**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки**

**Центр теоретических проблем Физико-химической фармакологии**

**Российской академии наук**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| УДК: 577.3.01  № ГР № 0120.0 950252  Инв. № 0131-2014-0002 |  | УТВЕРЖДАЮ  Директор  \_\_\_\_\_\_\_\_\_Ф.И. Атауллаханов  «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2016 г. |

М.П.

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

В рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы

по теме:

**65.2 Выявление и изучение неблагоприятных факторов внешней среды, образа жизни и полиморфизма генов, определяющих предрасположенность к возникновению мультифакторных заболеваний как основа предиктивной медицины**

Обсуждено и утверждено на Ученом совете ЦТПФХФ РАН

Протокол № 10 от 30.11.2016

Москва 2016

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель, д.м.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Николаева И.С.

подпись, дата

Руководитель, д.м.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Радкевич Л.А.

подпись, дата

Руководитель, д.м.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Корсунская И.М.

подпись, дата

Руководитель, д.б.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Суханов В.А.

подпись, дата

С.н.с., к.б.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Григорьев С.М.

подпись, дата

Гл.н.с., д.м.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Ионов И.Д.

подпись, дата

Инженер-иссл. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Радкевич Д.А.

подпись, дата

Техник \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Тимофеев В.И.

подпись, дата

Гл.н.с., д.м.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Пирузян А.Л

подпись, дата

Вед.н.с., д.м.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Дворянкова Е.В.

подпись, дата

С.н.с., к.б.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Турпаев К.Т.

подпись, дата

М.н.с. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Сакания Л.

подпись, дата

С.н.с. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Тогоева Л.Т.

подпись, дата

М.н.с. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Соболева А.Г.

подпись, дата

С.н.с. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Соболев В.В.

подпись, дата

Гл. н.с., д.б.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Кабанкин А.С.

подпись, дата

С.н.с., к.б.н. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Синцов А.В.

подпись, дата

М.н.с. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Кузнецова А.Р.

подпись, дата

Н.с. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Соколов А.В.

подпись, дата

С.н.с. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Телегин Л.Ю.

подпись, дата

С.н.с., к.б.н., координатор \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Баландина А.Н.

подпись, дата

**Реферат**

Отчет 17 стр., 1 ч., 2 табл., 18 источников.

Ключевые слова: рассеянный склероз, цитокины,циклический терпеноид, брусатол, Метаболический синдром, структура питания.

Цель исследования – выявление и изучение неблагоприятных факторов внешней среды, образа жизни и полиморфизма генов, определяющих предрасположенность к возникновению мультифакторных заболеваний как основа предиктивной медицины.

В ходе выполнения работы было показано, что сочетанное применение димедрола и никотина можно рассматривать как возможный высокоэффективный способ фармакологической терапии экстрапирамидных расстройств при болезни Паркинсона.

Ингибирующее действие брусатола на активацию экспрессии iNOS в бета-клетках под действием IL-1β и IFNγ опосредовано посттранскрипционным механизмом.

Исследование полиморфных вариантов генов предрасположенности к паническому расстройству при псориазе показало возможность вовлеченности дофаминергической системы в развитие псориаза.

В странах с высокой частотой РМЖ состав структуры питания сдвинут в сторону меньшего потребления зерна и овощей и большего потребления алкогольных напитков по сравнению со странами с низкой частотой РМЖ.

Содержание

[Обозначения и сокращения 6](#_Toc473556926)

[Введение 7](#_Toc473556927)

[Основная часть 7](#_Toc473556928)

[1. Разработка экспериментально-фармакологического обоснования нового метода лечения моторных нарушений при болезни Паркинсона 7](#_Toc473556929)

[2. Исследование действия ряда синтетических и природных соединений на способность повышать устойчивость производящих инсулин островковых бета-клеток к токсическому действию цитокинов. 10](#_Toc473556930)

[3. Изучение коморбидности при хронических дерматозах и разработка алгоритмов фармакотерапии, с учетом полученных результатов 11](#_Toc473556931)

[4. Сравнительное исследование связи структуры питания с частотой рака молочной железы 11](#_Toc473556932)

[Выводы 15](#_Toc473556933)

[Список использованных источников 16](#_Toc473556934)

