

О.В. Коркушко¹, Б.А. Лапин², Н.Д. Гончарова², В.Х. Хавинсон³, В.Б. Шатило¹,
А.А. Венгерин², И.А. Антонюк-Щеглова¹, Л.В. Магдич¹

НОРМАЛИЗУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ ЭПИФИЗА НА СУТОЧНЫЙ РИТМ МЕЛАТОНИНА У СТАРЫХ ОБЕЗЬЯН И ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹ Институт геронтологии АМН Украины, Киев-114, ул. Вышгородская, 67, 04114 Украина; vshatilo@ukr.net; ² Институт медицинской приматологии РАМН, Сочи-Адлер, Веселое-1, ndgoncharova@mail.ru; ³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

При старении у обезьян и людей уменьшается ночной и среднесуточный уровень мелатонина в плазме крови, а также амплитуда циркадианного ритма гормона, что свидетельствует о нарушении мелатонин-образующей функции эпифиза. У старых обезьян и пожилых людей пептидные препараты эпифиза (эпиталамин — комплекс пептидов, выделенных из железы, и эпиталон — синтетический тетрапептид) восстанавливают ночную продукцию эндогенного мелатонина, что приводит к нормализации циркадианного ритма гормона в плазме крови. У пожилых людей эпиталамин и эпиталон оказывают модулирующее влияние на функциональное состояние эпифиза: ночной уровень мелатонина повышается у людей с функциональной недостаточностью эпифиза. Препараты эпифиза, эффективно повышающие концентрацию мелатонина и не оказывающие побочных действия, могут использоваться в клинической гериатрической практике.

Ключевые слова: эпифиз, пептиды, суточный ритм мелатонина, молодые и старые обезьяны, пожилые люди.

Введение

Известно, что мелатонин участвует в формировании суточных и сезонных биоритмов, регулирует функциональное состояние эндокринных желез, температуру тела, углеводный и липидный обмен, артериальное давление [1, 27, 44, 45, 48, 55, 61, 74]. Как мощный антиоксидант, иммуномодулятор и онкостатик, мелатонин увеличивает продолжительность жизни животных, что позволило отнести его к числу геропротекторов [2, 62, 63].

Во многих исследованиях, в том числе в наших работах, было отмечено возраст-зависимое уменьшение ночного пика концентрации мелатонина в плазме крови и ночной экскреции 6-ГМС [6, 13, 17, 47, 53, 58, 64, 65, 69, 70–72, 75], что свидетельствует о снижении мелатонин-образующей функции эпифиза в процессе физиологического старения.

Такие результаты демонстрируют важную роль мелатонин-образующей функции эпифиза в поддержании

адаптационных возможностей людей пожилого возраста [12, 17, 18, 23]. Лица с сохраненной функцией эпифиза имеют более высокие показатели физической и психомоторной работоспособности, нормальные суточные ритмы показателей сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции, температуры тела, концентрации мелатонина в плазме крови и титра тимического сывороточного фактора. У них также меньше функциональный возраст сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о более медленном темпе развития ее возрастных изменений. С другой стороны, у пожилых людей с функциональной недостаточностью эпифиза физическая и психомоторная работоспособность на 20–40 % ниже возрастной нормы. У них нарушены суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови и титра тимического сывороточного фактора, меньше амплитуда суточных ритмов показателей сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции, температуры тела. Кроме того, более значительное различие между функциональным возрастом сердечно-сосудистой системы и календарным возрастом свидетельствует об ускоренном старении этих пожилых людей.

Существует мнение, что возраст-зависимое снижение мелатонин-образующей функции эпифиза является следствием функциональных, а не структурных изменений в шишковидной железе и других звеньях циркадианной системы организма [7, 51, 52, 60, 67, 70]. В таком случае открываются реальные возможности для целенаправленной коррекции функциональной недостаточности эпифиза в пожилом и старческом возрасте.

В эксперименте для улучшения мелатонин-образующей функции эпифиза были использованы пептидные препараты эпифиза [7, 9, 13, 14]. Однако их эффективность недостаточно изучена у старых обезьян и пожилых людей [16, 40, 50, 57]. Более того, эффекты курсового введения различных пептидных препаратов эпифиза у обезьян и людей разного возраста ранее не сопоставлялись.

Материалы и методы. Схемы введения препаратов

Экспериментальные исследования проведены в летне-осеннее время (июнь–сентябрь) у клинически здоровых самок макак резусов с массой тела 4–6 кг, содержащихся в питомнике ГУ НИИ медицинской приматологии РАНН (г. Сочи–Адлер). Животные, в индивидуальных метаболических клетках, с 7.00 ч до 19.00 ч находились в изолированной комнате с контролируемым освещением. Они получали сбалансированное питание в виде брикетированного корма, изготовленного по технологии фирмы Altromin (Германия), а также дополнительно свежие овощи, фрукты и воду в неограниченном количестве. До проведения экспериментов животные в течение 4-х недель проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия крови.

Оценка возрастных изменений мелатонин-образующей функции эпифиза проведена у 13 молодых (6–8 лет) и 13 старых (20–26 лет) самок макак резусов. У 12 обезьян (6 молодых и 6 старых) взятие образцов крови проводили в 10.00, 16.00, 22.00, 4.00 и 10.00 ч следующих суток. У остальных 14 животных (7 молодых и 7 старых) взятие образцов крови проводили в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Для изучения влияния эпиталамина на функцию эпифиза использовали 7 молодых и 7 старых обезьян. После адаптационного периода у животных определяли базальный уровень мелатонина в периферической крови, взятой в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток. Через две недели 4 молодым и 4 старым животным в течение 10 дней вводили внутримышечно эпиталамин в дозе 5 мг/животное 1 раз в сутки. Фармакопейный препарат эпиталамин представляет собой комплекс пептидов, полученных методом уксуснокислой экстракции из пинеальных желез крупного рогатого скота, разработанный в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАНН [56]. Контрольным животным (3 молодым и 3 старым) в течение 10 дней вводили плацебо (1 мл 0,9% раствора хлористого натрия). Взятие образцов крови проводилось на 10-е сутки введения эпиталамина или плацебо в 9.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Влияние эпиталона на функцию эпифиза исследовали у 6 молодых и 6 старых обезьян. После адаптационного периода (4 нед) у 18 животных определяли базальный уровень мелатонина в 10.00, 16.00, 22.00, 4.00 и 10.00 ч следующих суток. Через две недели 6 молодым и 6 старым обезьянам в течение 10 дней вводили эпиталон — тетрапептид (Ala-Glu-Asp-Gly), синтезированный на основе анализа аминокислотного состава эпиталамина в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАНН [56]. Препарат применяли внутримышечно в дозе 10 мкг/животное 1 раз в сутки. Контрольную группу составили 3 молодых и 3 старых животных, которым по аналогичной схеме вводили плацебо. На 7-е и 10-е сутки после начала введения эпиталона или плацебо проводили взятие образцов крови в 10.00 и 22.00 ч для определения концентрации мелатонина.

Концентрацию мелатонина в плазме определяли иммуноферментным методом, включающим предва-

рительную очистку гормона на хроматографических колонках, с помощью наборов реактивов «Melatonin-ELISA» (IBL, Германия). Для оценки ее циркадианного ритма рассчитывали среднесуточную концентрацию мелатонина (пг/мл) и амплитуду суточного ритма гормона.

