

УДК 547.262 : 575.8

# ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *GABRA2* НА СТЕПЕНЬ ОТРАВЛЕНИЯ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

Н.С. Осечкина<sup>1</sup>, Г.В. Назаров<sup>1</sup>, М.Б. Иванов<sup>2</sup>,  
Е.Г. Батоцыренова<sup>2</sup>, В.А. Кашиуро<sup>2</sup>,  
Н.В. Лапина<sup>2</sup>, О.В. Варламова<sup>1</sup>, И.С. Кравцов<sup>1</sup>,  
А.В. Бабкин<sup>1</sup>, А.С. Краева<sup>1</sup>, А.С. Мелехова<sup>2</sup>,  
К.О. Войцехович<sup>2</sup>, Д.С. Лисицкий<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное унитарное предприятие  
«Научный центр «Сигнал», 107014, г. Москва,  
Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное учреждение науки  
«Институт токсикологии Федерального медико-  
биологического агентства», г. Санкт-Петербург, 192019,  
Российская Федерация

**В**данной работе исследованы 4 полиморфных варианта гена *Gabra2* крыс: rs105733011, rs8168342, rs198286814, rs198837638, которые могут оказывать влияние на формирование различных биологических эффектов организма при воздействии этилового спирта. Для полиморфизма rs105733011 выявлено, что частота встречаемости генотипа СТ была значимо выше ( $p < 0,05$ ) среди животных группы «тяжелая степень интоксикации» - 37,0 %, чем в группе «легкая степень интоксикации» - 14 %. Для полиморфизма rs198286814 установлена тенденция к наиболее частой встречаемости генотипа АG в группе животных с «тяжелой степенью интоксикации». Значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов GG/AG у исследуемых групп для полиморфных локусов rs8168342 и rs198837638 не выявлено.

Сделано заключение, что полиморфизм rs105733011 может являться одним из генетических маркеров, позволяющих прогнозировать степень депримирующего действия этанола при острой алкогольной интоксикации.

**Ключевые слова:** интоксикация, ген *Gabra2*, генетический полиморфизм, этанол.

**Введение.** Патогенез цитотоксического поражения тканей при острых тяжелых отравлениях этанолом (в первую очередь, головного мозга) и развития синдрома полиорганной недостаточности связан с глубоким угнетением регуляторных функций ЦНС (центральной нервной системы) и развитием коматозного состояния, нарушениями со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, развитием гипоксии, активацией свободнорадикальных процессов, которые приводят к нарушениям метаболических процессов и гибели клетки [1, 2].

Различная чувствительность организма к высоким дозам этанола, разнообразие ранних и поздних осложнений диктуют необходимость разработки новых и совершенствования классических

подходов к диагностике и лечению данных отравлений [3, 4].

В ряде исследований было выявлено влияние полиморфизма гена, кодирующего ГАМК-А рецептор, на формирование различных биологических эффектов организма при воздействии этилового спирта [5, 6, 7]. Ген *Gabra2*, кодирующий  $\alpha 2$ -субъединицу ионотропного ГАМК-А рецептора, входит в кластер генов (*GABRA2* – *GABRA4* – *GABRB1* – *GABRG1*), локализованных на четвертой хромосоме в локусе 4p12 [5, 8]. На сегодняшний день в базе данных dbSNP для человека приведено свыше 30000 точечных полиморфизмов гена *Gabra2* [9]. Появление современных методов, основанных на проведении полногеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide

Осечкина Наталья Сергеевна (Osechkina Natal'ya Sergeevna), младший научный сотрудник ФГУП «НЦ «Сигнал», dunats@rambler.ru

Назаров Георгий Валерьевич (Nazarov Georgiy Valer'evich), главный научный сотрудник ФГУП «НЦ «Сигнал»

Иванов Максим Борисович (Ivanov Maksim Borisovich), директор ФГБУН ИТ ФМБА России, m.b.ivanov@toxicology.ru

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна (Batotsyrenova Ekaterina Gennad'evna), заведующий отделом ФГБУН ИТ ФМБА России

Кашиуро Вадим Анатольевич (Kashuro Vadim Anatol'evich), заведующий лабораторией ФГБУН ИТ ФМБА России

Лапина Наталья Вадимовна (Lapina Natal'ya Vadimovna), заведующий отделом ФГБУН ИТ ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург

Варламова Ольга Вячеславовна (Varlamova Olga Vyacheslavovna), младший научный сотрудник ФГУП «НЦ «Сигнал»

Кравцов Иван Сергеевич (Kravtsov Ivan Sergeevich), начальник 4 НИО ФГУП «НЦ «Сигнал»