## Обозначения и сокращения

ВВП – валовой внутренний продукт

ГА – гистамин

ДИМ – димедрол

ИМТ – индекс массы тела

ИРЧП – индекс развития человеческого потенциала

МП – мадопар

МС – метаболический синдром

НИЗ – неинфекционные заболевания

ОУП – общий суточный уровень потребления

РМЖ – рак молочной железы

СП – структура питания

УХл – уровень холестерина крови

## Введение

Болезнь Паркинсона является одной из наиболее распространенных неврологических патологий и поражает в первую очередь лиц пожилого возраста. Болезнь обусловлена дегенерацией дофаминергических нейронов мозга, причина которой не известна. Существующий метод лечения связан с активацией дофаминергической иннервации за счет введения в организм предшественника дофамина –леводопы. Лечебный эффект ловодопа-содержащих препаратов на паркинсонические симптомы, в первую очередь на брадикинезию и ригидность, весьма умеренный (1).

Патогенез развития моторных расстройств при болезни Паркинсона неясен. Обращает на себя внимание, что в ткани мозга больных отмечается повышение уровня гистамина (Rinne и соавт., 2002) и снижение уровня соматостатина (2-6). Патогенная роль этого нейротрансмиттерного дисбаланса в развитии паркинсонических симптомов не установлена.

Бремя хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ) в мире растет. Ожидается, что к 2020 г. доля НИЗ увеличится до 67% (7). В пяти из шести регионов по оценке ВОЗ число смертей, вызванных НИЗ, доминируют в статистике смертности. Основными причинами НИЗ считаются нерациональное питание, ожирение, неумеренное употребление алкоголя, курение и низкая физическая активность (7,8). Однако эпидемиологические данные о связи между диетой и риском развития НИЗ, в том числе рака молочной железы (РМЖ), противоречивы (8). Например, показано (9), что алкоголь повышает риск РМЖ, но большинство исследований (10) сосредоточено на роли отдельных пищевых продуктов. Считают (8), что наибольшее значение имеет взаимодействие продуктов, которое может быть выявлено только статистически.

## Основная часть

### Разработка экспериментально-фармакологического обоснования нового метода лечения моторных нарушений при болезни Паркинсона

В описанных ниже экспериментах повышенный уровень гистамина в мозгу животных создавали внутримозговым введением этого вещества, дефицит соматостатина моделировали введением в мозг анагониста соматостатиновых рецепторов циклосоматостатина (11).

Экспериментальная терапия экстрапирамидных расстройств, вызванных гистамин-соматостатиновым дисбалансом, осуществлялась сочетанным введением двух препаратов: блокатора гистаминовых рецепторов димедрола, призванного снизить действие избыточного содержания гистамина в ткани мозга, и никотина, который стимулирует накопление соматостатина в ткани мозга (12).

Предлагаемый способ экспериментальной терапии сравнивали по эффективности с широко применяемым в настоящее время для лечения паркинсонических расстройств леводопа-содержащим препаратом Мадопар.

Поскольку болезнь Паркинсона является возрастозависимой патологией, работу по разработке экспериментальной терапии экстрапирамидных расстройств проводили на старых животных.

Эксперименты проведены на: 1) мышах-самцах BALB/c возраста 22–23 мес. (поскольку среднее время жизни мышей этой линии составляет 26 месяцев (Morley, Trainor; 2001), указанных экспериментальных животных можно было охарактеризовать как старых) и 2) крысах-самцах Вистар возраста 742-769 дней (поскольку средняя продолжительность жизни крыс Вистар составляет 750 дней (13), использованные животные были охарактеризованы как старые).

Результаты экспериментов на мышах представлены в Табл.1. Установлено, что галоперидол в дозе 0,06 мг/кг не вызывает заметной каталепсии. Гистамин и циклосоматостатин не влияют на эффект подпороговой дозы галоперидола. Однако сочетанное воздействие гистамина и ингибитора соматостатиновых рецепторов, которое имитирует гистамин-соматостатиновый дисбаланс у больных болезнью Паркинсона, вызывает выраженную каталепсию. Каталептогенный эффект комбинации гистамина и циклосоматостатина незначительно ингибируется препаратом мадопар, однако полностью устраняется комбинацией димедрола и никотина.

