

крема; с момента применения кортикостероидной терапии в любой форме прошло менее 4-х недель; диагноз – вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, экссудативный компонент; беременность и период лактации.

Под наблюдением находилось 16 больных псориазом, 13 женщин и 3 мужчин в возрасте от 21 до 75 лет, в том числе 9 – с распространённой формой псориаза, а 7 – с ограниченной. Длительность заболевания составила: более 15 лет – у 7 человек (43% от всей наблюдаемой группы); 10–15 лет – у 3 человек (19%); 3–10 лет – у 3 человек (19%); 1–3 года – у 3 человек (19%).

Крем «Акрустал» наносился на поражённые участки кожных покровов первую неделю тонким слоем 1 раз в два дня, с начала второй недели крем наносится 1-2 раза ежедневно так же тонким слоем, без окклюзионной повязки. В виде монотерапии препарат применялся у 8 человек. У 7 больных дополнительно, учитывая наличие сопутствующей патологии, применяли инъекции: тиосульфата натрия, магнезии сульфата, глюконата кальция, витаминов группы В, а так же гепатопротекторы. Оценка состояния кожного процесса осуществлялась посредством расчёта индекса PASI до начала лечения и на 30 день наблюдения.

Результаты. Эффективность крема «Акрустал» в ходе исследования оценивалась путем: оценки эволюции индекса PASI. Динамика ин-

декса PASI за 30 дней наблюдения от момента начала лечения представлена в таблице.

PASI	Среднее значение PASI		Уменьшение индекса PASI в разгах
	До начала лечения	На 30 день наблюдения	
Значение до 10 (5 больных)	5,8	1,1	5,2
Значение от 10 до 20 (7 больных)	11,9	1,8	6,6
Значение от 20 (3 больных)	33,2	6,8	4,9

Полученные результаты говорят о том, что индекс PASI за время проведённого лечения уменьшился в среднем по всей группе в 5,6 раза.

Выводы. Препарат крем «Акрустал» является высокоэффективным не содержащим кортикостероидные гормоны наружным средством для лечения псориаза, при его применении не было обострения болезни, и отмечалась положительная динамика основного процесса.

Крем «Акрустал» может быть рекомендован для медицинского применения при лечении псориаза в стационарной стадии в качестве лечебного и профилактического средства, а также в составе комплекса лечебных мероприятий, так и в качестве монотерапии.

**«Наука и образование в современной России»,
Россия (Москва), 15-17 ноября 2011 г.**

Биологические науки

**ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ СИГНАЛЫ
КАК ФАКТОР В ПРЕКОПУЛЯЦИОННОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ИЗОЛЯЦИИ
БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ ВИДОВ
ДОМОВЫХ МЫШЕЙ**

Амбарян А.В., Вознесенская А.Е.,
Котенкова Е.В., Вознесенская В.В.

*Институт проблем экологии и эволюции
им. А.Н. Севецова РАН, Москва,
e-mail: aambaryan@gmail.com*

Согласно биологической концепции вида в основе видообразования лежит формирование репродуктивной изоляции между близкородственными видами. Распознавательная концепция, в отличие от биологической, придает особое значение не механизмам изоляции, а механизмам интеграции особей одного вида, в частности, видоспецифической системе распознавания половых партнеров. В рамках двух этих концепций изучение формирования и функционирования механизмов изоляции необходимо для объяснения и понимания становления видов в процессе эволюции. В настоящее время исследование рецепторных механизмов действия

обонятельных сигналов, лежащих в основе сохранения целостности вида, находится на начальной фазе изучения. Одной из модельных групп для изучения процессов видообразования служат домовые мыши надвидового комплекса *Mus musculus s.l.* Домовые мыши включают формы, находящиеся на разных стадиях дивергенции, что наряду с относительно хорошей изученностью генома, делают эту группу уникальным объектом среди *Myomorpha* для изучения механизмов изоляции, их развития в фило- и онтогенезе.