Клинические исследования. Суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови исследованы у 15 здоровых молодых (в возрасте 20–34 лет) и 49 здоровых пожилых людей (60–79 лет). Отбор в обе группы осуществляли с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов, которые позволили исключить патологию сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем.

Испытуемые получали стандартное питание, находились на свободном режиме без изменения обычного уровня ежедневной физической активности. Продолжительность ночного сна составляла 8 часов (22.30–6.30 ч).

Исследования проведены в зимне-весенний период года (декабрь–апрель) после одобрения протокола Этическим комитетом и получения от каждого больного письменного информированного согласия.

Концентрацию мелатонина в плазме определяли с использованием стандартных радиоиммунных наборов компании DPC (США). Пробы венозной крови брали через предварительно установленный миникатетер в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Для исключения угнетающего влияния света на функцию шишковидной железы забор крови вечером и ночью проводили в условиях слабого красного освещения. Гепаринизированную кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, плазму помещали в пробирки, замораживали и хранили при температуре –20 °С не более 3-х мес.

После изучения фонового состояния пожилых людей рандомизировали в три однотипные группы: 15 чел. получали эпиталамин (группа 1), 15 чел. — эпиталон (группа 2), 10 чел. — физиологический раствор (плацебо) (группа 3). Контрольную группу составили 10 молодых здоровых людей.

Эпиталамин в дозе 10 мг (в 2 мл физиологического раствора) вводили внутримышечно 1 раз в 3 сут в 10 ч утра. Курс состоял из пяти инъекций, курсовая доза 50 мг. Целесообразность введения эпиталамина пожилым людям 1 раз в 3 сут обоснована результатами экспериментальных исследований [11, 20]. Авторы показали, что функциональная активность пинеалцитов повышается в течение 24–48 ч после инъекции эпиталамина и постепенно снижается к окончанию 3-х суток. Оптимальная доза и продолжительность курса определены нами ранее на основании изучения эффектов введения разных курсовых доз эпиталамина пожилым больным с ИБС и ускоренным старением сердечно-сосудистой системы [15]. Оптимальное время для введения эпиталамина обосновано исследованиями [7, 40], в которых показано повышение синтеза мелатонина в эпифизе при введении препарата в 10 ч утра.

Эпиталон применяли внутримышечно ежедневно в 10 ч утра в дозе 0,01 мг (в 2 мл физиологического раствора). Курс состоял из десяти инъекций, курсовая

доза 0,1 мг. Такая схема введения эпیتالона использовалась ранее у обезьян, у которых под влиянием препарата отмечено достоверное повышение концентрации мелатонина в плазме крови [14, 57].

Пожилым людям контрольной группы в течение 10 сут ежедневно в 10 ч утра внутримышечно вводили 2 мл физиологического раствора (плацебо).

До и после курсового введения эпیتالона, эпیتالона или плацебо исследовали концентрацию мелатонина в плазме крови радиоиммунным методом в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми статистическими методами с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований

Суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови у молодых и старых обезьян

Концентрация мелатонина, независимо от возраста обезьян, имела отчетливо выраженный циркадианный ритм с максимальными значениями в ночное время (22.00–4.00 ч) и минимальными в 16.00 ч (рис. 1). При этом уровень мелатонина вечером и ночью у старых животных достоверно ниже по сравнению с молодыми. С возрастом уменьшаются среднесуточная концентрация мелатонина (у старых $30,0 \pm 2,5$ пг/мл, у молодых $44,2 \pm 4,0$ пг/мл, $p < 0,05$) и амплитуда циркадианного ритма уровня мелатонина в крови (у старых $47,2 \pm 5,0$ пг/мл, у молодых $78,6 \pm 7,0$ пг/мл, $p < 0,05$).

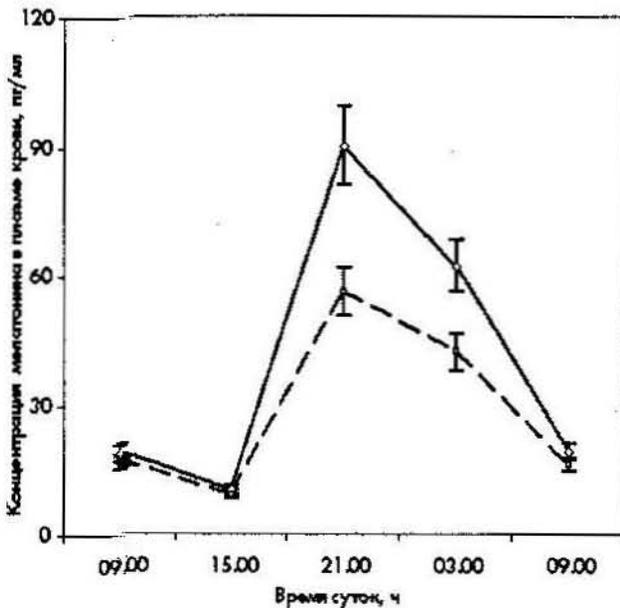


Рис. 1. Концентрация мелатонина в плазме крови в различные время суток у самок макак резусов разного возраста.

Сплошная линия — молодые животные, пунктирная — старые.

Суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови у здоровых молодых и пожилых людей

У здоровых людей пожилого возраста концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток существенно ниже, чем у молодых (рис. 2).

Это связано с тем, что у большинства пожилых людей (71 %) функциональная активность эпифиза снижена. Концентрация мелатонина у них днем меньше 10 пг/мл, ночью — менее 40 пг/мл, амплитуда суточного ритма не превышает 30 пг/мл. В то же время у каждого третьего пожилого человека уровень мелатонина в крови достаточно высокий, а амплитуда его суточного ритма такая же, как у молодых людей, что свидетельствует о сохраненной мелатонин-образующей функции эпифиза (Коркушко и др., 2004).

В зависимости от ночного уровня мелатонина в плазме пожилые люди распределены в две группы, которые различались по амплитуде циркадианного ритма концентрации мелатонина в плазме (она почти в 7 раз больше у лиц с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза) (табл. 1).

У обследованных с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза уровень мелатонина в плазме ночью составлял от 43 пг/мл до 144 пг/мл, в среднем 94 ± 22 пг/мл, что соответствует концентрации мелатонина у молодых здоровых людей. У пожилых со сниженной мелатонин-образующей функцией эпифиза концентрация мелатонина в плазме ночью составляла

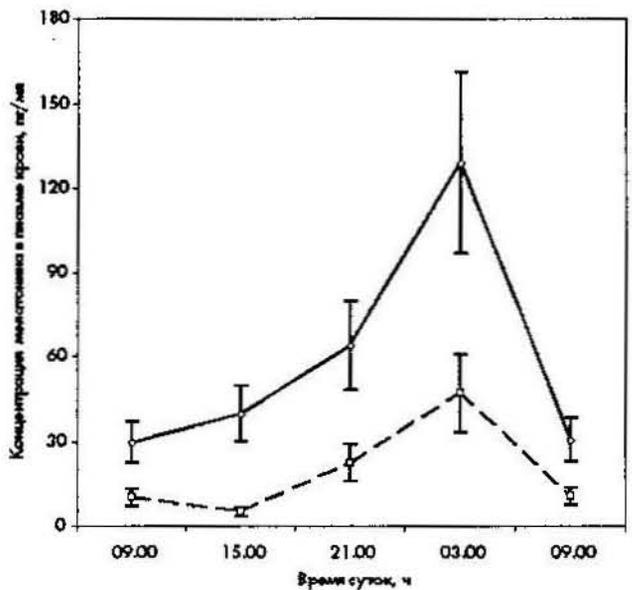


Рис. 2. Концентрация мелатонина в плазме крови у здоровых молодых и пожилых людей.