Результаты экспериментов на крысах представлены в Табл.2. Установлено, что галоперидол в дозе 0,25 мг/кг не вызывает заметной каталепсии. Гистамин и циклосоматостатин не влияют на эффект подпороговой дозы галоперидола. Однако сочетанное воздействие гистамина и ингибитора соматостатиновых рецепторов, которое имитирует гистамин-соматостатиновый дисбаланс у больных болезнью Паркинсона, вызывает выраженную каталепсию. Каталептогенный эффект комбинации гистамина и циклосоматостатина незначительно ингибируется препаратом мадопар, однако полностью устраняется комбинацией димедрола и никотина.

Таблица 1. Влияние препаратов на каталептогенный эффект галоперидола в дозе 0.06 mg/kg у мышей

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препараты  (доза) | Длительность каталепсии (сек) в различное время после введения галоперидола | | |
| 30 мин | 60 мин | 120 мин |
| Растворитель  ГА  ЦС  ГА + ЦС  ГА + ЦС +МП (50 мг/кг)  ГА + ЦС +МП (100 мг/кг)  ГА + ЦС +МП (200 мг/кг)  ГА + ЦС +ДИМ+НИК | 7.3±1.0  7.9±1.1  7.8±1.2  23,1±2,7\*  22,9±2,8\*  17,4±2,3\*  16,1±2,2\*  8,9±1,4 | 8.3±1.2  8.5±1.1  8,5±1,2  32,4±3,9\*  33,1±3,7\*  27,3±3,0\*  24,1±3,2\*  8,7±1,2 | 8,0±1,1  7.9±1.1  7,8±1,1  25,3±2,7\*  26,7±2,9\*  20,3±2,7\*  21,0±2,8\*  8,3±1,1 |

Данные представлены как среднее арифметическое ± SEM (n=10).  
\* - достоверные различия с группой, получавшей растворитель (р <0.01).  
ГА – гистамин в дозе 5,0 μg; ЦС – циклосоматостатин в дозе 2,5 μg; МП – мадопар (доза в расчете на леводопу указана в скобках); ДИМ – димедрол в дозе 1 мг/кг; НИК- никотин в дозе 0,3 мг/кг.

Приведенные результаты свидетельствуют о потенциальном патогенном значении гистамин-соматостатинового дисбаланса, существующего в мозгу больных болезнью Паркинсона. При создании такого дисбаланса в мозгу здоровых мышей и крыс у животных развивается каталепсия - состояние, сходное по проявлениям с экстрапирамидными нарушениями (брадикинезией и ригидностью) у больных болезнью Паркинсона. Вызванное гистамин-соматостатиновым дисбалансом патологическое состояние в умеренной степени ингибируется эталонным препаратом мадопар и почти полностью устраняется сочетанием димедрола и никотина.

Таблица 2. Влияние препаратов на каталептогенный эффект галоперидола в дозе 0.25 mg/kg у крыс

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препараты  (доза) | Длительность каталепсии (сек) в различное время после введения галоперидола | | |
| 60 мин | 120 мин | 240 мин |
| Растворитель  ГА  ЦС  ГА + ЦС  ГА + ЦС +МП (50 мг/кг)  ГА + ЦС +МП (100 мг/кг)  ГА + ЦС +МП (200 мг/кг)  ГА + ЦС +ДИМ+НИК | 9,9±1,3  10,2±1,4  11,4±1,6  32,6±4,2\*  30,7±4,0\*  24,2±3,1\*  23,9±3,3\*  12,7±1,7 | 10,3±1,2  9,8±1,1  10,9±1,3  41,0±5,3\*  35,2±4,4\*  22,8±3,1\*,\*\*  25,6±3,3\*,\*\*  11,9±1,5 | 10,2±1,1  10,1±1,2  11,6±1,5  29,1±3,9\*  29,4±3,9\*  21,8±2,8\*  23,2±3,3\*  11,8±1,5 |

Данные представлены как среднее арифметическое ± SEM (n=10).  
\* - достоверные различия с группой, получавшей растворитель (р <0.01).