Целью исследования являлось изучение роли физиологических механизмов прекопуляционной изоляции у близкородственных видов домовых мышей надвидового комплекса *Mus musculus s.l.* Были поставлены следующие задачи: сравнительный анализ активации рецепторных клеток вомероназального органа (ВНО) самцов мышей в ответ на стимуляцию запахом эстральной самки своего и чужого видов; сравнительный анализ прохождения обонятельных сигналов особей своего и близкородственных видов от выстилки ВНО до структур центральной нервной системы.

В качестве метода, позволяющего визуализировать активные нейроны на срезах рецепторной ткани ВНО и ткани обонятельных лукович (ОЛ) в ответ на стимуляцию, было использовано иммуногистохимическое окрашивание с применением первичных антител против белка Fos [1]. Объектами исследования были молодые половозрелые самцы и самки следующих видов: *M. musculus*, *M. spicilegus*, *M. domesticus*. Для стимуляции основной и дополнительной обонятельных систем самцов экспонировали к подстилке эстральной самки своего или чужого вида на протяжении 40 мин. в прерывистом режиме. Для оценки ответа на уровне рецепторной ткани ВНО самцов экспонировали к подстилке эстральной самки своего или чужого видов на протяжении 90 мин. Окрашивание осуществляли по стандартному протоколу с использованием первичных антител производства «Santa Cruz Biotechnology» (c-fos(4), sc-52 в разведении 1: 500). Для визуализации и подсчета Fos позитивных клеток был использован микроскоп Nikon© eclipse E400, соединенный с цифровой фотокамерой (Nikon© Coolpix 990). Обработку снимков производили с помощью программ ImageJ (НИН) и Pinnacle studio 8. Моча и другие выделения эстральной самки, которые содержат подстилку, имеют сложный химический состав и включают как летучие соединения, так и вещества с высокой молекулярной массой. Рецепторами нейронов базальной части ВНО воспринимаются соединения белково-пептидной природы, а рецепторы, экспрессирующиеся в апикальной части ВНО ближе к просвету органа, способны связывать как летучие соединения, так и вещества с относительно высокой молекулярной массой (нелетучие) [4].

В ответ на экспозицию подстилки самки *M. domesticus* в эстрале самцу своего вида ($n = 20$) Fos-иммунореактивность (ИР) в рецепторной ткани ВНО была зарегистрирована как в базальной зоне, так и в апикальной, что соответствует многокомпонентности сигнала. Основная часть Fos-позитивных клеток локализована в ростральной части ВНО. Округлая форма и расположение Fos-позитивных элементов на срезах ВНО позволяет идентифицировать их как ядра рецепторных нейронов ВНО [2, 3]. В ВНО самцов домашней мыши, экспонированной к подстилке нерепродуктивной самки, Fos-ИР выражена крайне слабо. На срезах рецепторной ткани ВНО контрольных животных, Fos-позитивные клетки отсутствовали ($n = 10$). В ответ на экспозицию подстилки самки *M. spicilegus* в эстрале самцу *M. domesticus* ($n = 8$) ИР к белку Fos была зарегистрирована, главным образом, в слое опорных клеток, а не рецепторных. Специфический паттерн активации в сенсорном эпителии отсутствовал. В ответ на экспозицию подстилки самки *M. spicilegus* в эстрале самцу своего вида ($n = 8$) была выявлена Fos-ИР в рецепторной

