

УДК 616.89-008.441.13-054:612.015.1

СОСТОЯНИЕ ЭНДОГЕННОЙ СИСТЕМЫ ЭТАНОЛ / АЦЕТАЛЬДЕГИД И ЕЕ РОЛЬ В УСТОЙЧИВОСТИ К АЛКОГОЛИЗАЦИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ НАРОДОВ СЕВЕРА

© 2015 г. О. Н. Колосова, Б. М. Кершенгольц

Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, г. Якутск

Представлены результаты обсервационного исследования состояния эндогенной системы этанол/ацетальдегид в организме коренных жителей Севера (мужчины-якуты в возрасте от 18 до 40 лет); выявлена ее роль в устойчивости к алкоголизации. В зимний и летний периоды определены концентрации эндогенных этанола (ЭЭ) и ацетальдегида (ЭА) в крови, активность печеночной алкогольдегидрогеназы в реакциях окисления этанола (АДГ_I), восстановление ацетальдегида (АДГ_{II}) и альдегиддегидрогеназы (АльДГ), концентрация АДГ печени, каталитические константы ферментов и сродство к субстратам. Проведенное исследование основано на простой случайной выборке. Установлено, что изменения этанолметаболизирующей дегидрогеназной ферментативной системы (повышение концентрации АДГ, активация АДГ_{II}) в организме мужчин-якутов, приводящие к статистически значимому повышению концентрации ЭЭ в крови, особенно в летний период, и всесезонному повышению уровня ЭА, носят экоадаптивный, антистрессовый характер. Эти же фенотипические изменения ферментов, метаболизирующих ЭЭ и ЭА, становятся причиной снижения толерантности организма при экзогенном введении этанола, и, вероятно, именно они оказывают влияние на ускорение формирования алкоголизма в популяциях коренных северных этносов.

Ключевые слова: эндогенные этанол и ацетальдегид, алкоголизм, этногенетические особенности, адаптация в условиях Севера, стресс

CONDITION OF ENDOGENOUS ETHANOL / ACETALDEHYDE SYSTEM AND ITS ROLE IN RESISTANCE TO ALCOHOLIZATION IN POPULATIONS OF NORTHERN PEOPLES

O. N. Kolosova, B. M. Kershengolts

Institute of Biological Problems of Cryolithozone YSC SB RAS, Yakutsk, Russia

There have been given results of a study of state of an endogenous ethanol, acetaldehyde system and metabolizing enzymes in the aboriginals of the North-East of Eurasia in different seasons of the year (winter, summer) depending on psychoemotional stress and adaptation state. It has been shown that the reason of decreased endogenous ethanol content in human blood in winter was synthesis of alcohol dehydrogenase isoforms with lower affinity to substrata and its lower concentration. Higher content of studied metabolites in human blood in the conditions of the North in comparison with Central Russia, especially during the summer period has been revealed. A decrease in concentration of endogenous ethanol in blood by 4-5 times has been detected in psychophysiological stressing. A phenetic-biochemical model of differentiation of human populations by groups of phenotypes in connection with occurrence of the active genes coding alcohol dehydrogenase (ADG₂) and aldehyde dehydrogenase (ALDG₁) isoforms has been proposed. The fenetiko-biochemical model of differentiation of human populations between groups of phenotypes in connection with occurrence of active genes coding has been proposed. Ethnogenetic features of the populations of the peoples of the North responsible for features of tolerance to alcohol and the tendency of decreasing immunity to alcohol in young generations have been revealed.

Keywords: endogenous ethanol and acetaldehyde, alcoholism, ethnogenetic features, adaptation in conditions of the North, stress.

Библиографическая ссылка:

Колосова О. Н., Кершенгольц Б. М. Состояние эндогенной системы этанол / ацетальдегид и ее роль в устойчивости к алкоголизации в популяциях народов Севера // Экология человека. 2015. № 6. С. 24–32.

Kolosova O. N., Kershengolts B. M. Condition of Endogenous Ethanol / Acetaldehyde System and Its Role in Resistance to Alcoholization in Populations of Northern Peoples. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 6, pp. 24-32.

Успешность адаптации человека к экстремальным климатогеографическим и гелиогеофизическим факторам Севера определяется генофенотипическими особенностями организма, которые появляются в зависимости от внешних воздействий, закрепляются в процессе эволюции и индивидуально проявляются в онтогенезе. К особенностям северного организма можно отнести «полярный метаболический тип», способствующий оптимальной адаптации к экстремальным факторам и предотвращению развития метаболически обусловленных заболеваний, а также «синдром полярного напряжения», определяющий быструю перестройку и мобилизацию психофизиологических

параметров [1, 11]. Вместе с тем длительное психоэмоциональное напряжение на фоне экстремальных природных условий, приводящее к истощению адаптивных ресурсов, может стать причиной возникновения психосоматических аддиктивных заболеваний, в частности алкоголизма [7, 9, 13]. Алкоголизм — одна из основных причин снижения продолжительности жизни, высокого процента смертности трудоспособного населения (особенно мужчин), повышения рождаемости детей с умственной отсталостью и/или врожденными патологиями. Выявлено, что на Севере в районах с преобладанием коренного монголоидного и/или палеоазиатского населения, несмотря на меньшее

потребление алкоголя по сравнению с регионами, где преобладает европеоидное население, болезненность алкоголизмом выше [2, 7, 18].

Эндогенные этанол (ЭЭ) и ацетальдегид (ЭА) являются функционально важными эндогенными соединениями. Биологическая роль ЭЭ многообразна: участвует в поддержании жидкокристаллического состояния липидного слоя мембран; является регулятором перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клетки, проявляя свойства ловушки свободных радикалов и активируя синтез холестерина. Эндогенный этанол, входя в виде микродобавок в гидратно-липидную оболочку мембранных белков, вызывает их конформационные перестройки, приводящие к изменениям количественных характеристик их рецепторных и ферментативных функций. Таким образом, ЭЭ опосредованно участвует в функционировании регуляторных систем клетки и организма в целом [14–16]. Он также является высокоэнергетическим соединением и за счет энергии, выделяемой при его окислении, в митохондриях синтезируется наибольшее количество АТФ в расчете на один метиленовый остаток окисляемого субстрата: при окислении ЭЭ синтезируется 9,0 молекул АТФ; при окислении жирной (например, пальмитиновой) кислоты – 8,1; при окислении глюкозы – 6,3 молекулы АТФ. Окисление ЭЭ в обычных условиях может обеспечить до 10 % энергетических потребностей организма. При мышечной работе, неврозах, сахарном диабете, заболеваниях некоторых органов образование и потребление ЭЭ увеличивается [14, 15].