\*\* - достоверные различия с группой, получавшей гистамин и циклосоматостатин (р <0.05). ГА – гистамин в дозе 1,0 μg; ЦС – циклосоматостатин в дозе 5,0 μg; МП – мадопар (доза в расчете на леводопу указана в скобках); ДИМ – димедрол в дозе 1 мг/кг; НИК- никотин в дозе 0,3 мг/кг.

### Исследование действия ряда синтетических и природных соединений на способность повышать устойчивость производящих инсулин островковых бета-клеток к токсическому действию цитокинов.

Известно, что гибель бета-клеток при аутоиммунном диабете обусловлено действием про-воспалительных цитокинов (интерферон-гамма, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей).

По нашим данным природный терпеноид брусатол полностью блокирует ответ бета-клеток на про-воспалительные цитокины. Брусатол предотвращает гибель клеток, подавляет активацию NADPH оксидазы, индукцию синтазы окиси азота (iNOS) и последующую генерацию активных форм кислорода и азота, происходящие в бета-клетках при инкубации с про-воспалительными цитокинами IL-1β и IFNγ. Кроме того, брусатол восстанавливает вызванные цитокинами нарушения секреции инсулина. Мы показали, что ингибирующее действие брусатола на активацию экспрессии iNOS в бета-клетках под действием IL-1β и IFNγ опосредовано посттранскрипционным механизмом. По нашим предварительным данным, действие брусатола основан на ингибировании фактора инициации трансляции eIF5A.

### Изучение коморбидности при хронических дерматозах и разработка алгоритмов фармакотерапии, с учетом полученных результатов

Исследование полиморфных вариантов генов предрасположенности к паническому расстройству при псориазе показало возможность вовлеченности дофаминергической системы в развитие псориаза. Другие исследования и клинические данные также отмечают нарушения в организме псориатического больного, которые связаны с этой системой. Так как исследований в этом направлении с данной нейромедиаторной системой практически не проводилось, ещё предстоит определить все возможные биохимические, сигнальные пути в пределах этой системы, сравнить их с полученными данными по другим системам, чтобы получить полную картину молекулярных механизмов возникновения данного дерматологического заболевания, что может способствовать разработке совершенных методов диагностики и терапии псориаза.

В рамках работы по оптимизации терапии тяжелых форм псориаза, с учетом сопутствующей патологии, разработаны алгоритмы терапии псориаза, с учетом данных проведенного биоинформационного анализа. В комплексную терапию включен Адеметионин, ранее не применявшийся в лечение данной патологии. Разработана схема сочетанной терапии псориаза и поражений гепатобилиарной системы с включением плазмафереза. Разработан алгоритм обследования и терапии пациентов с псориазом и кардиоваскулярными нарушениями.

### Сравнительное исследование связи структуры питания с частотой рака молочной железы

Цель настоящего исследования – выяснить, чем различается структура питания (СП, Dietary patterns) в странах с высокой и низкой частотой РМЖ.

Сведения о заболеваемости РМЖ в 160 странах мира мы получили из базы GLOBOCAN за 2008 г. (14). Показатели уровня потребления продуктов и нутриентов (53 вида) для каждой страны – из базы FAO за 1990–1995 и 2003–2005 гг. (15). Структуру питания в разных странах представляли в виде общего суточного уровня потребления (ОУП, г/чел./день), а также в виде блоков продуктов, объединенных общим источником происхождения (г/чел./день): “продукты животных”, “зерна, овощи”, “фрукты, напитки”, “алкогольные напитки”. Также использовали блоки “Нутриенты животных продуктов” (оценивали в процентах): ЭНЕРГИЯ, БЕЛКИ, ЖИРЫ и “Полные нутриенты” (в процентах): УГЛЕВОДЫ, БЕЛКИ, ЖИРЫ. Также при анализе СП использовали по отдельности компоненты ЭНЕРГИЯ (ккал/чел/день), БЕЛКИ и ЖИРЫ (г/чел./день).

Для характеристики социальных условий стран использовали Индекс развития человеческого потенциала (ИРЧП) и валовой внутренний продукт (ВВП) на душу населения (в долл. США) (16). О географическом положении стран судили по широте (17). В качестве предикторов метаболического синдрома (МС) использовали количество женщин в популяции (в процентах) с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м2 и уровнем холестерина крови (УХл) ≥ 5.0 ммоль/л (18).

