

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Осечкиной Натальи Сергеевны на тему «Прогнозирование тяжести интоксикации этанолом на основе генетических маркеров ГАМК<sub>A</sub>-рецептора» (экспериментальное исследование), представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.04 - токсикология.

Острые алкогольные отравления и алкоголизм занимают ведущее место среди причин, вызывающих преждевременную смерть. Каждый организм на воздействие токсиканта реагирует индивидуально, в зависимости от путей и скорости поступления токсиканта в организм, дозы, пола и возраста человека. В развитии токсических эффектов этанола важная роль принадлежит нарушениям функций медиаторных систем головного мозга, в т.ч. ГАМК-ергической и глутаматергической. На формирование степени токсического поражения и предрасположенность к развитию определенных реакций существенное влияние оказывают наследственные факторы. Изучение генотипического профиля человека, выявление молекулярно-генетических маркеров позволит лучше оценить риск развития тяжелых форм депримирующего действия этанола. Работа Н.С. Осечкиной направлена на решение именно этих вопросов, что обуславливает актуальность данной работы для токсикологии.

В диссертационном исследовании автором впервые исследовано влияние острой и хронической интоксикации этанолом на профиль экспрессии генов, кодирующих  $\alpha 1-6$  и  $\beta 1$ -субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора крыс в различных органах и крови лабораторных животных. Установлено, что острое отравление приводит к увеличению экспрессии генов *Gabra1*, *Gabra4* и *Gabrb1* в головном мозге крыс, перенесших острую интоксикацию без предшествующей алкоголизации, и к увеличению экспрессии генов *Gabra5* и *Gabrb1* в головном мозге предварительно алкоголизованных крыс. Показано, что после хронической алкоголизации этанолом происходит достоверное снижение уровня экспрессии гена *Gabrb1* в головном мозге крыс. Получены приоритетные данные о связи уровня экспрессии генов, кодирующих отдельные субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, со степенью депримирующего

действия этанола. Установлено, что утяжеление клиники интоксикации у крыс, перенесших острое отравление этанолом, связано со снижением уровня экспрессии генов *Gabra2* и *Gabrb1*, а у предварительно алкоголизованных крыс – с уменьшением уровня экспрессии гена *Gabra4*. Также выявлено распределение частот генотипов *Gabra1-6* и *Gabrb1* у крыс. Генетическое разнообразие аллельных вариантов выявлено для 11 полиморфизмов. Обнаружено, что полиморфные локусы генов *Gabra1*, *Gabra2* и *Gabrb1* приводят к изменению уровня их экспрессии. Установлена зависимость степени интоксикации крыс, перенесших острое отравление этанолом, от генотипа *Gabra2* rs105733011. Показано, что наличие у крыс гетерозиготного генотипа СТ определяет тяжелую степень интоксикации спустя 8 часов после острого отравления этанолом. На модели предварительно алкоголизованных крыс выявлены новые факторы повышенного риска гибели крыс при отравлении этанолом. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования генетических особенностей ГАМК<sub>A</sub>-рецептора для определения различных отклонений нервной системы, которые возникают при интоксикации этанолом. Результаты, полученные в ходе исследования, обработаны с применением современных методов статистики, что дало возможность автору получить объективную и достоверную информацию, а также аргументированно и убедительно обосновать научные положения, выводы и практические рекомендации.

При ознакомлении с авторефератом диссертации Н.С. Осечкиной возникли замечания, которые можно свести к одному: небрежность в оформлении работы. Как результат - грамматические и стилистические погрешности, которые выходят за рамки незначительных оговорок или опечаток. Например, диссертант цитирует работы 2011 и 2015 годов, но при этом употребляет фразу «на сегодняшний день». «Бальная система» написана с одной буквой «л». Однако указанные замечания не снижают общую положительную оценку диссертации.



**Заключение.** Диссертационная работа Н.С. Осечкиной на тему «Прогнозирование тяжести интоксикации этанолом на основе генетических маркеров ГАМК<sub>A</sub>-рецептора» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача токсикологии – расширение представлений о генетической предрасположенности к развитию определенных реакций при токсическом поражении этанолом. Работа соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Осечкина Наталья Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.04 - токсикология.

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ Гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России

доктор биологических наук



В.Е. Соболев

Подпись д.б.н. Соболева В.Е. заверяю:

Начальник Отдела Кадров



Е.Е. Никулина

«25» февраля 2021 г.