Одним из наиболее значимых стресс-факторов на Севере является холод. Адаптация высших организмов к воздействию низких температур происходит за счет оптимизации уровня основного обмена. В её основе лежат механизмы корректировки теплопродукции и теплоотдачи как на поведенческом, функциональном, клеточном, так и субклеточном уровнях, переход от белково-углеводного к белково-липидному типу обмена веществ. Зимой при значительном охлаждении воздуха поверхностный характер внешнего дыхания становится причиной функциональной гипоксии в организме, которая оказывает большое влияние на содержание ЭЭ [14, 15]. В условиях гипоксии для поддержания нормальной жизнедеятельности особое значение приобретают «древнейшие» дегидрогеназные ферментативные системы, позволяющие генерировать энергию при окислении простейших субстратов даже при недостатке кислорода. Одна из таких субстратно-ферментативных систем включает ЭЭ, ЭА и ферменты, их метаболизирующие: алкогольдегидрогеназу – АДГ и альдегиддегидрогеназу – АльДГ [15–16]. Известно, что в условиях Севера в организме холодадаптированных гетеротермных животных сопряженные метаболиты (ЭЭ и ЭА) образуют одну из систем регуляции интенсивности метаболизма [8].

Поскольку основной причиной нейро- и соматотоксического действия алкоголя, формирования

алкогольной зависимости являются метаболические эффекты ацетальдегида, устойчивость к алкоголю снижается по мере уменьшения способности организма окислять этанол без образования повышенных концентраций ацетальдегида [13, 14]. Эта способность организма зависит от соотношения активностей и изоферментных спектров АДГ и АльДГ. Популяционная же чувствительность к алкоголю является следствием фенотипических особенностей изоферментных спектров АДГ и АльДГ [2, 6, 7, 15–17]. Причем повышенная чувствительность к алкоголю коррелирует с наличием в фенотипе «атипичных» изоформ АДГ (АДГ_{II} – наиболее активных в реакциях окисления этанола) или/и с отсутствием АльДГ_I (наиболее активных в реакциях окисления ацетальдегида).

Цель настоящего исследования – выявление состояния эндогенной системы этанол/ацетальдегид в организме коренных жителей Севера (якутов) и изучение ее роли в устойчивости к алкоголизации.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи. 1. Изучить состояние системы ЭЭ и ЭА в организме мужчин якутов в различные сезоны года (концентрации ЭЭ и ЭА, активность АДГ и АльДГ, концентрация АДГ, каталитические константы и сродство к субстратам ферментов). 2. Определить содержание ЭЭ в крови в зависимости от состояния психоэмоционального напряжения человека и при различных неспецифических адаптивных реакциях организма (НАРО). 3. Выяснить роль экоадаптивных изменений ферментативной системы метаболизма ЭЭ и ЭА в популяциях коренных народов Севера в формировании устойчивости к экзогенному алкоголю.

Методы

Обсервационное экологическое исследование было проведено в период с 1983 по 2011 год на территории Северо-Восточного региона России. Поскольку целью исследования было изучение механизмов адаптации коренных жителей в экстремальных условиях Севера, основными критериями отбора участников исследования были: пол (мужчины), национальность (якуты), возраст (половозрелый период от 18 до 40 лет), принцип добровольности. Кинетические параметры и концентрацию АДГ определяли в биоптатах печени мужчин якутов, полученных в отделении хирургии Якутской республиканской больницы во время проведения экстренных операций в связи с травмами печени в период с 1983 по 1989 год, зимой ($n = 21$) и летом ($n = 21$). Забор крови для определения концентраций ЭЭ и ЭА и активности исследуемых ферментов ($n = 300$) осуществляли на базе клинико-диагностических лабораторий Якутской республиканской больницы (1983–1993) и поликлиники № 5 г. Якутска (2004–2011). Биохимические исследования были проведены на базе лаборатории экологической и медицинской биохимии Института биологических проблем криолитозоны СО РАН. При изучении обмена ЭЭ и ЭА были использованы методы:

1. Для кинетических исследований очистку ферментов из биоптатов печени проводили следующим образом. Замороженную печень отмывали от крови, многократно перфузируя её в охлажденном физиологическом растворе ($t = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$) до бледно-желтого цвета. Ткань печени гомогенизировали на холоде. Конечное разведение гомогената составляло 2 : 1 (2 мл 0,05 моль/л раствора глицина на 1 г гомогената). Для удаления не полностью разрушенных клеток и ядер гомогенат центрифугировали 30 мин при 7 000 g ($t = +2\text{ }^{\circ}\text{C}$). К надосадочной жидкости добавляли охлажденный этанол ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) до 20 % конечной концентрации. Смесь интенсивно встряхивали, затем проводили повторное центрифугирование. Супернатант пропускали через колонку с сефадексом G-100 ($1,5 \times 90\text{ см}$), уравновешенную 0,5 моль/л раствором глицина ($t = +2\text{ }^{\circ}\text{C}$). В отобранных фракциях определяли активность АДГ и АльДГ.

2. Активности АДГ в реакции окисления этанола (АДГ₁) и АльДГ в реакции окисления ацетальдегида определяли по начальной скорости образования НАДН при дегидрогеназном окислении этанола или ацетальдегида, регистрируемой по увеличению оптической плотности при длине волны 340 нм на двухлучевом регистрирующем спектрофотометре Shimadzu (Япония). При определении активности АДГ в типичном эксперименте реакционная смесь состояла из 2,7 мл 0,1 моль/л глицин-щелочного буферного раствора pH 10,0; 0,1 мл 0,4 моль/л раствора этанола; 0,1 мл 36 ммоль/л раствора НАД. Реакцию активировали введением 0,1 мл экстракта печени. Определение активности проводили по методу начальных скоростей. Это позволяет проводить реакцию в присутствии АльДГ. Проведение фоновой реакции в стандартных условиях, но в отсутствие этанола позволяло вычесть суммарную активность НАД-зависимых дегидрогеназ, содержащихся в экстракте печени. Кроме того, создание в реакционной смеси насыщенных концентраций НАД и этанола позволило измерить максимальную скорость АДГ-зависимой реакции. Описанные вариации условий определения активности АДГ позволяют утверждать, что мы определяли истинную активность АДГ. Активность АДГ выражали в мкмоль НАДН/мин на 1 г печени.