Бабкин Александр Владимирович (Babkin Aleksandr Vladimirovich) заведующий лабораторией ФГУП «НЦ «Сигнал»

Краева Анна Сергеевна (Kraeva Anna Sergeevna), научный сотрудник ФГУП «НЦ «Сигнал»

Мелехова Александра Сергеевна (Melehova Aleksandra Sergeevna), младший научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России

Войцехович Карина Олеговна (Voicsehovih Karina Olegovna), младший научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России

Лисицкий Дмитрий Сергеевич (Lisitskii Dmitrii Sergeevich), научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России

Association Studies, GWAS) позволило идентифицировать достоверную связь ряда полиморфизмов с развитием ответной реакции организма при употреблении этанола. Среди проводимых исследований большая часть посвящена поиску генетических маркеров предрасположенности к алкоголизму. Так в исследовании Howard J. Edenberg была показана достоверная ассоциация для 31 SNP (из 48-ми исследованных однонуклеотидных замен гена *Gabra2*) с развитием алкогольной зависимости [10]. Наряду с этим, в последнее время интерес ученых сосредоточен на поиске связи не только генетических маркеров предрасположенности к заболеванию, но и связанных с тяжестью течения и/или исходом болезни. В одной из таких работ была обнаружена ассоциация полиморфизмов генов цитохрома P-450E1 (*CYP2E1* и *CYP1A1*) и фактора некроза опухолей (*TNF*) со степенью тяжести алкогольного поражения печени. Проведенный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов цитохрома P-450 показал, что риск развития алкогольной болезни печени ассоциирован с генотипами C1C2 гена *CYP2E1* и Ile/Val гена *CYP1A1*, а степень тяжести алкогольного поражения печени – с генотипом C1C2 гена *CYP2E1* [11].

Несмотря на достаточное число публикаций, посвященных ассоциации генетических маркеров с развитием различных эффектов действия этанола на организм, на сегодняшний день в литературе представлено незначительное количество информации о связи полиморфизмов генов ГАМК-ергической системы со степенью угнетения функций ЦНС.

Учитывая вклад  $\alpha 2$ -субъединицы ионотропного ГАМК-А рецептора на развитие широкого спектра депримирующих эффектов при интоксикации этанолом, возможно использование гена *Gabra2* в качестве гена-кандидата, изменение структуры и функции которого может вносить вклад в развитие состояний, сопровождающихся угнетением функций ЦНС. Таким образом, целью данной работы являлось установление ассоциации вариантов гена *Gabra2* со степенью отравления белых беспородных крыс при острой интоксикации этанолом.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах массой 180–240 г, содержащихся в условиях вивария (питомник РАМН «Рапполово», Ленинградская область). Длительность акклиматизационного периода для животных составляла 14 дней. Животные содержались в соответствии с требованиями GLP. За 12 ч до начала эксперимента животных не кормили. Для моделирования различной степени угнетения функций нервной системы (оглушение-сопор-кома) 33 % раствор этанола вводили животным внутрибрю-

шинно в дозе 0,8ЛД<sub>50</sub> (5,1 г/кг). Наблюдение за крысами осуществляли в течение 8 часов после введения этанола.

Для оценки состояния экспериментальных крыс при остром отравлении этанолом использовали алгоритм, разработанный в работе Башарина В.А. [12].

Методика проведения генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов гена *Gabra2* описана в исследовании, проведенном нами ранее [13].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0. Ассоциацию между степенью угнетения функционирования ЦНС и генотипом определяли с помощью критерия  $\chi^2$  – критерия Пирсона (при условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса, либо двусторонний точный критерий Фишера), сравнивая распределение генотипов по каждому полиморфизму между группами. Относительный риск развития степени угнетения ЦНС по конкретному генотипу вычисляли как «отношение шансов» (OR-odds ratio). Значения отношения шансов с 95 % доверительным интервалом рассчитывали используя он-лайн программу «Калькулятор для расчета отношения шансов» [14]. Значение OR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR > 1 – как положительную ассоциацию (повышенный риск развития степени угнетения ЦНС), OR < 1 – как отрицательную ассоциацию (пониженный риск развития степени угнетения ЦНС).

**Результаты и обсуждение.** В ходе настоящего исследования изучалась ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs105733011, rs8168342, rs198286814, rs198837638 гена *Gabra2* со степенью угнетения ЦНС животных после острой интоксикации этанолом. Результаты генотипирования по исследуемым локусам представлены в таблице 1.