Сплошная линия — молодые люди, пунктирная — пожилые.

Таблица 1

Концентрация мелатонина в плазме крови у пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза (пг/мл)

Группа пожилых людей	Частота выявления, %	Амплитуда суточного ритма	Отношение концентрации мелатонина ночью и днем
С сохраненной функцией эпифиза	29	102±28	17,6±2,3
Со сниженной функцией эпифиза	71	16±35*	4,7±0,8*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе с сохраненной функцией эпифиза.

от 12 пг/мл до 40 пг/мл, в среднем 17 ± 2 пг/мл, т.е. значительно ниже, чем у молодых и у пожилых с сохраненной функцией эпифиза.

Коррекция возрастных нарушений мелатонинобразующей функции эпифиза

Влияние курсового введения пептидных препаратов на мелатонин-образующую функцию эпифиза у молодых и старых обезьян

У молодых обезьян эпиталон не оказывал влияния на концентрацию мелатонина в плазме крови в разное время суток. В то же время, у старых животных на 10-е сутки опыта отмечалось существенное (в 1,7–1,8 раза) повышение уровня мелатонина в 22.00 ч по сравнению как с исходным уровнем, так и с соответствующими значениями мелатонина в контрольной группе. Концентрация мелатонина у старых обезьян достигала уровня мелатонина у молодых животных (табл. 2). Более того, у старых обезьян восстановилась амплитуда суточного ритма мелатонина.

Введение эпиталамина, так же как и эпиталона, не оказывало влияния на концентрацию мелатонина в крови у молодых обезьян (табл. 3).

У старых животных на 10-е сутки введения эпиталамина отмечено существенное повышение уровня мелатонина в вечернее (21 ч) и ночное время (3 ч), что привело к достоверному росту (в 2 раза) амплитуды циркадианного ритма концентрации мелатонина в плазме крови. У контрольных животных обеих возрастных групп, которые получали физиологический раствор, концентрация мелатонина и ее суточный ритм не изменились.

При сопоставлении эффектов введения эпиталона и эпиталамина может показаться, на первый взгляд, что у старых обезьян оба препарата оказывают одинаковое воздействие (рис. 3).

Однако сопоставимое повышение концентрации мелатонина в плазме крови было достигнуто в результате применения различных дозировок эпиталона (разовая 10 мкг, курсовая 100 мкг) и эпиталамина (разовая 5 мкг, курсовая 50 мкг). Учитывая соотношение доз препаратов 1:500, можно полагать, что полученные результаты свидетельствуют о более высокой биологической активности эпиталона.

Таким образом, у самок обезьян пептидные препараты эпифиза не только улучшают мелатонин-образующую функцию шишковидной железы, но и восстанавливают нарушенный при старении суточный ритм образования эндогенного мелатонина.

Влияние курсового введения пептидных препаратов на мелатонин-образующую функцию эпифиза у здоровых людей разного возраста

Распределение пожилых людей в зависимости от исходного функционального состояния шишковидной железы показало, что в каждой группе у большинства

Таблица 2

Концентрация мелатонина в плазме крови у обезьян разного возраста до и после курсового введения эпиталона или плацебо (пг/мл)

Время суток, ч	Молодые животные (6–8 лет)		Старые животные (20–27 лет)	
	до введения	после введения	до введения	после введения
Эпиталон				
10.00	14±4	13±2	10±1	20±7
22.00	86±7	90±7	45±8	81±9**
Амплитуда ритма	72	77	35	61**
Плацебо				
10.00	15±1	14±1	12±1	15±3
22.00	79±6	80±6	41±6	41±6
Амплитуда ритма	64	66	29	26

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до введения эпиталона; ** $p < 0,05$ по сравнению с показателем у контрольных животных.

Концентрация мелатонина в плазме крови у обезьян разного возраста до и после курсового введения эпیتالамина (пг/мл)

Время суток, ч	Молодые животные (6-8 лет)		Старые животные (20-27 лет)	
	до введения	после введения	до введения	после введения
9.00	44±7	53±10	26±6	23±8
21.00	73±10	74±4	43±6	77±9*
03.00	73±9	72±10	53±6	71±6*
Амплитуда ритма	29	21	27	54*

* p<0,05 по сравнению с показателем до введения эпیتالамина.

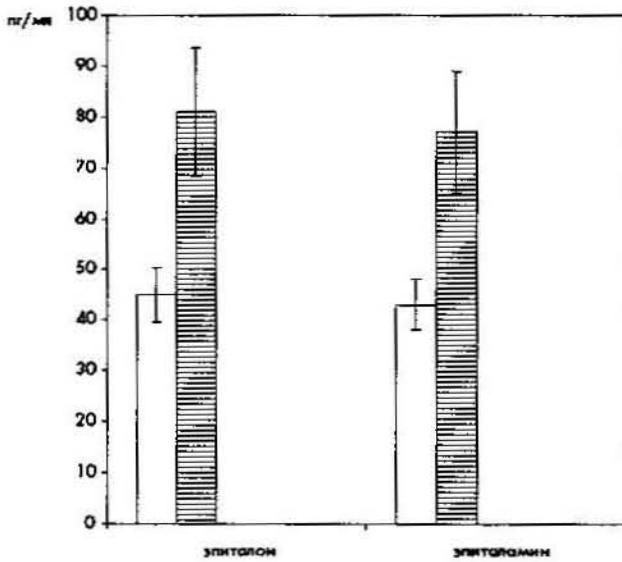


Рис. 3. Концентрация мелатонина в плазме крови у старых обезьян в вечернее время суток (22.00 ч) до и после курсового введения пептидных препаратов эпифиза. Белые столбики — до введения препаратов, заштрихованные — на 10-е сутки введения эпیتالона или эпیتالамина.

обследованных снижена мелатонин-образующая функция эпифиза и нарушен суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови (табл. 4).

Таблица 4

Распределение здоровых пожилых людей в зависимости от функционального состояния шишковидной железы

Препарат	Группы обследованных людей		
	всего	со сниженной функцией эпифиза	с сохраненной функцией эпифиза
Эпیتالон	15	12	3
Эпیتالамин	15	10	5
Плацебо	10	8	2

Примечания. Сниженная функция эпифиза — концентрация мелатонина в плазме в 3 ч ночи менее 40 пг/мл; сохраненная функция эпифиза — концентрация мелатонина в плазме в 3 ч ночи выше 40 пг/мл.

Из представленных в табл. 5 данных следует, что у пожилых людей контрольной группы, получавших физиологический раствор, наблюдались незначительные изменения концентрации мелатонина в плазме крови. При анализе индивидуальных суточных ритмов также не установлено их изменений под влиянием плацебо. Это свидетельствует о стабильности суточного ритма мелатонин-образующей функции эпифиза, отсутствии его значимых спонтанных изменений в стандартных условиях.