3. Активность АльДГ определяли в тех же условиях, что и АДГ, вводя в реакционную смесь вместо этанола 0,1 мл 0,5 моль/л раствора ацетальдегида. В присутствии 16,7 ммоль/л раствора ацетальдегида фоновая реакция ингибируется, однако ацетальдегид в такой концентрации способен неэнзимологическим путем восстанавливать НАД при pH выше 9,0. Поэтому для нахождения истинной активности АльДГ вычитали активность неэнзиматической реакции, составляющей около 5–7 % активности АльДГ. Неэнзиматическую реакцию определяли, вводя в кювету только буферный раствор, НАД и ацетальдегид. pH 10,0 было выбрано для определения активности АДГ и АльДГ еще и потому, что в этих условиях отношение активности АльДГ/АДГ близко к отношению

активностей при pH 7,4, а абсолютные активности в 7–8 раз выше [5].

4. Активность АДГ в реакции восстановления ацетальдегида (АДГ_{II}) определяли по начальной стационарной скорости окисления НАДН. В типичном эксперименте к 2,2 мл 0,1 моль/л натрий-фосфатного буфера pH 7,4 добавляли 0,1 мл 0,5 моль/л ацетальдегида, 0,1 мл 11,3 ммоль/л НАДН. Реакцию инициировали введением 0,1 мл экстракта печени, содержащего АДГ.

5. Для получения кинетических параметров (констант Михаэлиса АДГ и АльДГ по НАД, этанолу, НАДН и ацетальдегиду) измеряли зависимость начальной скорости от концентрации одного из субстратов (коферментов) при насыщающих концентрациях кофермента (субстрата), при различных pH среды и в области низких положительных температур.

6. Дифференцировку изоформ АльДГ печени на 2 группы проводили кинетическим методом [6].

7. Гетерогенность АДГ печени изучали путем электрофоретического разделения в крахмальном геле. Денситометрическое измерение блоков геля проводили на денситометре-интеграторе фирмы ЛКБ, Швеция.

8. Для определения концентрации АДГ в печени был использован метод титрования активных центров АДГ гидроксимеркурибензоатом (НМВ), основанный на высоком сродстве ртутисодержащих ингибиторов к SH-группам активного центра фермента [10].

9. Концентрацию ЭЭ в крови определяли методом газожидкостной хроматографии на серийном ГЖХ «Цвет-110» с плазменно-ионизационным детектором на стальной колонке (0,2–0,25 мм) длиной 2 м. Носители: Porapak Q 15 % полиэтиленгликоль на хроматоне NaW-DMCS. Пробы для анализов на ГЖХ готовили по модифицированному методу парофазного концентрирования примесей. Эта оригинальная высокочувствительная методика определения ЭЭ в крови, основанная на герметизации и одновременном изолировании и концентрировании этанола и пропанола из крови, позволила увеличить чувствительность метода ГЖХ по сравнению с другими методами в 100 раз. Пробы крови по 0,2 мл вводили во флаконы объемом 15 мл, содержащие 0,1 мл 0,2 % раствора цитрата Na и 0,2 мл 0,0026 % раствора изопропилового спирта (внутренний стандарт для количественного определения этанола).

10. Для определения концентрации ЭА его предварительно отгоняли из крови методом парофазного концентрирования при $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 60 мин, далее использовали энзимологический метод с применением препарата АДГ, выделенного и очищенного из зерен пшеницы ($V_{\text{макс}}$ восстановления ацетальдегида 2,3 мкмоль/мин·г, $K_{\text{М ацетальдегид}} = 1,5\text{ ммоль/л}$). Раствор АДГ готовили растворением 20 мг лиофилизированного препарата в 1 мл бидистиллированной воды. Используя стандартные растворы ацетальдегида, строили калибровочную кривую зависимости АДГ от концентрации ацетальдегида в диапазоне от 1,0 до 50 мкмоль/л. Затем определяли активность АДГ

в присутствии отгона, содержащего ацетальдегид из крови при pH 7,4. По калибровочной кривой находили концентрацию ЭА в крови.

11. Определение НАРО ($n = 400$) осуществляли по общепринятой методике [3], выделяя 5 основных фаз: 1. Стресс. 2. Неустойчивая тренировка. 3. Устойчивая тренировка. 4. Неустойчивая активация. 5. Устойчивая активация.

12. Психофизиологическое тестирование ($n = 450$) проводили на АПК «Психофизиолог-Н» (Медиком МТД, Таганрог). Для оценки тревожности использовался опросник ситуативной и личностной тревожности Спилбергера. Уровень психоэмоциональной устойчивости диагностировался с помощью теста Г. Айзенка (EPI, форма А).

13. В 1984, 1995 и 2005 годах был проведен анализ статистических материалов по зависимости потребления алкоголя (л.абс.алкоголя/чел в год) и болезненности алкоголизмом (на 1 000 человек) в корреляции с этническим составом населения улусов, районов, городов Якутии. Поскольку экспериментальная методика анализа изоферментных спектров энзимов АДГ и АльДГ биоптатов печени не позволяла обследовать большие выборки, ещё в 1985 году мы совместно с коллегами с кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова разработали высокочувствительную методику анализа изоферментных спектров нанокolicеств АДГ и АльДГ, содержащихся в луковицах волос, методом изоэлектрофокусирования [7]. Это позволило провести масштабные популяционные исследования в разных не только этнических, но и возрастных группах населения Якутии, причём каждая из выборок составила 300–500 человек.

Проведенное исследование основано на простой случайной выборке. Мы брали нормально распределенную совокупность, находили параметры распределения (среднее μ и стандартное отклонение σ), вычисляли выборочные оценки этих параметров (X и S) и использовали для оценки значимости различий в группах в зависимости от сезона года [4]. Были рассчитаны следующие характеристики выборки: выборочное среднее значение (M), выборочное стандартное отклонение (SD). Проводя оценку статистической значимости сезонных различий величин исследуемых параметров, мы выдвинули нулевую гипотезу о том, что сезонные факторы не оказывают никакого влияния на исследуемые величины и полученные различия случайны. В связи с этим определяли вероятность справедливости нулевой ошибки (P). Статистически значимым считался результат при P меньше 0,05. Для проверки гипотезы о наличии различий средних в двух группах (зима, лето) был использован двухсторонний вариант критерия Стьюдента (t). Вычислив t , сравнивали его с критическим значением t_{α} для заданного уровня значимости α . С целью оценки значимости различий определяли доверительный интервал для разности средних [4]. При статистической обработке полученных результатов основывались на

общепринятом правиле: если $100(1-\alpha)$ -процентный доверительный интервал разности средних не содержит нуля, то различия статистически значимы ($P < \alpha$). С целью определения степени корреляции между уровнем ЭА в крови, шкалой НАРО и психоэмоциональным стрессированием был использован непараметрический критерий — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для обработки результатов исследования использовались таблицы и формулы для расчета из [4], пакет статистической обработки экспериментальных данных на MS Excel и статистическая программа StatSoft STATISTICA Automated Neural Networks 10 for Windows Ru.