На первом этапе работы мы исследовали СП в двух группах стран, различающихся по средней частоте заболеваемости РМЖ. Мы предположили, если в этих группах стран будут сходные социальные и географическими условия, то различия в диетах этих стран можно будет рассматривать как факторы риска РМЖ. Для этого выбрали по 30 стран в каждой группе счастотой РМЖ 73 чел./100 тыс. (группа 1) и 46 чел./100 тыс. (группа 2).

Показатели ИРЧП, ВВП и географическая широта стран группы 1 не отличались от стран группы с учетом поправки Бонферрони. Показатели ОУП и ЭНЕРГИЯ в этих группах стран также были одинаковыми. Мы установили, что в странах группы 1 по сравнению со странами группы 2 в 1.2 раза выше уровни потребления блока “продукты животных” и в 2.6 раза выше – “алкогольные напитки”, в 1.2 раза ниже уровни потребления блока “зерна, овощи”, в 1.3 раза выше показатели ЭНЕРГИЯ, БЕЛКИ и ЖИРЫ блока “Нутриенты животной пищи”. Также мы обнаружили, что в группе 1 содержание показателя УГЛЕВОДЫ в блоке “Полные нутриенты” в 1.1 раза ниже, а ЖИРЫ в 1.1 раза выше, чем в странах группы 2. Уровень параметра БЕЛКИ блока “Полные нутриенты” не различался в странах исследуемых групп. В странах группы 1 уровни потребления красного мяса, цельного молока, сыра, кофе и вина были в 1.5–2 раза выше, а риса и лука – в 1.5–2 раза ниже, чем в странах группы 2. В популяциях группы 1 было на 12% больше женщин с УХл ≥ 5.0 ммоль/л. Не установлено значимых различий исследуемых показателей питания между 1990–1993 и 2003–2005 гг.

На втором этапе работы мы провели сравнительное исследование СП стран с высокой частотой заболеваемости РМЖ и стран Средиземноморья, у которых частота РМЖ оказалась ниже. В странах группы 1 частота РМЖ составила 76 чел./100 тыс. (30 стран). В группе 2 – 51 чел./100 тыс. (24 страны Средиземноморья).

В обеих группах стран суточные ОУП продуктов и блока ЭНЕРГИЯ не различались. Географические широты стран обеих групп также не различались. Показатели ИРЧП и ВВП в странах группы 1 были достоверно выше, чем в странах группы 2. В группе 1 доля от ОУП блоков “продукты животных”, “фрукты, напитки” и “алкогольные напитки” были в 1.3–2.6 раз выше, а “зерна, овощи” – в 1.5 раза ниже показателей стран группы 2.

В странах группы 1 процент потребления ЭНЕРГИИ, БЕЛКОВ и ЖИРОВ в блоке “Нутриенты животных продуктов” был в 1.5 раза выше такового стран группы 2, УГЛЕВОДОВ – в 1.2 раза ниже, ЖИРОВ – в 1.2 раза выше при сравнении с группой 2. Уровень БЕЛКОВ из блока “Полные нутриенты” не различался в сравниваемых группах. В странах группы 1 уровни потребления красного мяса, свинины, обезжиренного молока, сливочного масла, животного жира, апельсинов, яблок, кофе, сахара, крепкого алкоголя, вина и пива были в 1.5–2 раза выше, а пшеницы, томатов, лука, оливкового и подсолнечного масла, прочих овощей в 2–2.5 раза ниже, чем в странах Средиземноморья. В популяциях стран группы 1 доля женщин с УХл ≥ 5.0 ммоль/л была в 1.2 раза выше, чем в группе 2 (58% от всей популяции). Статистических различий исследуемых показателей питания между 1990–1993 и 2003–2005 гг. мы также не выявили.

На заключительном этапе мы исследовали СП в странах Средиземноморья с высокой и низкой частотой РМЖ. Страны Средиземноморья были разделены на две группы по 12 стран в зависимости от частоты РМЖ. В группу 1 вошли страны с высокой частотой РМЖ – 68 чел./100 тыс., группу 2 составили страны с низкой частотой РМЖ – 34 чел./100 тыс.