Эффект влияния курсового введения эпیتالамина на мелатонин-образующую функцию эпифиза зависел от исходной концентрации мелатонина в плазме, поэтому действие препарата оценивали отдельно в подгруппах людей с сохраненной (5 человек) и сниженной мелатонинобразующей функцией эпифиза (10 человек).

Таблица 5

Концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток до и после введения физиологического раствора у пожилых людей контрольной группы (пг/мл)

Время суток, ч	Период исследования	Концентрация мелатонина
09.00	до введения	11±4
	после введения	11±4
15.00	до введения	4±1
	после введения	4±1
21.00	до введения	15±4
	после введения	12±4
03.00	до введения	33±7
	после введения	28±6

У лиц с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза эпیتالамин достоверно уменьшил ночной пик концентрации мелатонина в плазме крови (табл. 6). У пожилых людей, имеющих сниженную мелатонин-образующую функцию эпифиза, под влиянием пептидного препарата концентрация мелатонина в 3 ч ночи повысилась более чем в два раза.

Таблица 6

Концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток до и после курсового введения эпипаламина у людей пожилого возраста (пг/мл)

Время суток, ч	Период исследования	Подгруппа со сниженной функцией эпифиза (n=10)	Подгруппа с сохраненной функцией эпифиза (n=5)
09.00	до введения	5±1	16±6
	после введения	12±6	21±12
15.00	до введения	4±1	7±2
	после введения	5±1	7±1
21.00	до введения	15±3	66±21*
	после введения	16±5	30±12
03.00	до введения	24±5	150±42*
	после введения	59±13*	75±38

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем в подгруппе пожилых людей со сниженной функцией эпифиза; * $p < 0,05$ по сравнению с показателем до введения эпипаламина.

Таблица 7

Концентрация мелатонина в плазме крови у пожилых людей со сниженной функцией эпифиза до и после курсового введения эпипалона или физиологического раствора (пг/мл)

Время суток, ч	Период исследования	Эпипалон (n=12)	Физиологический раствор (n=8)
09.00	до введения	9±1	9±2
	после введения	10±2	9±3
15.00	до введения	5±1	4±1
	после введения	6±1	4±1
21.00	до введения	12±3	12±3
	после введения	25±4*	11±3*
03.00	до введения	20±4	27±4
	после введения	49±7*	25±4*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до введения эпипалона; * $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе с введением эпипалона.

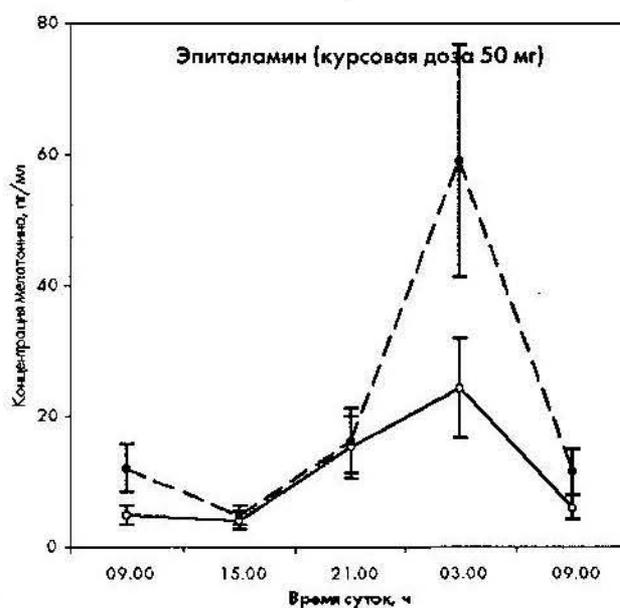
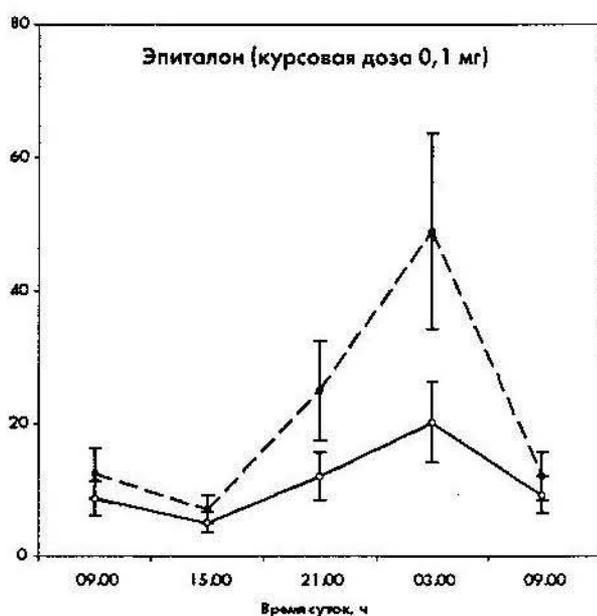


Рис. 4. Концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток у пожилых людей со сниженной мелатонин-образующей функцией эпифиза до и после введения пептидных препаратов.

Сплошная линия — до введения препаратов, пунктирная — после.

Зависимость эффекта эпیتالамина от исходного уровня мелатонин-образующей функции эпифиза свидетельствует о модулирующем влиянии пептидного препарата. В то же время у обследованных людей контрольной группы, получавших инъекции физиологического раствора, концентрация мелатонина не изменилась (см. табл. 5).

Влияние курсового введения эпیتالона отличалось от влияния физиологического раствора существенным повышением концентрации мелатонина в плазме как в 3 ч ночи, так и в 21 ч вечера (табл. 7). В течение светлого периода суток эпیتالон не изменял концентрацию мелатонина в плазме.

Необходимо отметить, что в использованных дозах эпیتالамин и эпیتالон оказывали одинаковое влияние на концентрацию мелатонина в плазме крови в 3 ч ночи (рис. 4).

Однако сопоставимый эффект пептидных препаратов достигался введением значительно меньшей курсовой дозы эпیتالона (0,1 мг) по сравнению с эпیتالамином (50 мг), что характеризует более высокую биологическую активность эпیتالона. К такому же выводу на основании экспериментальных исследований пришли ранее В.Х. Хавинсон и В.Н. Анисимов [33, 34]. Другой отличительной особенностью действия эпیتالона на людей пожилого возраста является то, что концентрация мелатонина в плазме повышалась не только ночью, но и в 21 ч вечера, совпадая с периодом начала физиологического подъема секреторной активности эпифиза.

Таким образом, у пожилых людей с функциональной недостаточностью шишковидной железы эпیتالон в значительно меньшей курсовой дозе оказывал сопоставимое с эпیتالамином активирующее воздействие на мелатонин-образующую функцию эпифиза. В то же время у троих пожилых людей с сохраненной функцией шишковидной железы эпیتالон не изменял концентрацию мелатонина в плазме крови. Поэтому, характеризуя влияние эпیتالона в целом, можно говорить о модулирующем воздействии этого пептидного препарата на функциональную активность шишковидной железы.

Обсуждение результатов

Адаптация организма к изменениям светового режима осуществляется циркадианной системой, функциональными звеньями которой являются сетчатка, ретино-гипоталамический тракт, супрахиазматическое ядро гипоталамуса, верхние шейные симпатические ганглии, эпифиз [73]. Влияние эпифиза на циркадианные и цирканнуальные ритмы осуществляется посредством мелатонина, секреция которого периодически изменяется в течение суток и в течение года в соответствии с ритмами внешней освещенности.