Исследование проводилось в полном соответствии с этическими рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (1993).

Результаты

Проведено изучение состояния эндогенной системы этанол/ацетальдегид у мужчин якутов, проживающих на Северо-Востоке России, в хронобиологическом аспекте (зима, лето). Полученные результаты по выявлению концентрации ЭА и ЭА свидетельствуют о сезонной динамике содержания данных метаболитов в крови коренных жителей Севера. Как видно из данных табл. 1, в зимний период концентрация ЭА в крови составляет 0,15 мМ, а летом повышается до 0,25 ммоль/л. Стандартные отклонения составляли одинаковую величину (0,05 ммоль/л). В каждой группе было по 21 человеку. Находим объединенную оценку дисперсии S^2 , которая равняется 0,00125. Следовательно, критерий Стьюдента (t) составляет 9,17. Число степеней свободы $v = 2(21 - 1) = 40$. По таблице находим критическое значение $t_{0,001}$, равное 3,551 [4]. Поскольку полученное нами значение двухстороннего критерия Стьюдента (t) при $\alpha = 0,001$ намного больше t_{α} , следовательно, сезонные различия уровня ЭА в крови мужчин якутов статистически значимы ($P < 0,001$). Статистически значимых сезонных различий концентрации ЭА не наблюдается ($t = 0,33$).

Сезонная динамика концентрации ЭА в крови обусловлена значимым повышением активности АДГ_{II} в реакции восстановления ацетальдегида до этанола в летний период. Находим $S^2 = 0,0125$. Двухсторонний критерий Стьюдента составляет 11,39, что намного превышает величину табличного значения $t_{0,001}$ (3,551) [4]. Это свидетельствует о значимости сезонных различий активности АДГ_{II}. Чтобы определить величину сезонного эффекта различий, находим доверительный интервал для среднего сезонного изменения активности АДГ_{II} печени, который располагается в диапазоне 0,24–0,47 мкмоль/мин \times г, следовательно, $P < 0,001$. Причиной зимнего уменьшения содержания ЭА в крови человека является сезонное изменение сродства ферментов к субстратам и понижение концентрации АДГ печени. Концентрация АДГ зимой составляет

Таблица 1
Концентрация эндогенных этанола и ацетальдегида и характеристика ферментов, их метаболизирующих, в организме человека на Севере в различные сезоны года

Параметр	Сезон года	
	Зима (n = 21)	Лето (n = 21)
Активность АДГ ⁽¹⁾ печени, мкмоль/мин × г (M±SD)	0,38 ± 0,03	0,48 ± 0,04
Активность АДГ ⁽²⁾ печени, мкмоль/мин × г* (M±SD)	1,20 ± 0,09	1,56 ± 0,13
Концентрация АДГ печени, нмоль/г* (M±SD)	9,50 ± 0,90	11,60 ± 1,20
K ₁ ⁽²⁾ АДГ, мин ⁻¹ (M±SD)	40,0 ± 4,0	41,0 ± 4,0
K ₂ ⁽³⁾ АДГ, мин ^{-2**} (M±SD)	126,0 ± 12,0	134,0 ± 14,0
Kм АДГ по этанолу ⁽⁴⁾ , ммоль/л** (M±SD)	0,70 ± 0,08	0,60 ± 0,06
Kм АДГ по ацетальдегиду ⁽⁵⁾ , ммоль/л** (M±SD)	0,90 ± 0,09	0,80 ± 0,08
Активность АльДГ ⁽⁶⁾ печени, мкмоль/мин × г (M±SD) в том числе доля, %:		
АльДГ ₁	40,0 ± 5,0	46,0 ± 5,0
АльДГ ₂	60,0 ± 5,0	54 ± 5,0
Kм АльДГ ₁ ⁽⁷⁾ , ммоль/л** (M±SD)	3,0 ± 0,3	3,6 ± 0,2
Kм АльДГ ₂ ⁽⁸⁾ , ммоль/л** (M±SD)	140,0 ± 12,0	120,0 ± 15,0
[эндогенный этанол] крови, ммоль/л* (M±SD)	0,15 ± 0,05	0,25 ± 0,05
[эндогенный ацетальдегид] крови, ммоль/л (M±SD)	0,90 ± 0,13	1,00 ± 0,13

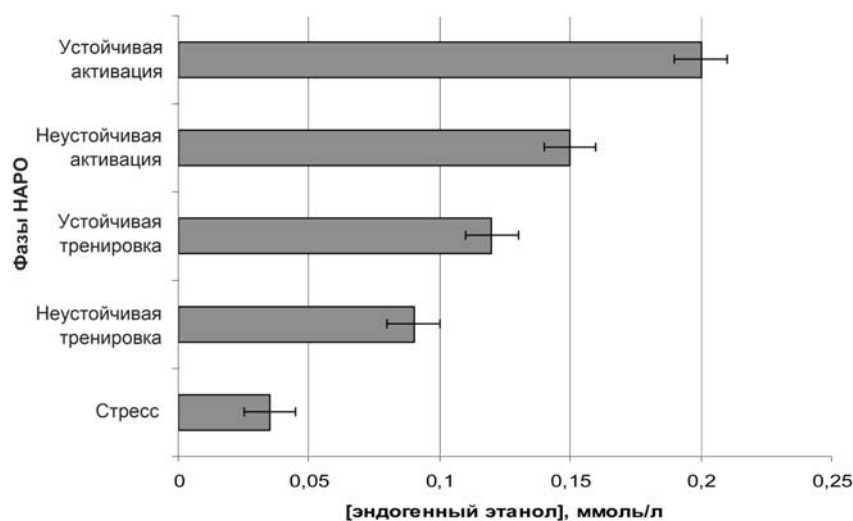
Примечание. Значимость различий: * — при $p < 0,001$; ** — при $p < 0,05$; ⁽¹⁾ алкогольдегидрогеназа; ⁽²⁾ каталитическая константа АДГ в реакции окисления этанола; ⁽³⁾ каталитическая константа АДГ в реакции восстановления ацетальдегида; ⁽⁴⁾ константа Михаэлиса АДГ по этанолу; ⁽⁵⁾ константа Михаэлиса АДГ по ацетальдегиду; ⁽⁶⁾ альдегиддегидрогеназа; ⁽⁷⁾ константа Михаэлиса АльДГ₁ по ацетальдегиду; ⁽⁸⁾ константа Михаэлиса АльДГ₂ по ацетальдегиду.