Для оценки ассоциаций исследуемых полиморфизмов со степенью угнетения ЦНС после введения этанола животные были разделены на две группы. Крысы, состояние которых через 8 часов после острого воздействия этанолом оценивалось как «физиологическая норма» и «оглушение», вошли в группу «легкая степень интоксикации». Животные, находящиеся в состоянии «сопор», «поверхностная кома», «глубокая кома», «терминальная кома», «летальный исход», были объединены в группу «тяжелая степень интоксикации». Объединение животных на основании состояния (общий признак) в одну группу использовалось для оценки статистической значимости результатов при небольшой выборке.

При сравнительном анализе распределения генотипов для полиморфизма гена *Gabra2* (rs105733011), выявлено, что частота встречаемо-

Таблица 1

Распределение частот генотипов *Gabra2* у крыс после острой интоксикации этанолом

№	Наименование полиморфизма	Генотип	Абсолютные частоты генотипов						
			Экспертная оценка, баллов*						
			1	2	3	4	5	6	7
1	rs105733011 (n=98) <sup>#</sup>	CC	30	38	7	1	0	0	4
		CT	7	4	4	1	0	0	2
		TT	0	0	0	0	0	0	0
2	rs8168342 (n=86)	GG	29	31	8	1	0	0	3
		AG	6	4	2	0	0	0	2
		AA	0	0	0	0	0	0	0
3	rs198286814 (n=100)	AA	31	39	8	1	0	0	4
		AG	7	4	3	1	0	0	2
		GG	0	0	0	0	0	0	0
4	rs198837638 (n=99)	GG	32	40	8	2	0	0	3
		AG	6	3	3	0	0	0	2
		AA	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: \* экспертная оценка в баллах: 1 – физиологическая норма, 2 – оглушение, 3 – сопор, 4 – поверхностная кома, 5 – глубокая кома, 6 – терминальная кома, 7 – летальный исход; <sup>#</sup>n – количество животных (вариабельность параметра обусловлена особенностями метода генотипирования)

Таблица 2

Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфизмов гена *Gabra2* у животных после острой интоксикации этанолом

	Наименование полиморфизма	Генотип	Абсолютные частоты генотипов (относительные частоты генотипов, %)		p	$\chi^2$
			«легкая степень интоксикации»	«тяжелая степень интоксикации»		
1	rs105733011 (n=98)	CC	68 (86,0)	12 (63,0)	0,042	5,36
		CT	11 (14,0)	7 (37,0)		
2	rs8168342 (n=86)	GG	60 (85,0)	12 (75,0)	0,284	1,10
		AG	10 (15,0)	4 (25,0)		
3	rs198286814 (n=100)	AA	70 (86,0)	13 (68,0)	0,086	3,53
		AG	11 (14,0)	6 (32,0)		
4	rs198837638 (n=99)	GG	72 (79,0)	13 (72,0)	0,125	3,37
		AG	9 (21,0)	5 (28,0)		

Примечание: p – уровень значимости, n – количество животных

сти генотипа СТ была значимо выше ( $p < 0,05$ ) среди животных группы «тяжелая степень интоксикации» – 37,0 %, чем в группе «легкая степень интоксикации» – 14 % (табл. 2).

По результатам расчета показателя отношения шансов (OR = 3,62) можно предположить, что носительство аллеля Т в гетерозиготном состоянии в 3,5 раза увеличивает риск развития тяжелых неврологических состояний («сопор», «поверхностная кома», «глубокая кома», «терминальная кома») при острой интоксикации этанолом.

Среди полиморфизмов rs8168342, rs198286814, rs198837638, локализованных в 3' – UTR области гена *Gabra2*, установлена тенденция к наиболее частой встречаемости генотипа AG (rs198286814) в группе животных с «тяжелой степенью интоксикации», что может свидетельствовать о существовании связи между полиморфизмом гена кодирующего 2-субъединицу ионотропного ГАМК-А рецептора и реакцией ЦНС на острую интоксикацию этанолом. Результаты, приближающиеся к уровню значимости, указывают на необходимость увеличения объема выборки в последующих исследованиях.

Таким образом, среди исследуемых однонуклеотидных точечных замен статистически значимые результаты были выявлены для полиморфизма rs105733011, локализованного в кодирующей части (экзоне) нуклеотидной последовательности гена *Gabra2*.

Полученные данные согласуются с данными литературы о том, что данный полиморфизм, являясь синонимичной заменой, может влиять на сплайсинг и стабильность мРНК, что впоследствии приводит к изменению фенотипа [15].

