

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Осечкиной Натальи Сергеевны  
**«Прогнозирование тяжести интоксикации этанолом на основе генетических маркеров ГАМК<sub>A</sub>-рецептора»**, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.04 – Токсикология (биологические науки)

Потребление алкоголя и отравления им остаются одними из наиболее актуальных социальных, общебиологических и медицинских проблем. Ежегодно не менее 2,5 миллиона человек в мире погибают из-за употребления алкоголя. Легкие отравления приводят к нарушению психической деятельности, учащению сердечных сокращений, а также к появлению таких симптомов как головокружение, тошнота, рвота. При тяжелых отравлениях происходят более глубокие нарушения деятельности ЦНС вплоть до потери сознания. К одному из серьезных типов угнетения сознания при отравлении этанолом относят коматозные состояния, характеризующиеся разной степенью тяжести. В настоящее время при достаточной изученности биохимических механизмов отравления этанолом в литературе представлено недостаточное количество информации о патогенезе алкоголизма. В некоторых исследованиях обсуждается существенная роль генетических факторов (полиморфизмов генов и уровня их экспрессии) в формировании толерантности к воздействию этанола. Однако точные механизмы, наследственные факторы зависимости степени тяжести депримирующего действия этанола на нервную систему от генетических особенностей организма пока остаются малоизученными и непонятыми. В связи с медико-социальной значимостью проблемы, а также недостаточным количеством информации по данной проблеме перспективным представляется установление прогностических диагностических генетических маркеров, определяющих глубину депримирующего действия этанола. Таким образом, выбранное автором направление посвящено актуальным проблемам токсикологии, клиническая значимость проведенного исследования не вызывает сомнений.

В ходе изучения профиля экспрессии генов, кодирующих отдельные субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, при острой и хронической интоксикации этанолом были получены результаты, которые вносят дополнения в имеющиеся представления о патогенетических изменениях в ГАМК-ергической системе, обусловленных однократным или длительным воздействием этанола. При этом обнаружено, что после острого отравления

этанолом происходит активация ГАМК<sub>A</sub> рецепторного комплекса ввиду значимого увеличения уровней экспрессии генов, а при длительном приеме этанола, напротив, происходит ослабление ГАМК-ергической передачи, а также общее снижение активности ГАМК-ергической системы путем снижения экспрессии генов рецепторных субъединиц в гиппокампе. Кроме того, автором впервые получены данные о связи уровня экспрессии генов, кодирующих отдельные субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, со степенью депримирующего действия этанола спустя 8 часов после введения этанола в дозе 0,8 ЛД<sub>50</sub>. Установлено, что утяжеление клиники интоксикации у крыс, перенесших острое отравление этанолом, связано со снижением уровней экспрессии генов *Gabra2* и *Gabrb1*, а у предварительно алкоголизированных крыс – с уменьшением уровня экспрессии гена *Gabra4*.

В результате экспериментального исследования влияния полиморфизмов генов, кодирующих отдельные субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, на тяжесть угнетения ЦНС были установлены генетические маркеры ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, которые представляют собой систематическую основу для прогнозирования исхода алкогольной интоксикации при длительном воздействии этанола на нервную систему, а также диагностики степени интоксикации острых состояний отравленных. Разработанный в ходе работы методический аппарат является основой мониторинга состояния отравленных. Таким образом, результаты исследования представляют научно-практическую основу персонализированной медицины, а также имеют важное значение для клинической оценки степени интоксикации.

Анализ материалов автореферата свидетельствует о том, что результаты, полученные автором в ходе диссертационного исследования, соответствуют четко поставленной цели и задачам. Научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы логично сформулированы в соответствии с содержанием работы. Заключение и результаты исследования обсуждены и представлены в большом количестве публикаций. Выявленные маркеры ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, определяющие степень интоксикации крыс, перенесших острое отравление этанолом, и факторы повышенного риска гибели предварительно алкоголизированных крыс при отравлении этанолом внедрены в практику работы лабораторий научно-исследовательских организаций ФМБА России и Министерства обороны РФ.

Таким образом, согласно приведенным в автореферате материалам, представленная диссертационная работа Осечкиной Н.С. на тему «Прогнозирование тяжести интоксикации этанолом на основе генетических маркеров ГАМК<sub>A</sub>-рецептора» по объему, актуальности, новизне, научной и

практической значимости является законченным научно-квалифицированным трудом, соответствующим требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №832, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.04 – Токсикология (биологические науки).

Директор НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО  
«Курский государственный медицинский университет»  
Минздрава России  
д.б.н.

Артюшкова Елена Борисовна

Подпись д.б.н. Артюшковой Е.Б. заверяю:  
начальник управления персоналом и кадровой работы  
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

Н.Н.Сорокина