В старости мелатонин-образующая функция пинеальной железы прогрессивно снижается в основном за счет угнетения формирования ночного пика мелатонина [6, 17, 53, 58, 65, 70, 75].

Процесс старения затрагивает различные звенья циркадианной системы. В сетчатке уменьшается количество фоторецепторов, снижается их чувствительность к световым сигналам [59]. В супрахиазматических ядрах гипоталамуса при старении уменьшается количество нейронов и рецепторов к мелатонину [54, 68]. В них появляются апоптозные, гиперхромные и дистрофически измененные нейроны. В большинстве нейронов происходит избыточное накопление липидов и липофусцина [24, 46, 66].

Ослабление функциональной активности эпифиза при старении может быть обусловлено уменьшением плотности и реакционной способности бета-адренорецепторов мембран пинеалоцитов, взаимодействующих с норадреналином [51, 52]. С возрастом нарушается синтез и освобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических волокон. Уменьшение содержания в эпифизе предшественников мелатонина и активности N-ацетилтрансферазы, ключевого фермента реакций превращения серотонина в мелатонин, также способствует снижению ночной продукции мелатонина [60].

У старых животных гипофункция эпифиза приводит к нарушению циркадианных и цирканнуальных ритмов функционального состояния тимуса, иммунной системы, надпочечников и половых желез [10, 22, 24].

Однократное введение экзогенного ^3H -мелатонина половозрелым крысам приводит к достоверному повышению (на 77 %) содержания мелатонина в эпифизе за счет активного захвата пинеалоцитами [7, 8, 39]. Однако поглощение ^3H -мелатонина значительно уменьшалось на фоне предварительного 10-дневного введения малой дозы (0,05 мг/кг) и полностью прекращалось при использовании умеренной дозы гормона (0,5 мг/кг). Более того, при 10-дневном введении мелатонина отмечались морфологические признаки угнетения функциональной активности пинеалоцитов.

В последнее время, наряду с мелатонином, интенсивно изучаются биологические эффекты пептидных факторов эпифиза. В ряде исследований показано, что пептидные препараты эпیتالамин и эпیتالон оказывают разностороннее влияние на стареющий организм. Они увеличивают продолжительность жизни [5, 33, 34, 40, 42, 43]; уменьшают реакции свободнорадикального окисления и повышают активность антиоксидантных ферментов [3, 36, 39]; угнетают спонтанный и индуцированный канцерогенез [38, 41, 49]; улучшают состояние механизмов нейроэндокринной регуляции [2, 29, 32]; проявляют иммуномодулирующий эффект [11, 19, 28]; уменьшают нарушения липидного и углеводного обмена [35].

Высказано предположение, что значительная часть благоприятных эффектов пептидных препаратов эпифиза связана с их стимулирующим влиянием на выработку эндогенного мелатонина. Экспериментальные исследования подтвердили правильность этой гипотезы [40, 50, 57].

Хронофармакологическое исследование влияния эпиталамина на формирование ночного пика мелатонина в пинеальной железе показало четкую зависимость эффекта от времени введения препарата [8, 40]. Отмечено, что у крыс ни дневное, ни вечернее, ни ночное введение эпиталамина не стимулирует формирование ночного пика мелатонина в пинеальной железе. Однако однократное и курсовое (ежедневно в течение 5 сут) введение эпиталамина в 10 ч утра приводило к повышению содержания мелатонина в пинеальной железе. Вследствие активирующего влияния эпиталамина на функциональное состояние пинеалоцитов у животных существенно (на 55 %) увеличилась концентрация мелатонина в сыворотке крови. Эпиталамин более значительно повышал уровень мелатонина зимой, нежели летом, сохраняя при этом цирканнуальный ритм мелатонин-образующей функции эпифиза.

У получавших эпиталамин животных наблюдались благоприятные изменения ультраструктуры эпифиза. Усиление функциональной активности пинеалоцитов выявлялось в течение 24–48 ч и заканчивалось через 72 ч после однократной инъекции эпиталамина [20, 26]. При этом исследователи отмечали расширение канальцев гранулярной и гладкой эндоплазматической сети, что свидетельствует об усилении синтеза и секреции мелатонина.

Электронно-микроскопическое исследование показало, что у подвергнутых общему гамма-облучению крыс после введения эпиталона наблюдаются ультраструктурные признаки повышения функциональной активности эпифиза [37]. В другом исследовании интраназальное введение эпиталона усиливало экспрессию гена *c-fos* в пинеалоцитах, которая зависит от уровня активности клеток. Кроме того, отмечено повышение электрической активности пинеалоцитов [30].

В основе активирующего влияния пептидов эпифиза на функциональное состояние пинеалоцитов может лежать повышение чувствительности сетчатки глаза и супрахиазматических ядер гипоталамуса к стимулам, восстановление катехоламинергической регуляции функции эпифиза.

Отмечено, что препараты эпифиза оказывают благоприятное воздействие на структуру и функцию супрахиазматических ядер гипоталамуса (СХЯ). Так, при длительном введении эпиталамина в нейронах СХЯ уменьшается количество липидных включений и липофусцина, повышается функциональная активность гранулярной эндоплазматической сети до уровня молодых

животных [21]. По данным В.Д. Слепушкина и др. [31], под влиянием 10-дневного введения эпиталамина происходит накопление нейросекреторного материала в нейрогипофизе, повышается активность нейросекреторных клеток паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса.

Другие исследователи отмечали, что под влиянием курсового введения эпиталамина в СХЯ старых мышей изменяется баланс нейромедиаторов, отмечается улучшение соотношения между содержанием норадреналина и серотонина [10, 25]. Сдвиги в обмене нейромедиаторов способствуют восстановлению сниженной с возрастом чувствительности ядер гипоталамуса к регуляторным влияниям центральных мозговых структур и периферических сигналов. Это объясняет, почему у старых самок крыс эпиталамин повышает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к эстрогенам и восстанавливает циклическую деятельность яичников [4, 32].

Вследствие улучшения функционального состояния супрахиазматического ядра гипоталамуса и мелатонин-образующей функции эпифиза пептидные препараты оказывают нормализующее воздействие на нарушенные в процессе старения биологические ритмы организма. Так, в опытах на обезьянах Н.Д. Гончаровой и др. [13] продемонстрировано, что курсовое введение эпиталона способствует восстановлению суточного ритма концентрации кортизола в крови у старых животных. В исходном состоянии у них, в отличие от молодых обезьян, уровень кортизола утром и вечером одинаков. После введения эпиталона концентрация кортизола уменьшилась вечером почти на 30 %. Вследствие этого у старых животных появился отчетливый суточный ритм гормона с амплитудой, которая достоверно не отличалась от таковой у молодых обезьян.

Возможность нормализации эндокринной функции тимуса и ее суточного ритма с помощью эпиталамина показана у крыс линии Вистар [21]. У стареющих (17 мес) и старых (27 мес) животных под влиянием эпиталамина титр ТСФ становился достоверно выше, чем у контрольных животных аналогичного возраста, получавших физиологический раствор. При этом пептидный препарат эпифиза восстанавливал ночной показатель титра ТСФ до уровня молодых 6-месячных животных. Наряду с улучшением эндокринной функции тимуса эпиталамин существенно уменьшил ночью концентрацию кортикостерона в сыворотке крови у старых крыс, что привело к достоверному росту амплитуды суточного ритма кортикостерона до уровня, характерного для молодых животных.