**Закключение.** В ходе настоящего исследования было изучено распределение частот генотипов полиморфизмов rs105733011, rs8168342, rs198286814, rs198837638 гена *Gabra2* у белых беспородных крыс через 8 часов после острой интоксикации этанолом. В результате проведенного анализа была установлена статистически значимая ассоциация ( $p < 0,05$ ) полиморфизма rs105733011 со степенью угнетения ЦНС животных после алкогольной интоксикации. Для полиморфизма rs198286814 установлена тенденция к наиболее частой встречаемости генотипа AG в группе животных с «тяжелой степенью интоксикации». Значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов GG/AG у исследуемых групп для полиморфных локусов rs8168342 и rs198837638 не выявлено.

Таким образом, полиморфизм rs105733011 гена *Gabra2* может являться одним из генетических маркеров, позволяющих прогнозировать тяжесть депримирующего действия этанола при острой алкогольной интоксикации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Иванов М.Б., Степанов С.В., Скоморохова Е.В. Изучение нейротрофических маркеров при острых тяжелых отравлениях этанолом. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78 (S): 31.
2. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А. Влияние полудозы дозы этанола на активность НА,К-АТФАЗЫ мозга крыс. В сборнике: Закономерности к тенденции развития науки в современном обществе. 2013. С. 43-47.
3. Кашуро В.А., Карпищенко А.И., Куценко С.А., Глушков С.И. Возможность использования определения показателей системы глутатиона в лабораторной диагностике осложнений курсового лечения циклофосфаном. Клиническая лабораторная диагностика. 2002; 10:43.
4. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Кашуро В.А., Лапина Н.В. и др. Генетические

- особенности, определяющие различие эффектов воздействия этанола на организм. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2013; 14 (4): 993 – 1007.
5. Li D, Sulovari A, Cheng C, Zhao H, Kranzler H.R, Gelernter J. Association of gamma-aminobutyric acid A receptor  $\alpha 2$  gene (GABRA2) with alcohol use disorder. Neuropsychopharmacology. 2014; 39(4): 907 – 18.
6. Wei Q, Ye Y, Chen F, Li J, Wu H, Fu Y et al. Polymorphism study of nine SNPs associated with subjective response to alcohol in Chinese Han, Hui, Tibetan, Mongolian and Uygur populations. Forensic Sci Res. 2018; 3(2):124 – 129.
7. Roh S, Matsushita S, Hara S, Maesato H, Matsui T, Suzuki G. et al. Role of GABRA2 in moderating subjective responses to alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2011; 35(3):400 – 7.
8. Lindemeyer A.K, Shen Y, Yazdani F,

- Shao X.M, Spigelman I, Davies D.L, et al.  $\alpha 2$  subunit-containing GABAA receptor subtypes are upregulated and contribute to alcohol-induced functional plasticity in the rat hippocampus. Mol Pharmacol. 2017; 92(2):101 – 112.
9. NCBI/dbSNP (2019). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=Gabra2> (accessed 28 February 2019).
11. Edenberg H.J, Dick D.M, Xuei X, Tian H, Almasy L, Bauer L.O. et al. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. Am J Hum Genet. 2004; 74(4):705 – 14.
12. Шангареева З.А. Полиморфизм ДНК-локусов генов-кандидатов алкогольной болезни печени: Дис. ... канд биол наук. М.; 2005.
13. Башарин В.А. Нейропептиды и

- субстраты энергетического обмена в терапии тяжелых отравлений депримирующими веществами: Дис. ... докт. мед. наук. С-П.; 2011.
14. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б., Кашуро В.А., Лапина Н.В. и др. Влияние экспрессии и полиморфизма генов, кодирующих гамк-рецепторы, на тяжесть депримирующего действия этанола у крыс. Токсикологический вестник. 2014; №6. С. 22– 27.
15. «Калькулятор для расчета отношения шансов». Available at: <http://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html> (accessed 12 February 2019).
16. Duan J, Wainwright M.S, Comeron J.M, Saitou N, Sanders A.R, Gelernter J, et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. Hum. Mol. Genet. 2003; 12:205–216.

## REFERENCES:

1. Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G., Ivanov M.B., Stepanov S.V., Scomorokhova E.B. The study of neurotrophic markers in acute severe ethanol poisoning. Experimental and clinical pharmacology. 2015; 78 (S): 31 (in Russian).
2. Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A. The effect of a semi-lethal dose of ethanol on the activity of NA, K-ATFASY rat brain. In the collection: Patterns to the development trend of science in modern society. 2013.