11,6 нмоль/г, летом снижается на 2,1 нмоль/г. Стандартные отклонения составляли 1,2 и 0,9 нмоль/г соответственно. В каждой группе было по 21 человеку. Вычисляем объединенную оценку дисперсии $S^2 = 1,125$. Величина двухстороннего критерия Стьюдента

$t = 6,422$, что больше $t_{0,001}(3,551)$. Доверительный интервал для среднего сезонного изменения концентрации АДГ находится в пределах от 1,89 до 2,31 нмоль/г. Следовательно, зимой статистически значимо снижается концентрация фермента ($P < 0,001$).

Известно, что при воздействии на организм человека стресс-факторов происходит перестройка многих физиологических систем, что влечет за собой активацию обменных процессов. В этих условиях, вероятно, ЭЭ начинает использоваться организмом в качестве наиболее легко и быстро метаболизируемого энергетического субстрата, его концентрация в крови снижается и появляется потребность в восполнении за счет экзогенного потребления. Для подтверждения данной гипотезы было изучено содержание ЭЭ в крови в различных фазах НАРО. Обнаружена корреляционная зависимость между исследуемыми параметрами. Для оценки тесноты связи между фазами НАРО и концентрацией ЭЭ был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена. Полученное значение коэффициента корреляции ($r_s = 0,762$, $p < 0,01$) свидетельствует о сильной положительной связи между исследуемыми параметрами. В состоянии «стресс» уровень ЭЭ в 4–5 раз ниже, чем в стадии устойчивой активации (рисунок). Психоэмоциональное напряжение в условиях Севера может стать одной из основных причин все возрастающего уровня психосоматических заболеваний, играть важную роль в развитии неврозов, артериальной гипертонии, алкоголизма, наркомании, суицидов и т. д.

Непараметрическое ранговое исследование с использованием коэффициента корреляции Спирмена между уровнем психоэмоционального стрессирования и концентрацией ЭЭ в крови позволило обнаружить тесную отрицательную связь между этими параметрами: длительное психоэмоциональное напряжение, обусловленное высоким уровнем личностной тревожности, приводит к снижению уровня ЭЭ в крови более чем в 5 раз ($r_s = -0,704$, $p \leq 0,01$).



Содержание эндогенного этанола (ммоль/л) в крови людей (n = 150), находящихся в различных стадиях неспецифических адаптивных реакций организма (НАРО) в зимний период

Обсуждение результатов

Концентрации ЭЭ и ЭА в крови человека в условиях Севера в целом на 30–40 % превышают величины аналогичных параметров в условиях центральной полосы России. В норме на территории европейской части России концентрации исследуемых метаболитов в организме человека составляют: ЭЭ — от 0,05 до 0,2 ммоль/л; ЭА — от 0,2 до 0,8 мкмоль/л независимо от сезона года. Причем если у человека и животных в условиях небольшой амплитуды сезонных температурных колебаний данные гомеостатические параметры являются достаточно стабильными [14], то в условиях Севера у людей наблюдается статистически значимая сезонная динамика концентрации ЭЭ в крови: летом в 1,7 раза выше, чем зимой. Более высокое содержание ЭЭ в крови мужчин якутов летом и всесезонное повышенное содержание ЭА свидетельствуют об увеличении значимости данных метаболитов в экстремальных климатогеографических условиях.

Сопряженные метаболиты — эндогенные этанол и ацетальдегид — образуют одну из антистрессорных систем организма коренных жителей северных регионов, в организме которых эволюционно выработаны механизмы адаптации к воздействию специфических климатогеографических, гелиогеофизических факторов. Поскольку адаптивной особенностью северных организмов является белково-липидный метаболический профиль, то, вероятно, в моменты быстрой, срочной и кратковременной мобилизации функций этанолзависимая регуляция приводит к активации биоэнергетических реакций: ЭЭ, во-первых, может использоваться в роли энергетического субстрата, особенно в летний период, когда отмечается активизация функционирования организма; во-вторых, являясь необходимым компонентом рецепторов метаболитов и гормонов, контролирует ярко выраженную сезонную динамику межклеточных взаимодействий и процессов клеточного деления. Альдегидзависимая регуляция приводит к снижению уровня основного обмена в адаптированном к северным условиям организме: повышенный уровень ЭА указывает, во-первых, на более экономное расходование энергии восстановительного потенциала НАДН, т. к. ацетальдегид ингибирует транспорт электронов от НАДН на флавопротеид в цепи терминального митохондриального окисления, во-вторых, на более активный синтез эндогенных морфиноподобных веществ в мозгу, что является биохимической основой ответной защитной психоэмоциональной реакции на действие стресс-факторов [15].

В самой системе регуляция соотношения концентраций ЭЭ и ЭА осуществляется сезонной динамикой активностей ферментов, их метаболизирующих. Фенотипические особенности изоферментных спектров АДГ и АльДГ в организме коренных жителей Севера определяют повышенное содержание данных метаболитов в крови, особенно ЭЭ в летний период. В свою очередь, те же энзимологические особенности (изоферментные спектры АДГ и АльДГ) влияют на толерантность организма к алкоголю. Нарушение

стабильности системы ЭЭ / ЭА затрудняет восстановление нормальной жизнедеятельности организма, поскольку исследуемые метаболиты являются частью антистрессовой системы организма. В фазе НАРО

Таблица 2
Распространённость атипичных форм АДГ, АльДГ₁
и популяционная устойчивость к алкоголю
(рассчитано по данным [2, 15–17])

