

ISSN 0365-9615

**БЮЛЛЕТЕНЬ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
БИОЛОГИИ  
И МЕДИЦИНЫ**

**4**

---

**2004**

**БИОГЕРОНТОЛОГИЯ****ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ЭПИТАЛАМИНА  
НА СУТОЧНЫЙ РИТМ МЕЛАТОНИНОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ  
ЭПИФИЗА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

О.В.Коркушко, В.Х.Хавинсон\*, В.Б.Шатило, Л.В.Магдич

*Институт геронтологии АМН Украины, Киев; \*Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН*

Изучали суточный ритм концентрации мелатонина в плазме здоровых пожилых людей до и после курсового введения пептидного препарата эпифиза — эпیتالамина. Установлено модулирующее влияние эпیتالамина на мелатонинообразующую функцию эпифиза. Концентрация мелатонина в плазме в темный период суток повышалась у лиц с исходно сниженной активностью шишковидной железы, тогда как у людей с сохраненной функцией эпифиза концентрация гормона в плазме имела тенденцию к снижению.

**Ключевые слова:** *пожилой возраст, эпифиз, мелатонин, эпیتالамин*

В последние годы установлена важная роль шишковидной железы (эпифиза) в регуляции многих функций (сон, бодрствование, суточные и сезонные биологические ритмы, температура тела, активность гипофиза и периферических эндокринных желез, артериальное давление, иммунитет, антиоксидантный статус и др.) [1,11]. У животных и человека мелатонинообразующая функция эпифиза (МФЭ) снижается с возрастом. По данным ряда авторов, у пожилых и старых людей уровень мелатонина в плазме крови уменьшается по сравнению с молодыми на 10-50% [7,9-11,13]. В старости также уменьшается экскреция с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-СМ) [6,12].

Снижение выработки мелатонина эпифизом может приводить к нарушению биологических ритмов организма, способствовать развитию патологии и, по-видимому, преждевременному старению [1,8,9]. С другой стороны, опыты с пересадкой эпифизов от молодых животных старым, длительным введением мелатонина или препарата эпифиза (эпیتالамина) свидетельствуют о геропротекторном эффекте этих воздействий и увеличении продолжительности жизни [2,3,8].

Поэтому представляется важным и перспективным поиск средств, восстанавливающих МФЭ в пожилом возрасте.

Экспериментальные исследования показали возможность увеличения ночной продукции мелатонина у старых животных путем однократного или курсового введения эпیتالамина [3]. Однако у людей такие исследования не проводились, что явилось основанием для данной работы.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

На основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования отобраны некурящие и не злоупотребляющие алкоголем пожилые люди в возрасте 60-74 лет, от которых получено добровольное согласие на участие в испытаниях. Обследуемые не имели органических заболеваний ЦНС, дыхательной и эндокринной систем, злокачественных новообразований, клинически значимой патологии сердечно-сосудистой системы. Отбор, обследование и лечение проводились в стационаре Института геронтологии АМН Украины. Испытуемые получали стандартное питание, находились на свободном режиме без изменения обычно

го уровня ежедневной физической активности. Продолжительность ночного сна составляла 8 ч (22.30-6.30 ч).

В исходном состоянии суточный ритм МФЭ изучен у 31 пожилого человека. Затем обследуемых рандомизировали в 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу и исходному функциональному состоянию.

Лицам основной группы ( $n=12$ ) внутримышечно 1 раз в 3 сут в 10.00 ч вводили 10 мг пептидного препарата эпифиза — эпиталамина, растворенного в 2 мл физиологического раствора. Курс лечения состоял из 5 введений препарата. Лица контрольной группы ( $n=10$ ) по такой же схеме получали инъекции физиологического раствора.

В период обследования и лечения исключался прием  $\beta$ -адреноблокаторов, снотворных средств, транквилизаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, кофеина, алкоголя.

Суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови изучали в зимне-весенний период (декабрь-апрель) до назначения эпиталамина или плацебо и на следующие сутки после их отмены.

Для получения образцов венозной крови в одну из поверхностных вен предплечья предварительно устанавливали мини-катетер. В 9.00, 15.00, 21.00 и 3.00 ч производили забор 5 мл венозной крови. В 3.00 забор крови производился в условиях слабого освещения с помощью красного фонаря. Кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/с, плазму перенесли в пробирки, замораживали и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  не более 3 мес. Концентрацию мелатонина в плазме определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов ("DPC") в соответствии с прилагаемой инструкцией.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявленный суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови у пожилых людей имеет минимум в 15.00 ч ( $4.9 \pm 0.7$  пг/мл) и максимум — в 3.00 ч ( $46.8 \pm 13.5$  пг/мл). Амплитуда ритма в среднем составляет  $41.9 \pm 13.2$  пг/мл, соотношение между концентрацией гормона ночью и днем —  $9.55 \pm 2.31$ . В 9.00 ч уровень мелатонина в плазме достоверно выше, чем в 15.00 ч, однако существенно меньше, чем в вечернее время 21.00 ч.

При анализе индивидуальных данных выявлены 2 типа суточных ритмов концентрации мелатонина в плазме крови:

1) низкоамплитудный (у 22 из 31 человека, 71%) — характеризуется отсутствием значительно-

го ночного подъема концентрации гормона в плазме крови (менее 40 пг/мл) и соотношением между концентрацией мелатонина ночью и днем 2-7;

2) высокоамплитудный (у 9 из 31 человека, 29%) — отличается значительным повышением концентрации мелатонина ночью (более 40 пг/мл) и соотношением между концентрацией гормона ночью и днем более 7.