Показатели ИРЧП и ВВП в группе 1 были достоверно выше таковых стран группы 2. В то же время обе группы стран относились к высокоразвитым странам. Географические широты между группами значимо не различались. Уровень ОУП в группе достоверно выше такового группы 2. Уровень суточной полной ЭНЕРГИИ был одинаковым у жителей стран обеих групп. Показатели СП в анализируемых группах различались. Уровни потребления блоков “продукты животных” и “алкогольные напитки” были в 1.5 и 3 раза выше, а “зерна, овощи” – в 1.4 раза ниже в странах группы 1 по сравнению с группой 2.

Величина блока “Нутриенты животных продуктов” (ЭНЕРГИЯ, БЕЛКИ и ЖИРЫ) в группе 1 была в 1.7 раза выше, чем в группе 2. Содержание УГЛЕВОДОВ в блоке “Полные нутриенты” в группе 1 было в 1.2 раза ниже, БЕЛКОВ – в 1.1 выше, ЖИРОВ – в 1.5 раза выше, чем в группе 2 стран. Доля женщин в популяциях группы 1 с УХл ≥ ≥5.0 ммоль/л была в 1.3 раза выше, чем во 2 группе стран.

Таким образом, в странах Средиземноморья мы наблюдали различия в показателях СП, сходные с установленными на этапах 1 и 2 нашего исследования. Еще раз подчеркнем, что, несмотря на сходство социальных и географических условий, в сравниваемых группах стран имелись значительные различия в показателях СП и составе потребляемых нутриентов. В странах с высокой частотой РМЖ уровни потребления блоков “продукты животных” и “алкогольные напитки”, а также “Нутриенты животных продуктов” были в 1.5–2 раза выше, чем в странах с низкой частотой РМЖ, в том числе странах Средиземноморья.

Сходную картину наблюдали при анализе блоков “зерна, овощи” и процент УГЛЕВОДОВ и ЖИРОВ – в странах с высокой частотой РМЖ. Первые два показатели были в 1.2–1.5 раза ниже, а третий – в 1.5 раза выше в странах с высокой частотой РМЖ. В странах с высокой частотой РМЖ было на 10–20% больше женщин с УХл ≥ 5.0 ммоль/л. Следует заметить, что как странах групп 1, так и в странах групп 2 доля женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м2 была выше популяционного уровня (55%), что свидетельствует о признаках ожирения значительной части популяций. В странах с более высоким потреблением белковых и алкогольных продуктов, а также кофе и сахаристых продуктов наблюдалась более высокая частота РМЖ.

Результаты наших исследований позволяют сделать вывод о том, что СП оказывает модифицирующее влияние на риск РМЖ. По-видимому, имеет место устойчивая адаптация питания к местным условиям флоры и фауны, а также генетические особенности метаболизма и этнические традиции питания, которые вносят свой вклад в эти различия.

Полученные данные позволяют сделать следующие итоговые выводы. В странах с высокой частотой РМЖ (76 чел./100 тыс.) состав СП: “продукты животных” – 30%, “зерна, овощи” – 37%, “фрукты, напитки” – 14%, “алкогольные напитки” – 13%, потребляемая ЭНЕРГИЯ – 3234 ккал/чел./день. В странах Средиземноморья с низкой частотой РМЖ (34 чел./100 тыс.): “продукты животных” – 24%, “зерна, овощи” – 63%, “фрукты, напитки” – 11%, “алкогольные напитки “ – 2.4%, ЭНЕРГИЯ – 3109 ккал/чел./день. Полученные данные могут быть использованы для профилактики РМЖ путем снижения доли в СП “продуктов животных” и “алкогольных напитков” и увеличения доли “зерна, овощи”.

## Выводы

1. Сочетанное применение димедрола и никотина полностью устраняет у мышей экстрапирамидные расстройства, вызванные подпороговой дозой галоперидола и гистамин-соматостатиновым дисбалансом в мозгу.
2. Сочетанное применение димедрола и никотина полностью устраняет у крыс экстрапирамидные расстройства, вызванные подпороговой дозой галоперидола и игистамин-соматостатиновым дисбалансом в мозгу.
3. Ингибирующее действие брусатола на активацию экспрессии iNOS в бета-клетках под действием IL-1β и IFNγ опосредовано посттранскрипционным механизмом.
4. Исследование полиморфных вариантов генов предрасположенности к паническому расстройству при псориазе показало возможность вовлеченности дофаминергической системы в развитие псориаза.
5. В странах с высокой частотой РМЖ состав структуры питания сдвинут в сторону меньшего потребления зерна и овощей и большего потребления алкогольных напитков по сравнению со странами с низкой частотой РМЖ.