Популяция (возрастная группа)	Встречаемость АДГ _{II} (рН _{опт} 8,5), %	Встречаемость АльДГ ₁ (Км альд около 1 мкМ), %	Толерантность к алкоголю
Европеоиды:			
немцы	8–11	99–100	Высокая
англичане	5–11	99–100	Высокая
шведы	2–15	99–100	Высокая
поляки	6–11	99–100	Высокая
русские (в Якутии)*:			
моложе 25 лет	10,5±1,0	87±2,0	Выше средней
от 25 до 50 лет	6,6±1,0	90±2,0	Высокая
старше 50 лет	6,0±1,0	90±2,0	Высокая
Монголоиды:			
китайцы	80–93	40–60	Низкая
японцы	84–92	42–54	Низкая
корейцы	90–96	70–75	Низкая
вьетнамцы	35–40	—	Средняя
тайцы	53–58	88–92	Ниже средней
филиппинцы	82–87	95–99	Ниже средней
малайцы	81–86	91–96	Ниже средней
аборигены Аляски	5–10	99–100	Средняя
эскимосы Аляски	2–3	99–100	Средняя
Сибирские аборигены:			
сибирские эскимосы	5–10	99–100	Средняя
чукчи	5–10	99–100	Средняя
буряты	40–47	98 – 99	Средняя
алтайцы	43–47	99–100	Средняя
якуты*:			
8–12 лет	57,8±1,5	48±3,0	Низкая
12–25 лет	47,4±1,0	50±3,0	Ниже средней
от 25 до 50 лет	27,8±1,0	55±3,0	Средняя
старше 50 лет	22,2±1,0	60±3,0	Средняя
эвенки (Средняя Колыма)*:			
моложе 25 лет	72,3±1,0	48±3,0	Низкая
от 25 до 50 лет	62,5±1,0	53±3,0	Ниже средней
старше 50 лет	58,3±1,0	55±3,0	Ниже средней
эвенки (Южная Якутия)*			
моложе 25 лет	92,1±1,0	44±3,0	Очень низкая
от 25 до 50 лет	70,1±1,0	50±3,0	Низкая
старше 50 лет	63,1±1,0	55±3,0	Низкая

Примечание. * — наши данные.

«стресс» при ускорении катаболических реакций происходит снижение уровня ЭЭ крови, ослабление состояния интегральных защитных сил и адаптационных возможностей организма. Синдром «полярного напряжения» обуславливает снижение уровня ЭЭ и, следовательно, ЭА в крови и провоцирует восполнение их за счет экзогенного введения алкоголя. Так как алкоголь на ранних стадиях его употребления, вовлекаясь в метаболизм, оказывает антистрессорное действие по ряду биохимических путей, хроническое действие на человека стресс-факторов среды (природно-климатических, техногенных, психосоциальных) в условиях Севера приводит к ускорению формирования алкоголизма и более злокачественному его течению. Причиной этого является также фенотипически (по АДГ и АльДГ) обусловленная сниженная популяционная толерантность к алкоголю в группах коренного монголоидного и палеоазиатского населения Севера. В табл. 2 приведены наши и литературные данные [2, 15–17] анализа фенотипических особенностей

изоферментных спектров АДГ и АльДГ в ряде человеческих популяций и этносов, а также оценки популяционные устойчивости к алкоголю.

Обнаружение широкой популяционной вариабельности чувствительности к алкоголю позволило разработать фенетико-биохимическую модель дифференциации популяций человека по группам фенотипов в связи со встречаемостью активных генов, кодирующих АДГ_{II} и АльДГ_I. Модель объясняет клиническую вариабельность алкоголизма, появляющиеся медико-биологические и эпидемиологические корреляции. В основу модели легло положение о том, что организм человека и популяция в целом могут адаптироваться к алкогольному давлению на фенотипическом уровне одним из трёх возможных путей в зависимости от интенсивности и от скорости нарастания алкогольного давления. Все встречающиеся фенотипы АДГ и АльДГ были распределены на четыре класса соответственно типу популяционной устойчивости к алкоголю (табл. 3).

Таблица 3

Распределение различных популяций людей по группам фенотипов в зависимости от популяционной стратегии адаптации к алкоголю, % (рассчитано по данным [2, 15–17])

Популяция (возрастная группа)	«Древние» фенотипы	Позитивно адаптированные фенотипы	Негативно адаптированные фенотипы	Деструктивно адаптированные фенотипы
Европеоиды:				
немцы	5–10	95–90	0,3	0,1
шведы	10–15	90–85	0,2	0,1
поляки	7–11	93–89	0,2	0,1
русские (в Якутии)*:				
моложе 25 лет	5±2	82±3	8±2	5±2
от 25 до 50 лет	5±2	85±3	8±2	2±1
старше 50 лет	5±2	85±3	9±2	1±1
Монголоиды:				
китайцы	53–57	5–4	4,5–3,5	38–34
японцы	34–44	7–3	3–7	56–46
корейцы	68–72	1–3	3–1	28–24
вьетнамцы	48–52	42–38	4–6	6–4
тайцы	34–44	7–3	3–7	56–46
филиппинцы	79–83	17–13	1,5–0,5	2,5–3,5
аборигены Аляски	3–7	97–93	0,3	0,1
эскимосы Аляски	3–7	97–93	0,3	0,1
якуты*:				
8–12 лет	17±2	9±1	33±2	41±2
12–25 лет	18±2	32±2	21±2	29±2
от 25 до 50 лет	19±2	36±2	36±2	9±2
старше 50 лет	20±2	40±2	38±2	2±1
эвенки (Средняя Колыма)* :				
моложе 25 лет	38±2	10±2	18±2	34±2
от 25 до 50 лет	40±2	13±2	25±2	22±2
старше 50 лет	42±2	13±2	27±2	18±2
эвенки (Южная Якутия)*				
моложе 25 лет	36±2	8±2	4±2	52±2
от 25 до 50 лет	38±2	12±2	18±2	32±2
старше 50 лет	40±2	15±2	22±2	23±2

Примечание. * — рассчитано по нашим данным.