ткани ВНО преимущественно в базальной зоне. Таким образом, паттерн активации в рецепторной ткани ВНО самцов этих двух видов в ответ на стимуляцию запахом рецептивной самки своего вида имел различия. Отсутствие специфического паттерна активации в рецепторной ткани в ответ на стимуляцию запахом чужого вида, по видимому, может объясняться различным химическим составом, т.е. видоспецифичностью соединений феромональной природы, выделяемых рецептивной самкой. Экспозиция самцам подстилки самки в эстрале, как своего, так и чужого вида, вызывала активацию нейронов основной ОЛ как в слое гломерул, так и в слое митральных клеток. Причем четкая активация прослеживалась в ростральной и в каудальной частях ООЛ. В ответ на экспозицию самцам подстилки эстральной самки своего вида регистрировался четкий паттерн активации в каудальной части дополнительной обонятельной луковичи (ДОЛ) – в области проекций от базальной зоны ВНО, где экспрессируются рецепторы, предположительно участвующие в восприятии соединений с высокой молекулярной массой [4], у самцов всех трех исследованных видов. В то же время в ответ на экспозицию подстилки эстральной самки *M. spicilegus* самцам *M. musculus* и *M. domesticus* не было зарегистрировано ИР к белку Fos в ДОЛ. Запах эстральной самки чужого вида не вызывал активации как на уровне рецепторной ткани, так и на уровне соответствующей проекционной зоны ДОЛ. Таким образом, первичный сенсорный анализ биологической значимости сигнала протекает на уровне рецепторной ткани. Это подтверждает точку зрения, согласно которой система ольфакторной коммуникации двух филогенетических групп (синантропных и дикоживущих видов домашних мышей) существенно различается. На основании результатов данного исследования, а также ранее проведенных опытов [5, 6] можно сделать заключение, что не скрещивающихся в природе симпатрических видов домашних мышей прекопуляционная репродуктивная изоляция обеспечивается ее многократным дублированием на разных уровнях организации: от различий в поведении до различия в рецепторном коде сигнала.

Исследования поддержаны РФФИ 10-04-01599.

Список литературы

1. Sheng M., Greenberg M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system // *Neuron*. – 1990. – Vol. 4, № 4. – P. 477-485.
2. Vaccarezza O.L., Sepich L.N., Tramezzani J.H. The vomeronasal organ of the rat // *J. Anat.* – 1981. – Vol. 32, № 2. – P. 167-185.
3. Adams D.R. Fine structure of the vomeronasal and septal olfactory epithelia and of glandular structures // *Microsc. Res. Tech.* – 1992. – Vol. 23, № 1. – P. 86-97.
4. Rodriguez I., Feinstein P., Mombaerts P. Variable patterns of axonal projections of sensory neurons in the mouse vomeronasal system // *Cell*. – 1999. – Vol. 97. – P. 199-208.
5. Амбарян А.В., Котенкова Е.В. Сравнительный анализ полового поведения домашних (Mus musculus) и курган-

чиковых (*Mus spicilegus*) мышей // Успехи современной биологии. – 2008. – Т. 128, №5. – С. 199-214.

6. Вознесенская А.Е., Амбарян А.В., Ключникова М.А., Котенкова Е.В., Вознесенская В.В. Механизмы репродуктивной изоляции у домовых мышей надвидового комплекса *Mus musculus s. lato*: от поведения к рецепторам // ДАН. – 2010. – Т. 435, № 3. – С. 417-419.

ОБОНЯТЕЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА К ЛЕГУЧИМ СТЕРОИДАМ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ

¹Вознесенская В.В., ¹Ключникова М.А.,
²Родионова Е.И., ²Вознесенская А.Е.