## Список использованных источников

1. Zach H, Dirkx M, Pasman JW, Bloem BR, Helmich RC. The patient's perspective: The effect of levodopa on Parkinson symptoms. Parkinsonism Relat Disord. 2016. pii: S1353-8020(16)30460-6.
2. Dupont E, Christensen SE, Hansen AP, de Fine Olivarius B, Orskov H. Low cerebrospinal fluid somatostatin in Parkinson disease: an irreversible abnormality. Neurology. 1982;32(3):312–4
3. Epelbaum J, Ruberg M, Moyse E, Javoy-Agid F, Dubois B, Agid Y. Somatostatin and dementia in Parkinson's disease. Brain Res. 1983;278(1-2):376–9.
4. Masson H, Popescu I, Strubel D, Cramer H, Kuntzmann F. Somatostatin-like immunoreactivity in the cerebrospinal fluid of aged patients with Parkinson's disease. The effect of dopatherapy. J Am Geriatr Soc. 1990;38(1):19–24
5. Strittmatter M, Hamann GF, Strubel D, Cramer H, Schimrigk K. Somatostatin-like immunoreactivity, its molecular forms and monoaminergic metabolites in aged and demented patients with Parkinson's disease--effect of L-Dopa. J Neural Transm. 1996;103(5):591–602.
6. Unger J, Weindl A, Ochs G, Struppler A. CSF somatostatin is elevated in patients with postzoster neuralgia. Neurology 1988;38(9):1423–7.
7. The world Health Report Reducing Risks, Promoting Healthy Life. (2002) Geneva: World Health Organization, 2002. P. 1–19.
8. Link L.B., Canchola A.J., Bernstein L., Clarke Ch.A., Stram D.O. Ursin G., Horn-Ross P.L. Dieraty Patterns and Breast Cancer Risk in the California Teachers Study Cohort // Amer. J. Clin. Nutr. 2013. V. 98. № 6. P. 1524–1532. doi 10.3945/ajcn.113.061184
9. Willett W.C. Diet and Breast Cancer // J. Intern. Med. 2001. V. 249. P. 395–411.
10. Michels K.B., Mohllajee A.P., Roset-Bahmanyar E., Beehler G.P., Moysich K.B. Diet and Breast Cancer: a Review of the Prospective Observational Studies // Cancer. 2007. V. 109. Suppl. P. 2712–2749.
11. Fries JL, Murphy WA, Sueiras-Diaz J, Coy DH. Somatostatin antagonist analog increases  
    GH, insulin, and glucagon release in the rat. Peptides 1982;3(5):811–4.
12. Barrios V, Rodriguez-Sanchez MN, Colas B, Arilla E. Effects of acute nicotine and mecamylamine administration on somatostatin concentration and binding in the rat brain.  
    Eur J Pharmacol. 1990;179(3):263-70.
13. Ooka H, Fujita S, Yoshimoto E. Pituitary-thyroid activity and longevity in neonatally thyroxine-treated rats. Mech. Ageing Dev. 1983;22(2):113–20.
14. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. [(accessed on 29 August 2013)] // Intern. J. Cancer. 2010. V. 127.
15. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food Balance Sheets. http://faostat.fao.org/ site/354/default.aspx
16. Бушуев В.В., Голубев В.С., Коробейников А.А., Селюков Ю.Г. Человеческий капитал для социо-гуманитарного развития. М.: Энергия, 2008. 96 с.
17. Гаузер Э.Г. Географические координаты. Баку, 2010. world cities coordinates, http://erichware.info/ sposob/geograf/geogorod.htm
18. Global Health Observatory (GHO) data. Indicator and Measurement Registry. Vers. 1.7.0 BMI ≥ 25; total cholesterol ≥ 5.0; blood glucose ≥ 7.0; Insufficiently active. World Health Organization. Percentage of Defined Population. Programme Country. 2008.