- С. 43-47 (in Russian).
3. Kashuro V.A., Karpichenko A.I., Kutsenko S.A., Glushkov S.I. The possibility of using the definition of indicators of the glutathione system in the laboratory diagnosis of complications of a course of treatment with cyclophosphane. Clinical laboratory diagnosis. 2002; 10:43 (in Russian).
4. Osechkina N.S., Nazarov G.V., Bonitenko E.Ju., Ivanov M.B., Kashuro V.A., Lapina

- N.V. et al. The genetic factors, which define the different action's effects of ethanol for an organism. Medline.ru. 2013; 14 (4): 993 – 1007 (in Russian).
5. Li D, Sulovari A, Cheng C, Zhao H, Kranzler H.R, Gelernter J. Association of gamma-aminobutyric acid A receptor  $\alpha 2$  gene (GABRA2) with alcohol use disorder. Neuropsychopharmacology. 2014; 39(4): 907 – 18.
6. Wei Q, Ye Y, Chen F, Li J, Wu H, Fu Y et

- al. Polymorphism study of nine SNPs associated with subjective response to alcohol in Chinese Han, Hui, Tibetan, Mongolian and Uygur populations. Forensic Sci Res. 2018; 3(2):124 – 129.
7. Roh S, Matsushita S, Hara S, Maesato H, Matsui T, Suzuki G. et al. Role of GABRA2 in moderating subjective responses to alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2011; 35(3):400 – 7.
8. Lindemeyer A.K, Shen Y, Yazdani F,

- Shao X.M., Spigelman I., Davies D.L., et al.  $\alpha$ 2 subunit-containing GABAA receptor subtypes are upregulated and contribute to alcohol-induced functional plasticity in the rat hippocampus. *Mol Pharmacol.* 2017; 92(2):101 – 112.
9. NCBI/dbSNP (2019). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=Gabra2> (accessed 28 February 2019).
11. Edenberg H.J., Dick D.M., Xuei X., Tian H., Almasy L., Bauer L.O. et al. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(4):705 – 14.
12. Shangareeva Z.A. Polymorphism of DNA loci of candidate genes for alcoholic liver disease: Dis. ... candidate of biological sciences. M. 2005 (in Russian).
13. Basharin V.A. Neuropeptides and substrates of energy metabolism in the treatment of severe poisoning by depriving substances: Dis. ... Dr. med. sciences. S.P. ; 2011 (in Russian).
14. Osechkina N.S., Nazarov G.V., Bonitenko E.Ju., Ivanov M.B., Kashuro V.A., Lapina N.V. et al. The expression's influence and polymorphism of genes, which encode gaba-receptors, on left ethanol influence in laboratory rats. *Toxicological Review.* 2014; №6. C. 22– 27 (in Russian).
15. «Calculatr for odds ratio». Available at: <http://medstatistic.ru/calculators/cal-codds.html> (accessed 12 February 2019).
16. Duan J., Wainwright M.S., Cameron J.M., Saitou N., Sanders A.R., Gelernter J., et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12:205–216.

*N.S. Osechkina<sup>1</sup>, G.V. Nazarov<sup>1</sup>, M.B. Ivanov<sup>2</sup>, E.G. Batotsyrenova<sup>2</sup>, V.A. Kashuro<sup>2</sup>, N.V. Lapina<sup>2</sup>, O.V. Varlamova<sup>1</sup>, I.S. Kravtsov<sup>1</sup>, A.V. Babkin<sup>2</sup>, A.S. Kraeva<sup>1</sup>, A.S. Melekhova<sup>2</sup>, K.O. Voitsekhovich<sup>2</sup>, D.S. Lisitskii<sup>2</sup>*

### EFFECT OF POLYMORPHISM OF THE GABRA2 GENE ON THE DEGREE OF RAT POISONING IN ACUTE ETHANOL INTOXICATION

<sup>1</sup>Scientific Center «Signal», 107014, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Toxicology, Federal Medical Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

Four polymorphic GABRA2 gene variations: rs105733011, rs8168342, rs198286814, rs198837638 that can influence the formation of different biological effects of the organism when exposed to ethanol have been investigated. For rs105733011 polymorphism the frequency of occurrence of the CT genotype was found to be significantly higher ( $p < 0,05$ ) among animals with «severe intoxication» – 37,0% than with «mild intoxication» – 14,0%. For rs198286814 polymorphism the tendency to the most frequent occurrence of the AG genotype in the group of animals with «severe intoxication» was established. Significant differences in the distribution of occurrence frequencies of the GG/AG genotypes in the studied groups for polymorphic loci rs8168342 and rs198837638 were not revealed. It was concluded that the rs105733011 polymorphism can be one of the genetic markers allowing to predict the degree of inhibitory action of ethanol in acute alcohol intoxication.

**Keywords:** *intoxication, GABRA2 gene, genetic polymorphism, ethanol.*

Материал поступил в редакцию 23.04.2019 г.