¹*Институт проблем экологии и эволюции
им. А.Н. Северцова РАН, Москва;*

²*Институт проблем передачи информации
им. А.А. Харкевича РАН, Москва*

Семейство генов обонятельных рецепторов у млекопитающих является вторым после пула генов иммунной системы. При этом связь между конкретными генами обонятельных рецепторов и детекцией различных запаховых сигналов практически не исследована. Пороги обонятельной чувствительности к некоторым веществам сильно отличаются по величине у разных людей, достигая экстремальных значений при специфической anosмии, т.е. избирательном снижении или полной потере обонятельной чувствительности по отношению к отдельным запахам. Специфические anosмии предоставляют возможность связать обонятельную функцию с конкретными рецепторами и генами [1]. Специфическая anosмия к летучему стероиду андростенону (5 α -андрост-16-ен-3-он) детерминирована генетически. Однако фенотип динамичен. Ежедневные экспозиции приводят к индукции чувствительности [2, 3]. В качестве модельных одорантов нами были выбраны летучие стероиды, поскольку для целого ряда стероидов известна физиологическая роль в регуляции поведения человека. Для андростенона показана роль в инициации агрессивного поведения, как у мышей, так и у человека в определенном контексте [4]. Андростенон присутствует в кожных выделениях, в поте, моче, как у мужчин, так и у женщин, являясь естественным компонентом окружающей нас среды. Мы использовали генетическую модель специфической anosмии к андростенону [5]. Если функциональное значение андростенона у человека носит предположительный характер, то для домовой мыши есть основания предполагать, что этот стероид играет роль в регуляции социального поведения [6]. В основные задачи нашей работы входили оценка вариабельности в обонятельной чувствительности к летучим стероидам в популяции РФ и исследование хромосомной локализации генов, ответственных за детекцию летучих стероидов с использованием генетической модели на жи-

вотных. Для исследования чувствительности к андростенону испытуемым предлагали понюхать 2 идентичные стеклянных пробирки, одна из которых содержала 3 мл 3,13·10⁻³% раствора андростенона (Sigma) в минеральном масле (Sigma), а другая – 3 мл минерального масла. Испытуемые должны были ответить на вопросы о наличии запаха и его характере, интенсивности, а также заполнить стандартную анкету, включающую вопросы о поле, возрасте, национальности, использовании парфюмерии, курении, заболеваниях дыхательных путей, собственной оценке обоняния и др. В экспериментах на животных использовали мышей линий СВА/J и NZB/B1NJ, полученных от скрещивания этих линий реципрокных гибридов F1 (♀СВА X ♂NZB и ♀NZB X ♂СВА) и, соответственно, реципрокных гибридов F2 четырех типов. Пороги чувствительности к андростенону определялись в тесте с положительным пищевым подкреплением. Был проведен анализ ассоциаций между фенотипами (чувствительностью к андростенону) и ДНК-маркерами (99 микросателлитных, 41 SNP), выявлены эпистатические взаимодействия между маркерами, оказывающие влияние на проявление признака, поиск генов, локализованных в областях обнаруженных локусов. Анализ ассоциаций между отдельными фенотипами и ДНК-маркерами у гибридов 2-го поколения от скрещивания NZBxСВА проводили при помощи алгоритмов, включенных в пакет анализа R/QTL версии 1.10-27 [7]. Пороги для представления достоверных сцеплений вычисляли для всего генома при помощи пермутационных тестов [8]. Для оценки вариабельности в обонятельной чувствительности человека к летучим стероидам был использовано более 860 испытуемых, жителей европейской части РФ (59,1% женщин и 40,9% мужчин). Средний возраст составил 31,4 ± 0,6 лет. Специфическая anosмия к андростенону выявлена у 48,8% испытуемых. Доля испытуемых со специфической anosмией не различалась достоверно в различных половозрастных группах. Анализ данных по восприятию интенсивности указывает на то, что женщины более чувствительны к андростенону, поскольку они достоверно чаще, чем мужчины, определяют этот запах как сильный. Восприятие интенсивности запаха андростенона у чувствительных испытуемых зависит и от возраста. Так, например, у мужчин, но не у женщин, с возрастом снижается доля воспринимающих запах андростенона как сильный. Между такими характеристиками запаха андростенона как его интенсивность и гедоническая оценка мы наблюдали отрицательную корреляционную связь ($R = -0,41$, $p < 0,01$). В ряду исследованных нами факторов представляет интерес вероятная связь между обонятельной чувствительностью к андростено-