Первая группа фенотипов («древние») характеризуется высокими частотами встречаемости АДГ_{II}, в меньшей степени — АльДГ_I. Носители этих фенотипов обладают невысокой толерантностью к экзогенному алкоголю. Скорость формирования алкогольной зависимости и прогрессивность алкоголизма при злоупотреблении алкоголем у них высокие. Вторая группа фенотипов («позитивно адаптированные») характеризуется низкими частотами встречаемости активных генов, кодирующих АДГ_{II}, соответственно сниженной скоростью повышения концентрации ацетальдегида даже при потреблении относительно больших количеств алкоголя и высокими частотами встречаемости АльДГ_I. Толерантность к алкоголю у таких людей высокая. Скорость формирования алкогольной зависимости и прогрессивность алкоголизма при злоупотреблении алкоголем относительно низкие. У носителей третьей группы фенотипов («негативно адаптированные») низкие частоты встречаемости АДГ_{II}, но ещё меньшие — АльДГ_I. Соответственно при потреблении экзогенного алкоголя в организме представителей данной группы на фоне низкой скорости утилизации алкоголя происходит повышение концентрации ацетальдегида. Толерантность к алкоголю у таких людей низкая. Скорость формирования алкогольной зависимости и прогрессивность алкоголизма при злоупотреблении алкоголем относительно высокие. Эти фенотипы эволюционно сформировались в условиях исторически быстрого нарастания популяционного потребления преимущественно «грубого» (высокоградусного) алкоголя и генетически закрепились в популяциях саха (якутов), эвенков. Четвертая группа фенотипов («деструктивно адаптированные») формируется при очень быстро нарастающем, высоком уровне алкоголизации почти исключительно крепкими алкогольными напитками и характеризуется высокой встречаемостью АДГ_{II} и практически отсутствием АльДГ_I. Толерантность к алкоголю у таких людей самая низкая, а скорость формирования алкогольной зависимости и прогрессивность алкоголизма при злоупотреблении алкоголем самые высокие. Высокая встречаемость носителей негативно и деструктивно адаптированных фенотипов в популяциях якутов (монголоидный этнос) и особенно у эвенков (палеоазиатский этнос) свидетельствует о значительно меньшей их популяционной устойчивости к действию алкоголя по сравнению с европеоидами. Такой тип адаптации доминирует в популяциях китайцев, японцев, корейцев, эскимосов Сибири и Аляски.

Следует подчеркнуть, что носители «негативных» и даже «деструктивных» фенотипов по этанолметаболизирующим ферментам не являются алкоголиками, но если в процессе жизни эти люди начинают интенсивно прибегать к алкоголю, развитие зависимости у них протекает в несколько раз быстрее, а само течение соматических алкогольных патологий и алкоголизма намного более злокачественно!

Необходимо отметить, что речь идет не о геноти-

пической, а о фенотипической структуре популяций, которая может изменяться под действием внешних факторов, включая саму алкоголизацию. Особую тревогу вызывает тот факт, что доля людей со сниженной устойчивостью к алкоголю в обследованных этнических группах России в последнем поколении существенно выросла (см. табл. 3). По-видимому, это является следствием неадекватной алкоголизации населения в предшествующих поколениях. Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание полагать, что изменения этанолметаболизирующей дегидрогеназной ферментативной системы в организме коренных жителей Севера (мужчин якутов) несут экоадаптивный характер. Вместе с тем эти же фенотипические изменения ферментов, метаболизирующих ЭЭ и ЭА, становятся причиной снижения толерантности организма при экзогенном введении этанола и, вероятно, именно они в условиях изменения естественной среды обитания коренных народов при наличии все возрастающего воздействия современного техносциума на фоне повышенного психоэмоционального стрессирования повлияли на ускорение формирования алкоголизма в популяциях коренных северных этносов.

Список литературы

1. Агаджанян Н. А., Баевский Р. М., Берсенева А. П. Проблема адаптации и учение о здоровье. М. : Изд-во РУДН, 2006. 284 с.
2. Воевода М. И., Авксентюк А. В., Иванова А. В. и др. Молекулярно-генетические исследования в популяции коренных жителей Чукотки. Анализ полиморфизма митохондриальной ДНК и генов алкогольметаболизирующих ферментов // Сибирский экологический журнал. № 2. 1994. С. 149–162.
3. Гаркави Л. Х., Квакуина Е. Б., Кузьменко Т. С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М. : Имедис, 1998. С. 13–66.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1998. С. 51–196.
5. Кершенгольц Б. М., Серкина Е. В. Некоторые методические подходы к изучению метаболизма этанола : деп. в ВИНТИ. 1981. № Д-3793. 7 с.
6. Кершенгольц Б. М., Турнин Х. Х. Полиморфизм АДГ и АльДГ в группах населения Якутии и прогноз популяционной устойчивости к алкоголю // Ученые записки Якутского госуниверситета. Серия «Биология». 1994. С. 138–149.
7. Кершенгольц Б. М., Чернобровкина Т. В., Колосова О. Н. Этногенетические особенности устойчивости к алкоголю в популяциях народов Севера // Вестник СВФУ им. М. К. Аммосова. 2012. Т. 9, № 1. С. 22–28.
8. Колосова О. Н., Кершенгольц Б. М., Соломонов Н. Г. Эндогенные этанол и ацетальдегид в механизмах регуляции жизнедеятельности организма при гибернации // Доклады академии наук. 2011. Т. 441, № 1. С. 118–121.
9. Панин Л. Е., Усенко Л. Е., Усенко Г. А. Тревожность, адаптация и донозологическая диспансеризация. Новосибирск : СО РАМН, 2004. 316 с.
10. Рогожин В. В., Говорова Т. П., Кершенгольц Б. М. Селективный метод титрования активных центров алкогольдегидрогеназы хлор-п-гидроксимеркурибензоатом // Биоорганическая химия. 1988. Т. 14, № 12. С. 16–26.

11. Хаснулин В. И., Хаснулин П. В. Экологически обусловленный северный стресс (синдром полярного напряжения) // Проблемы здравоохранения и социального развития Арктической зоны России. М. : Paulsen, 2011. С. 69.–82.
12. Хаснулин В. И., Хаснулин П. В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3–11.
13. Чернобровкина Т. В., Кершенгольц Б. М. Теоретические и практические вопросы здоровья человека, аддитивных расстройств и заболеваний с позиций синергетики // Психическое здоровье. 2006, № 7. С. 3–41.
14. Чернобровкина Т. В., Кершенгольц Б. М. Фундаментальные и медико-социальные аспекты аддиктологии (краткий курс лекций). Якутск, 2011. Т. 1. 480 с.
15. Alcohol in Health and Disease / D. P. Agarwal, H. K. Seitz (eds). N. Y. ; Basel : Marcel Dekker, 2001. 647 p.
16. Borra's E., Coutelle C., Rosell A., Ferna'ndez-Muixi F., Broch M., Crosas B., Hjelmqvist L., Lorenzo A., Gutie'rrez C., Santos M., Szczepanek M., Heilig M., Quattrocchi P., Farre's J., Vidal F., Richart C., Mach T., Bogdal J., Jo'rnvall H., Seitz H. K., Couzigou P., Pare's X. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in Europeans. The ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and it is associated with ADH3*1 // Hepatology. 2000. Vol. 31. P. 984–989.
17. Edenberg H. J. The Genetics of Alcohol Metabolism. Role of Alcohol Dehydrogenase and Aldehyde Dehydrogenase Variants // Alcohol. Research Health. 2007. N 1. P. 5–10.
18. Kerchengoltz B., Kolosova O., Krivogornicina E., Meltser I., Yakovleva N. Ecological and biochemical characteristics of alcohol pathologies in the North and there influence upon the total sickness rate of the population // International Journal of Circumpolar Health. 2001. N 4. P. 557–565.