В другой серии экспериментов исследована возможность восстановления цирканнуального ритма эндокринной функции тимуса у старых мышей линии СВА [10]. Начиная с 4-месячного возраста, животным

периодически проводилось курсовое введение эпیتالамина. У контрольных молодых мышей цирканнуальный ритм титра ТСФ характеризуется максимумом в летний и осенний период года и минимальным уровнем зимой. У старых животных титр ТСФ мало изменяется в течение года, амплитуда цирканнуального ритма показателя значительно меньше, чем у молодых, а акрофаза ритма смещена на осень. Под влиянием эпیتالамин титр ТСФ у старых мышей существенно возрос в разное время года, особенно летом и осенью. В целом наблюдалось восстановление акрофазы цирканнуального ритма ТСФ (смещение с осени на лето) и увеличение почти в 3 раза его амплитуды. У получавших эпیتالамин старых животных цирканнуальный ритм эндокринной функции тимуса приближался к таковому у молодых мышей. Эпیتالамин также оказывал нормализующее влияние на цирканнуальный ритм секреции кортикостерона в плазме крови.

Таким образом, в отличие от мелатонина, который при длительном введении в организм приводит к дозо-зависимому угнетению секреторной активности эпифиза, курсовое введение пептидного препарата эпیتالамин в утреннее время суток (10 ч) оказывает активизирующее воздействие на ночную секрецию мелатонина в пинеальной железе, что сопровождается повышением ночного пика концентрации мелатонина в плазме крови как у молодых, так и у старых крыс, а у последних как зимой, так и летом [9, 40].

В данном исследовании нами впервые показано, что у пожилых людей пептидные препараты оказывают на мелатонин-образующую функцию эпифиза модулирующее влияние — у лиц с функциональной недостаточностью железы уровень мелатонина в плазме крови повышается ночью более, чем в два раза, но существенно не изменяется у обследованных с сохраненной функцией эпифиза. Аналогичное влияние пептидные препараты оказывают на амплитуду суточного ритма мелатонина.

Эпیتالамин и эпیتالон у старых обезьян и пожилых людей в одинаковой степени повышают концентрацию мелатонина в плазме крови в 3 ч ночи, однако такой эффект был достигнут при введении значительно меньшей курсовой дозы эпیتالона (0,1 мг) по сравнению с эпیتالамином (50 мг). Это свидетельствует о более высокой биологической активности эпیتالона. Другой особенностью действия эпیتالона на пожилых людей является повышение концентрации мелатонина в плазме не только ночью, но и в 21 ч вечера, т.е. в период начала физиологического подъема секреторной активности эпифиза.

Для устранения функциональной недостаточности шишковидной железы в пожилом возрасте можно использовать мелатонин и пептидные препараты эпифиза. Однако необходимо отметить, что мелатонин, являясь средством заместительной терапии, не оказывает нор-

мализирующего влияния на биосинтез этого вещества в эпифизе. Более того, при длительном применении фармакологических доз мелатонина возможно угнетение выработки его эндогенным путем. До выяснения вопросов безопасности длительного применения мелатонина его препараты могут применяться для коррекции функциональной недостаточности эпифиза короткими курсами (2–4 недели) в минимальных дозах (0,3–1 мг). Перед назначением необходимо оценить состояние мелатонин-образующей функции эпифиза путем определения концентрации мелатонина в плазме крови в 2–3 ч ночи или уровня ночной экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой. На наш взгляд, мелатонин не нужно назначать пожилым людям с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза, например, если уровень гормона в плазме в 3 ч ночи превышает 40 нг/л.

Преимущество пептидных препаратов эпифиза состоит в том, что они оказывают модулирующее влияние на функциональную активность пинеалоцитов. При сниженной мелатонин-образующей функции эпифиза эпیتالамин и эпیتالон проявляют мягкое стимулирующее воздействие на эндогенный синтез мелатонина, что приводит к умеренному повышению концентрации гормона в плазме крови в темное время суток. У людей с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза введение пептидных препаратов не оказывает стимулирующего или угнетающего влияния на выработку эндогенного мелатонина. Поэтому назначение эпیتالамин и эпیتالон не требует предварительной оценки функционального состояния эпифиза.

Для восстановления мелатонин-образующей функции эпифиза эпیتالамин целесообразно использовать двухнедельным курсом (по 10 мг внутримышечно в 10 ч утра, 1 инъекция в 3 сут, курсовая доза 50 мг) через каждые 4–6 месяцев. Аналогичный эффект может быть достигнут после 10-дневного курсового введения эпیتالона в дозе 10 мкг ежедневно, 2–3 курса в течение года.

Выводы

1) При старении в организме обезьян и людей уменьшается ночной и среднесуточный уровень мелатонина в плазме крови, а также амплитуда циркадианного ритма гормона, что свидетельствует о нарушении мелатонин-образующей функции эпифиза.

2) У старых обезьян и пожилых людей пептидные препараты эпифиза восстанавливают ночную продукцию эндогенного мелатонина, что приводит к нормализации циркадианного ритма гормона в плазме крови.

3) У пожилых людей эпیتالамин и эпیتالон оказывают модулирующее влияние на функциональное состояние эпифиза: ночной уровень мелатонина повышается у людей с функциональной недостаточностью эпифиза,

но не изменяется существенно у лиц с сохраненной мелатонин-образующей функцией железы.

4) Эпиталон в курсовой дозе 0,1 мг и эпиталамин в курсовой дозе 50 мг оказывают сопоставимое влияние на ночную продукцию мелатонина. Однако, учитывая соотношение дозировок пептидных препаратов (1:500), можно констатировать более высокую биологическую активность эпиталона.

5) Эпиталон и эпиталамин могут использоваться для коррекции функциональной недостаточности эпифиза у старых обезьян и людей пожилого возраста.