Молодые здоровые люди, как правило, имеют высокий ночной пик концентрации мелатонина в плазме и высокий уровень ночной экскреции 6-СМ. У пожилых и старых людей чаще выявлялось недостаточное повышение концентрации гормона в плазме в темное время суток и, как следствие, меньшая экскреция 6-СМ [4,6,7,10-13].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что МФЭ сохраняется на достаточно высоком уровне, свойственном лицам молодого возраста, менее чем у трети здоровых пожилых людей. У большинства лиц пожилого возраста функциональная активность эпифиза значительно снижена и требует коррекции.

Эффект влияния курсового введения эпиталамина на МФЭ отчетливо зависел от исходной концентрации мелатонина в плазме до лечения. Поэтому действие препарата оценивали отдельно в подгруппах людей с сохраненной ( $n=4$ ) и сниженной ( $n=8$ ) МФЭ.

У лиц с сохраненной МФЭ до лечения амплитуда суточного ритма составляла  $142.9 \pm 35.4$  пг/мл, соотношение между концентрацией гормона ночью и днем — 22.3. У всех людей этой подгруппы введение эпиталамина способствовало некоторому уменьшению концентрации мелатонина в плазме крови в 21.00 и в 3.00 ч (таблица).

У пожилых людей со сниженной МФЭ амплитуда суточного ритма составляла  $20.1 \pm 4.6$  пг/мл, соотношение между ночной и дневной концентрацией гормона — 5.9. Под влиянием эпиталамина в этой подгруппе концентрация мелатонина ночью возросла достоверно более чем в 2 раза (таблица).

Под влиянием плацебо наблюдались незначительные изменения концентрации мелатонина в плазме крови в разное время суток (таблица).

В проведенных ранее экспериментальных исследованиях однократное и курсовое введение эпиталамина крысам в 10.00 ч приводило к повышению концентрации мелатонина в эпифизе и плазме в темное время суток [3].

В нашем исследовании эпиталамин или физиологический раствор вводили пожилым людям также в 10.00 ч. В группе лиц, получавших эпиталамин, функциональная активность эпифиза

Концентрация мелатонина (пг/мл) в плазме крови в разное время суток под влиянием введения эпиталамина и физиологического раствора ( $M \pm m$ )

Время суток, ч	Период исследования	Подгруппа с сохраненной МФЭ (n=4)	Подгруппа со сниженной МФЭ (n=8)	Плацебо
9.00	До лечения	15.5±6.1	4.9±1.1	10.9±3.7
	После лечения	20.6±12.3	12.1±5.8	11.3±4.0
	Изменения	+5.2±7.6	+7.1±6.3	+0.4±1.2
15.00	До лечения	6.7±1.8	4.1±1.1	3.9±0.8
	После лечения	6.8±1.2	4.9±1.0	4.3±1.1
	Изменения	+0.1±0.8	+0.8±1.2	+0.4±0.8
21.00	До лечения	66.1±20.5*	15.3±3.3	14.8±4.1
	После лечения	30.3±11.5	16.3±4.8	12.3±3.6
	Изменения	-35.8±19.0	+1.0±2.6	-2.5±4.3
3.00	До лечения	149.6±42.2*	24.2±5.1	32.4±6.8
	После лечения	75.0±37.6	59.0±12.6*	28.1±5.9
	Изменения	-74.7±40.2*	+34.8±13.2	-4.3±6.3

Примечание.  $p < 0.05$  по сравнению: \*с данными до лечения, \*с подгруппой со сниженной МФЭ.

изменялась неоднозначно. Концентрация мелатонина в плазме крови в темный период суток повышалась при исходно сниженной функциональной активности эпифиза. У людей с сохраненной МФЭ концентрация гормона в плазме крови имела тенденцию к снижению. Это свидетельствует о модулирующем влиянии эпиталамина на МФЭ у людей пожилого возраста. В то же время у лиц контрольной группы концентрация мелатонина под влиянием физиологического раствора не изменялась. Полученные результаты дают основание рекомендовать эпиталамин для коррекции возрастного нарушения суточного ритма МФЭ у людей пожилого возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. // Рос. физиол. журн. 1998. Т. 83, № 8. С. 1-10.
2. Анисимов В.Н. // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 55-74.
3. Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh. // Ann. NY Acad. Sci. 1992. Vol. 673. P. 53-57.
4. Bergiannaki J.D., Soldatos C.R., Paparrigopoulos T.J. et al. // J. Pineal Res. 1995. Vol. 18, N 3. P. 159-164.
5. Cugini P., Touitou Y., Bogdan A. et al. // Chronobiol. Int. 2001. Vol. 18, N 1. P. 99-107.
6. Hendrick J.C., Crasson M., Hagelstein M.T. et al. // Ann. Endocrinol. (Paris). 2002. Vol. 63, N 1. P. 3-7.
7. Ohashi Y., Okamoto N., Uchida K. et al. // Biol. Signals. 1997. Vol. 6, N 4-6. P. 301-306.
8. Pierpaoli W., Regelson W. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91, N 2. P. 787-791.
9. Touitou Y., Bogdan A., Auzeby A., Selmaoui B. // Therapie. 1998. Vol. 53, N 5. P. 473-478.
10. Touitou Y. // Exp. Gerontol. 2001. Vol. 36, N 7. P. 1083-1100.
11. Waldhauser F., Kovacs J., Reiter E. // Ibid. 1998. Vol. 33, N 7-8. P. 759-772.
12. Wetterberg L., Bergiannaki J.D., Paparrigopoulos T. et al. // Psychoneuroendocrinology. 1999. Vol. 24, N 2. P. 209-226.
13. Zhao Z.Y., Xie Y., Fu Y.R. et al. // Chronobiol. Int. 2002. Vol. 19, N 6. P. 1171-1182.

Получено 12.11.03