References

1. Agadzanyan N. A., Baevskii R. M., Berseneva A. P. *Problema adaptatsii i uchen'e o zdorov'e* [The problem of adaptation and teaching about health]. Moscow, RUDN Publ., 2006, 284 p.
2. Voevoda M. I., Avksentyuk A. V., Ivanova A. V. i dr. Molecular Genetic Studies in the Population of Native Inhabitants of Chukchee Peninsula. Analysis of Polymorphism of Mtochondrial DNA and of Genes Controlling Alcohol Metabolizing Enzymes. *Sibirskii ekologicheskii zhurnal* [Siberian J. Of Ecology]. 1994, 2, pp. 149-162. [in Russian]
3. Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., Kuz'menko T. S. *Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya* [Antistress reactions and activation therapy]. Moscow, Imedis Publ., 1998, pp. 13-66.
4. Glantz S. *Primer of biostatistics* [Translated into Russian]. Moscow, Praktika Publ., 1998, pp. 51-196.
5. Kershengoltz B. M., Serkina E. V. *Nekotorye metodicheskie podkhody k izucheniyu metabolizma etanola* [Some methodological approaches to the study of the metabolism of ethanol], dep. v VINITI, 1981, no. D-3793, 7 p.
6. Kershengoltz B. M., Turnin Kh. Kh. Polymorphism of ADH and AIDG in populations of Yakutia and forecast population stability habits. *Uchenye zapiski Yakutskogo gosuniversiteta. Seriya «Biologiya»* [Scientific notes of the Yakut State University. Series "Biology"]. 1994, pp. 138-149. [in Russian]
7. Kershengoltz B. M., Chernobrovkina T. V., Kolosova O. N. Ethnogenetic features of alcohol resistance in the people of the North. *Vestnik SVFU im. M. K. Ammosova* [Vestnik of the NEFU]. 2012, 9 (1), pp. 22-28. [in Russian]

8. Kolosova O. N., Kershengoltz B. M., Solomonov N. G. Endogenous Ethanol and Acetaldehyde in the Mechanisms Regulating Vital Activities during Hibernation. *Doklady akademii nauk* [Reports of Academy of Sciences]. 2011, 441 (1), pp.118-121. [in Russian]

9. Panin L. E., Usenko L. E., Usenko G. A. *Trevozhnost', adaptatsiya i donozologicheskaya dispanserizatsiya* [Anxiety, adaptation and prenosological prophylactic medical examination]. Novosibirsk, SO RAMN Publ., 2004, 316 p.
10. Rogozhin V. V., Govorova T. P., Kershengoltz B. M. Selective titration method active sites of alcohol dehydrogenase using chloro-n-gidroksimerkuribenzoata. *Bioorganicheskaya khimiya* [Bioorganic chemistry]. 1988, 14 (12), pp. 16-26. [in Russian]

11. Khasnulin V. I., Khasnulin P. V. *Ekologicheski obuslovlennyy severnyy stress (sindrom polyarnogo napryazheniya)* [The ecologically caused stress and human aging in the North]. In: *Problemy zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Arkticheskoi zony Rossii* [Problems of Health and Social Development of the Russian Arctic]. Moscow, Paulsen Publ., 2011, pp. 69-82.

12. Khasnulin V. I., Khasnulin P. V. Modern Concepts of the Mechanisms Forming Northern Stress in Humans in High Latitudes. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2012, 1, pp. 3-11. [in Russian]

13. Chernobrovkina T. V., Kershengoltz B. M. Theoretical and practical issues of human health, addictive disorders and diseases from the standpoint of synergy. *Psikhicheskoe zdorov'e* [Mental Health]. 2006, 7, pp. 3-41 [in Russian].

14. Chernobrovkina T. V., Kershengoltz B. M. *Fundamental'nye i mediko-sotsial'nye aspekty addiktologii (kratkii kurs lektsii)* [Fundamental, medical and social aspects addictology (short course of lectures)]. Yakutsk, 2011, vol. 1, 480 p.

15. Alcohol in Health and Disease. D. P. Agarwal, H. K. Seitz (eds). N. Y. Basel, Marcel Dekker, 2001, 647 p.

16. Borra's E., Coutelle C., Rosell A., Ferna'ndez-Muixi F., Broch M., Crosas B., Hjelmqvist L., Lorenzo A., Gutie'rrez C., Santos M., Szczepanek M., Heilig M., Quattrocchi P., Farre's J., Vidal F., Richart C., Mach T., Bogdal J., Jo'rnvall H., Seitz H. K., Couzigou P., Pare's X. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in Europeans. The ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and it is associated with ADH3*1. *Hepatology*. 2000, 31, pp. 984-989.

17. Edenberg H. J. The Genetics of Alcohol Metabolism. Role of Alcohol Dehydrogenase and Aldehyde Dehydrogenase Variants. *Alcohol. Research Health*. 2007, 1, pp. 5-10.

18. Kerchengoltz B., Kolosova O., Krivogornicina E., Meltser I., Yakovleva N. Ecological and biochemical characteristics of alcohol pathologies in the North and there in-fluence upon the total sickness rate of the population. *International Journal of Circumpolar Health*. 2001, 4, pp. 557-565.

Контактная информация:

Колосова Ольга Николаевна — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической и медицинской биохимии, биотехнологии и радиобиологии ФГБОУН «Институт биологических проблем криолитозоны» Сибирского отделения РАН, научный руководитель лаборатории нейро-психофизиологии Клиники мединститута СВФУ им. М. К. Аммосова.

Адрес: 677980, г. Якутск, пр. Ленина, д. 41

Тел. +79241772912, факс 8(4112)335812

E-mail: kolosova.olga8@inbox.ru

kololgonik@gmail.com