Литература

1. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза // Росс. физиол. журн.—1997.—Т. 83, № 8.—С. 1–13.
2. Анисимов В.Н. Средства профилактики ускоренного старения (геропротекторы) // Успехи геронтол.—2000.—Вып. 4.—С. 55–75.
3. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Влияние мелатонина и эпиталамина на активность системы антиоксидантной системы у крыс // Докл. РАН.—1997.—Т. 352, № 6.—С. 831–833.
4. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Дильман В.М. Снижение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию эстрогенов под влиянием экстракта эпифиза у старых самок крыс // Докл. АН СССР.—1973.—Т. 213.—С. 483–486.
5. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. и др. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста и продолжительность жизни мышей // Успехи геронтол.—2000.—Вып. 4.—С. 97–101.
6. Бондаренко Л.А. Некоторые биохимические аспекты функционирования пинеальной железы крысы в онтогенезе // Онтогенез.—1991.—Т. 22, № 1.—С. 57–62.
7. Бондаренко Л.А. Значение взаимодействия факторов внутренней и внешней среды в регуляции функциональной активности пинеальной железы: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук: 14.01.14 (Институт эндокринологии и обмена веществ АМН Украины).—Киев, 2003.—36 с.
8. Бондаренко Л.А., Анисимов В.Н. Влияние пептидного препарата эпиталамина на метаболизм серотонина в шишковидной железе у крыс // Бюлл. экспер. биол. мед.—1990.—№ 8.—С. 150–151.
9. Бондаренко Л.А., Анисимов В.Н. Возрастные особенности влияния эпиталамина на метаболизм серотонина в шишковидной железе у крыс // Бюлл. экспер. биол. мед.—1992.—№ 2.—С. 194–195.
10. Бутенко Г.М., Лабунец И.Ф., Магдич Л.В., Терешина О.П. Нарушения цирканнуальных ритмов функционального состояния иммунной и эндокринной систем при старении и возможность их коррекции пептидным фактором эпифиза эпиталамином (экспериментальное исследование) // Журн. АМН Украины.—2004.—Т. 10, № 4.—С. 737–745.
11. Бутенко Г.М., Коркушко О.В., Лабунец И.Ф. и др. Влияние пептидного фактора эпифиза на возрастные изменения функций иммунной и эндокринной систем: клинико-экспериментальное исследование // Журн. АМН Украины.—2002.—Т. 8, № 3.—С. 457–471.
12. Бутенко Г.М., Лабунец И.Ф., Коркушко О.В. и др. Мелатонин и ритмы функций иммунной и эндокринной систем у пожилых людей // Клин. геронтол.—2004.—№ 12.—С. 8–12.
13. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лалин Б.А. Регулирующее влияние эпиталона на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян // Бюлл. экспер. биол. мед.—2001.—Т. 131, № 4.—С. 466–468.
14. Гончарова Н.Д., Венгерин А.А., Шмалий А.В., Хавинсон В.Х. Пептидная коррекция возрастных нарушений функции эпифиза у обезьян // Успехи геронтол.—2003.—Вып. 12.—С. 121–127.
15. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения.—СПб.: Наука, 2002.—202 с.
16. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Магдич Л.В. Влияние пептидного препарата эпиталамина на суточный ритм мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Бюлл. экспер. биол. мед.—2004.—Т. 137, № 4.—С. 441–443.
17. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. и др. Суточные ритмы мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Успехи геронтол.—2004.—Вып. 15. С. 70–75.
18. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. и др. Влияние экзогенного мелатонина на суточный ритм мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Журн. АМН Украины. 2004.—Т. 10, № 2.—С. 393–401.
19. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины.—СПб.: Наука, 1998.—310 с.
20. Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М. Влияние биологически активных факторов эпифиза на функциональное состояние тимуса и иммунной системы у стареющих животных // Пробл. старения и долголетия.—1992.—№ 3.—С. 280–285.
21. Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М., Хавинсон В.Х. Влияние биологически активных факторов шишковидной железы на функцию тимуса и клеточный состав костного мозга и селезенки у мышей разного возраста // Бюлл. экспер. биол. мед.—2004.—Т. 137, № 5.—С. 510–512.
22. Лабунец И.Ф., Магдич Л.В., Жеребицкий В.М. Эпифиз и возрастные нарушения ритмических колебаний функции надпочечниковых и половых желез у животных // Эндокринология (Украина).—2003.—Т. 8, № 1.—С. 85–92.
23. Лабунец И.Ф., Магдич Л.В., Шатило В.Б. Циркадианные взаимоотношения функций тимуса, эпифиза и гипофизарно-надпочечниковой системы у молодых и пожилых людей // Эндокринология.—2004.—Т. 9, № 1.—С. 70–76.
24. Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М., Драгунова В.А. и др. Пептидные факторы эпифиза и ритмы функций тимуса и костного мозга у животных при старении // Успехи геронтол.—2004.—Вып. 13.—С. 81–89.
25. Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М., Хавинсон В.Х. и др. Регулирующее влияние пептидов эпифиза на развитие Т-лимфоцитов у мышей линии СВА при старении: роль микроокружения органов иммунной системы и нейроэндокринных факторов // Успехи геронтол.—2003.—Вып. 12.—С. 111–120.
26. Лабунец И.Ф., Терешина О.П., Максюк Т.В. и др. Новые подходы к применению тималина и эпиталамина в стареющем организме // Фармакол. вестн. (Украина).—1997.—№ 1.—С. 45–47.
27. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // Клин. мед.—1998.—№ 10.—С. 15–22.
28. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения).—СПб.: Наука, 1996.—74 с.
29. Остроумова М.Н., Дильман В.М. Влияние экстракта эпифиза на порог чувствительности гипоталамуса к ингибирующему эффекту преднизолона // Вопр. онкол.—1972.—№ 11.—С. 53–55.
30. Сибаров Д.А., Коваленко Р.И., Ноздрачев А.Д. и др. Влияние пептидов эпифиза на спонтанную электрическую активность пинеалоцитов крыс // Докл. РАН.—2002.—Т. 385, № 4.—С. 568–570.
31. Слепушкин В.Д., Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х. и др. Эпифиз, иммунитет и рак: Теоретические и клинические аспекты.—Томск: Изд-во Томского ун-та, 1990.—148 с.
32. Слепушкин В.Д., Мордовин В.Ф., Золотов Г.К. и др. Влияние препарата из эпифиза эпиталамина на гонадотроп-

