижает интеллектуальный фон научного текста;

- неудачная формулировка первого положения, выносимого на защиту, (стр. 7) существенно затрудняет восприятие его сути, которая раскрывается только после ознакомления со всем объемом экспериментального материала;

- формулировка второго положения, выносимого на защиту, содержит достаточно спорный тезис об определяющей роли полиморфного локуса гена *Gabra2* в «степени интоксикации этанолом», что вероятно является следствием некорректного использования терминов;

- в резюме по экспериментальному разделу 3.3 (стр. 14) автор приводит выводы об активации ГАМК_A-рецепторного комплекса в ответ на острое отравление этанолом и об ослаблении ГАМК-ергической передачи при длительном употреблении алкоголя, исключительно как следствия выявленных им изменений экспрессии генов, при этом не учитывает общеизвестный факт непосредственного воздействия молекул этанола на ГАМК_A-рецепторы;

- в заключении автор с необоснованной легкостью утверждает о том, что «результаты проведенного исследования представляют основу персонализированной медицины» (стр. 24).

Высказанные замечания не снижают общей положительной оценки работы, вместе с тем, хотелось бы, чтобы в рамках научной дискуссии автор диссертации ответил на следующие вопросы:

- что Вы подразумеваете под понятиями «экспериментальное установление» и «глубина депримирующего действия этанола», использованными в формулировке цели исследования?

- уточните пожалуйста направленность изменения экспрессии гена *Gabra4* у крыс при остром отравлении этанолом (в формулировке первого положения, выносимого на защиту);

- во втором положении, выносимом на защиту используются термины «степень интоксикации» и «повышенный риск гибели». Не могли бы Вы пояснить смысл этих терминов с позиций токсикологии?

- острую интоксикацию алкоголем Вы моделировали внутрибрюшинным введением 33% раствора этилового спирта в дозе, равной 0,8 ЛД₅₀. Будут ли выявленные Вами закономерности справедливы и для других доз токсиканта? Поясните пожалуйста выбор дозы и сроков тестирования (3 и 8 часов), в том числе применительно к возможной экстраполяции этих параметров с животных на человека?

- какие генетические особенности организма влияния которых на толерантность к отравлению этанолом научно доказано Вы знаете? Исследовали ли вы возможную взаимосвязь между ними (например гена *ADH1B*, кодирующего бета-субъединицу алкогольдегидрогеназы) и полиморфным маркерам ГАМК_A-рецепторов?

- поясните на каком основании Вы объединили животных с состоянием «физиологическая норма» и «оглушение» в группу «легкая степень интоксикации», а «сопор», «поверхностная кома», «глубокая кома», «терминальная кома», «летальный исход» - в группу «тяжелая степень интоксикации»?

- уточните, каким образом выявленные Вами маркеры используются при проведении работ ФГБУН ИТ ФМБА России по оценке тяжести неврологических нарушений после отравления этанолом?

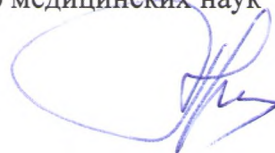
Заключение.

Диссертация Н.С. Осечкиной на тему «Прогнозирование тяжести интоксикации этанолом на основе генетических маркеров ГАМК_A-рецептора», выполненная при научном руководстве доктора химических наук, доцента Назарова Г.В., является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно обоснованные решения, имеющие существенное значение для разработки диагностических критериев при определении современных эффективных подходов к экстренной терапии и профилактике последствий острых отравлений этанолом.

Работа соответствует требованиям п. 9, абзац 2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 30.06.2014 г., 21.04.2016 г., 02.08.2016 г., 29.05.2017 г., 28.08.2017 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.04 – токсикология.

Старший научный сотрудник научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) ФГБУ «ГНИИИ ВМ» Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных
«03» марта 2021 г.



А.А. Кузьмин

Начальник управления научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) ФГБУ «ГНИИИ ВМ»
Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук доцент

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных
«03» марта 2021 г.

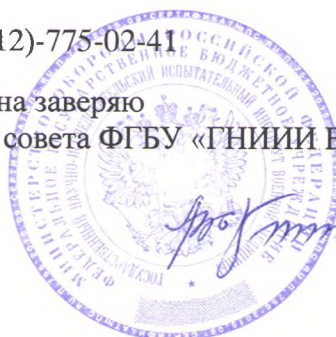


М.А. Юдин

195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4
ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ
Телефон: 8(812)-775-02-41; факс: 8(812)-775-02-41

Подписи А.А. Кузьмина и М.А. Юдина заверяю
Ученый секретарь диссертационного совета ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ
доктор медицинских наук профессор

«03» марта 2021 г.



А.В. Степанов