- ную функцию гипофиза // Пробл. эндокринологии.—1983.—Т. 29, № 6.—С. 51–54.
33. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение.—СПб.: Наука, 2003.—223 с.
34. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения.—СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001.—С. 65–75.
35. Хавинсон В.Х., Шутак Т.С. Применение эпителина при инсулиннезависимом сахарном диабете.—СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000.—64 с.
36. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Анисимов В.Н. Влияние эпителина на свободнорадикальные процессы у человека и животных // Успехи геронтолог.—1999.—Вып. 3.—С. 133–142.
37. Хавинсон В.Х., Яковлева Н.Д., Попучиев В.В. и др. Репаративное действие эпителина на ультраструктуру пигментной железы у облученных крыс // Бюлл. экспер. биол. мед.—2001.—Т. 131, № 1.—С. 98–103.
38. Anisimov V.N. Life span extension and cancer risk: myths and reality // *Exp. Gerontol.*—2001.—Vol. 36, № 7.—P. 1101–1136.
39. Anisimov V.N., Arutjunyan A.V., Khavinson V.K. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes in humans and animals // *Neuroendocrinol. Lett.* 2001.—Vol. 22, № 1.—P. 9–18.
40. Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh. Effect of pineal peptide preparation (epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*—1992.—Vol. 673.—P. 53–57.
41. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Carcinogenesis and aging IV. Effect of low-molecular-weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/3Sn mice // *Mech. Ageing Dev.*—1982.—Vol. 19.—P. 245–258.
42. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.K. Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice, and rats // *Mech. Ageing Dev.*—1998.—Vol. 103, № 2.—P. 123–132.
43. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Oparina T.I., Khavinson V.K. Effect of melatonin and pineal peptide preparation epithalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.*—1997.—Vol. 97, № 2.—P. 81–91.
44. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland.—London: Chapman and Hall, 1995.—331 p.
45. Boguszewska A., Pasternak K. Melatonin and its biological significance // *Pol. Merkuriusz. Lek.*—2004.—Vol. 17, № 101.—P. 523–527.
46. Chee C.A., Roozendaal B., Swaab D.F. et al. Vasoactive intestinal polypeptide neuron changes in the senile rat suprachiasmatic nucleus // *Neurobiol. Aging.*—1988.—Vol. 9, № 3.—P. 307–312.
47. Cugini P., Touitou Y., Bogdan A. et al. Is melatonin circadian rhythm a physiological feature associated with healthy longevity? A study of long-living subjects and their progeny // *Chronobiol. Int.*—2001.—Vol. 18, № 1.—P. 99–107.
48. Dawson D. et al. Integrating the actions of melatonin on human physiology // *Ann. Med.*—1998.—Vol. 30, № 1.—P. 95–102.
49. Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N. et al. Study of the antitumor effect of polipeptide pineal extract // *Oncology.*—1979.—Vol. 36, № 6.—P. 274–280.
50. Goncharova N.D., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh., Lapin B.A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // *Exp. Gerontol.*—2005.—Vol. 40, № 1–2.—P. 51–57.
51. Greenberg L.H., Weiss B. Beta-adrenergic receptors in aged rat brain: reduced number and capacity of pineal to develop supersensitivity // *Science.*—1978.—Vol. 201.—P. 61–63.
52. Henden T., Stokkan K.A., Reiter R.J. et al. The age-associated reduction in pineal beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats // *Biol. Signals.*—1992.—Vol. 1.—P. 34–39.
53. Hendrick J.C., Crasson M., Hagelstein M.T. et al. Urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin in normal subjects: statistical approach to the influence of age and sex // *Ann. Endocrinol. (Paris).*—2002.—Vol. 63, № 1.—P. 3–7.
54. Hofman M.A., Swaab D.F. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons in the human suprachiasmatic nucleus with aging // *Brain Res.*—1994.—Vol. 651.—P. 134–142.
55. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases // *Exp. Gerontol.*—2004.—Vol. 39, № 11–12.—P. 1723–1729.
56. Khavinson V.Kh. Peptides and Ageing // *Neuroendocrinol. Lett.*—2002.—Vol. 23, Suppl. 3. Special Issue.—P. 111–114.
57. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epithalamin restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // *Neuroendocrinol. Lett.*—2001.—Vol. 22.—P. 251–254.
58. Magri F., Sarra S., Cinchetti W. et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians // *Pineal Res.*—2004.—Vol. 36, № 4.—P. 256–261.
59. Meisami F. Aging of the nervous system: sensory changes // *Physiological Basis of Geriatrics / Timiras P.S. (Ed.).*—New York: MacMillan, 1988.—P. 156–178.
60. Pazo D., Cardinali D.P., Cano P. et al. Age-related changes in 24-hour rhythms of norepinephrine content and serotonin turnover in rat pineal gland: effect of melatonin treatment // *Neurosignals.*—2002.—Vol. 11, № 2.—P. 81–87.
61. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // *Therapie.*—1998.—Vol. 53, № 5.—P. 411–420.
62. Pierpaoli W., Dall'Ara A., Pedniss E., Regelson W. The pineal control of aging: the effects of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*—1991.—Vol. 621.—P. 291–313.
63. Pierpaoli W., Bulian D., Dall'Ara A. et al. Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats // *Exp. Gerontol.*—1997.—Vol. 32, № 4–5.—P. 587–602.
64. Reiter R.J., Richardson B.A., Johnson L.Y. et al. Pineal melatonin rhythm: reduction in aging Syrian hamsters // *Science.*—1980.—Vol. 210.—P. 1372–1373.
65. Reiter R.J., Craft C.M., Johnson J.E. et al. Age-associated reduction in nocturnal pineal melatonin level in female rats // *Endocrinology.*—1981.—Vol. 109.—P. 1295–1297.
66. Roozendaal B., van Gool W.A., Swaab D.F. et al. Changes in vasopressin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging // *Brain Res.*—1987.—Vol. 409, № 2.—P. 259–264.
67. Ruzsas C., Ghosh M., Rekesi Z., Mess M. Melatonin secretion of the rat pineal gland in response to norepinephrine in different types of the anovulatory syndrome // *Neurobiology.*—1997.—Vol. 5.—P. 413–421.
68. Swaab D.F., Filers E., Partiman T.S. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia // *Brain Res.*—1985.—Vol. 342.—P. 37–44.
69. Tang F., Hadjucinstantinou M., Pang S.F. Aging and diurnal rhythms of pineal serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid, norepinephrine, dopamine and serum melatonin in the male rats // *Neuroendocrinology.*—1985.—Vol. 40.—P. 160–164.
70. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance // *Exp. Gerontol.*—2001.—Vol. 36, № 7.—P. 1083–1100.
71. Waldhauser F., Kovacs J., Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders // *Exp. Gerontol.*—1998.—Vol. 33, № 7–8.—P. 759–772.
72. Wetterberg L., Bergiannaki J.D., Paparrigopoulos T. et al. Normative melatonin excretion: a multinational study // *Psychoneuroendocrinology.*—1999.—Vol. 24, № 2.—P. 209–226.
73. Yu H.-S., Reiter R.J. (Eds.) Melatonin. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications.—Boca Raton: CRC Press, 1993.—527 p.

74. Zawilska J.B., Nowak J.Z. Melatonin: from biochemistry to therapeutic applications // *Pol. J. Pharmacol.*—1999.—Vol. 51, № 1.—P. 3–23.

75. Zhao Z.Y., Xie Y., Fu Y.R. et al. Aging and circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30–110 yr of age // *Chronobiol. Intern.*—2002.—Vol. 19, № 6.—P. 1171–1182.

Adv. gerontol.—2007.—Vol. 20, № 1.—P. 74–85

O.V. Korkushko¹, B.A. Lapin², N.D. Goncharova², V.Kh. Khavinson³, V.B. Shatilo¹, A.A. Vengerin², I.A. Antonuk-Scheglova¹, L.V. Magdich¹

NORMALIZING EFFECT OF THE PINEAL GLAND PEPTIDES ON THE DAILY MELATONIN RHYTHM IN OLD MONKEYS AND ELDERLY PEOPLE

¹ Institute of Gerontology of the Ukrainian AMS, 67 Vyshgorodskaya ul., Kiev-114, 04114 Ukraine; vshatilo@ukr.net;

² Institute of Medical Primatology of the Russian Academy of Medical Sciences, Sochi-Adler, Veseloye-1, ndgoncharova@mail.ru; ³ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg

197110, Russia; e-mail: ibg@gerontology.ru

In the course of aging both monkeys and people reveal decreased night and average daily level of melatonin in the blood plasma and reduced hormone circadian rhythm amplitude, which evidence the disorder of the pineal gland melatonin releasing function. Peptide preparations of the pineal gland (Epithalamin – a complex of peptides isolated from the pineal gland and Epitalon — synthetic tetrapeptide) recover night release of endogenous melatonin and lead to the normalization of the hormone circadian rhythm in the blood plasma. In elderly people Epithalamin and Epitalon modulate pineal gland functional state: people with pineal gland functional insufficiency report an increase of night melatonin level. The preparations of the pineal gland, effectively increasing melatonin concentration and having no side effects, can be used in clinical geriatric practice.

Key words: pineal gland, daily melatonin rhythm, young and old monkeys, elderly people.