

І. А. Антонюк-Щеглова

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України", 04114 Київ*

ЗАЛЕЖНІСТЬ АДАПТАЦІЙНИХ ЗДАТНОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ ВІД СТАНУ МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ЕПІФІЗУ

У 93 практично здорових людей літнього віку визначали добові ритми концентрації мелатоніну в плазмі крові (КМПК), показники серцево-судинної системи (ССС), автономної нервової регуляції, фізичну і психомоторну працездатність, функціональний вік ССС, судинорухову функцію ендотелію та показники ліпідного спектру крові. В залежності від величини нічного піку КМПК або величини нічної екскреції із сечею основного метаболіта мелатоніну (6-гідроксимелатонінсульфату — 6-ГМС) обстежених розподілили в 2 групи: зі збереженою (КМПК > 40 нг/л або нічна екскреція 6-ГМС > 9 мкг) і зниженою (КМПК < 40 нг/л або нічна екскреція 6-ГМС < 9 мкг) мелатонінутворювальною функцією епіфізу (МФЕ). Виявлено, що в осіб зі зниженою МФЕ порушені добові ритми ССС і вегетативної регуляції (зменшена амплітуда, зміщені акрофази ритмів, не співпадають акрофази окремих показників). У них також знижена фізична і психомоторна працездатність, але вищий функціональний вік ССС, що свідчить про прискорене старіння організму. Зниження МФЕ сприяє розвитку дисфункції ендотелію. У осіб зі збереженою МФЕ, навпаки, вища фізична і психомоторна працездатність, менший функціональний вік ССС і ступінь постаріння ССС, чітко виражені добові ритми артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, парасимпатичної і барорефлекторної регуляції, у них нижчі рівні загального холестерину та ліпопротеїнів низької густини. Результати обстеження підтвердили гіпотезу про залежність функціональних можливостей організму людей літнього віку від стану МФЕ.

Ключові слова: добові ритми, мелатонінутворювальна функція епіфізу, літній вік.

Відомо, що мелатонін бере участь у формуванні добових біоритмів, регулює функціональний стан ендокринних залоз, температуру тіла, вуглеводний і ліпідний обмін, артеріальний тиск (АТ) [1, 12, 22]. Як сильний антиоксидант і імунomodлятор мелатонін збільшує тривалість життя тварин що дозволило дослідникам віднести його в групу геропротекторів [2].

Після видалення епіфізу порушуються і зникають добові ритми значень багатьох фізіологічних показників [14]. При введенні мелатоніну у епіфізектомованих тварин відбувається відновлення втрачених добових ритмів [29]. Мелатонін діє на біологічні ритми в результаті зв'язування з власними рецепторами в супрахіазматичному ядрі гіпоталамусу і органах- мішенях [16, 31].

При старінні розвивається функціональна недостатність епіфізу, яка проявляється зниженням нічного піку концентрації мелатоніну в плазмі крові і зниженням нічної екскреції із сечею його метаболіта — 6-гідрокси-мелатонінсульфату (6-ГМС) [6, 10, 20, 23]. Зниження мелатонінутворювальної функції епіфізу (МФЕ) сприяє порушенню добових та сезонних біоритмів, погіршує адаптацію організму до змін зовнішнього середовища, призводить до розвитку патологічних станів та захворювань [17, 27]. І навпаки, збереження функціональної активності епіфізу в похилому віці є сприятливим чинником для підтримки задовільної життєдіяльності. Так, у довгожителів виявлено відносно високу концентрацію мелатоніну в плазмі крові (КМПК) та екскрецію 6-ГМС із сечею [19, 23].

Зниження МФЕ асоціюється з передчасним старінням та підвищенням ризику виникнення і прогресування серцево-судинних і вікзалежних захворювань. Так, у людей з вираженою патологією (хвороба Альцгеймера, злоякісні новоутворення, ІХС, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), виявлено зниження КМПК або нічної екскреції із сечею його метаболіту — 6-ГМС [6, 21, 27]. Зокрема, *M. Jonas* та співавт., вивчаючи співвідношення між добовим ритмом АТ і вмістом 6-ГМС у денній і нічній порціях сечі у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), дійшли висновку, що недостатня продукція мелатоніну вночі може бути одним із чинників патогенезу АГ [21].

В останні роки активно обговорюється питання про роль гіпофункції епіфізу, що супроводжується дефіцитом ендогенного мелатоніну, в патогенезі порушень вуглеводного і ліпідного обміну, інсулінорезистентності та метаболічного синдрому. Так, результати експериментальних досліджень з моделюванням ендогенного дефіциту мелатоніну свідчать про розвиток характерних проявів метаболічного синдрому у гризунів, яких утримували в умовах цілодобового освітлення [5]. *E. Peschke* і співавт. показано, що у хворих на цукровий діабет 2 типу і у щурів з діабетом 2 типу знижена КМПК [25]. Автори роблять висновок про існування взаємозв'язків мелатоніну і інсуліну, і це вказує на важливу роль зниження продукції мелатоніну в генезі діабету.

Шишкоподібна залоза шляхом секреції мелатоніну створює модулюючий вплив на функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-над-

нирникової, -тіреоїдної, -гонадної і симпато-адреналової систем, які здійснюють регуляцію діяльності серцево-судинної системи (ССС) [13, 24, 30]. Крім того, мелатонін здійснює самостійний вплив на ССС в результаті взаємодії гормону з власними рецепторами ендотелію судин [15]. Тому було зроблено припущення про можливу залежність добових ритмів АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) від стану МФЕ.

Незважаючи на отримані докази участі мелатоніну у формуванні добових ритмів, на даний час не визначений зв'язок між зниженням МФЕ в процесі старіння і функціональним станом людей літнього віку, що і стало метою нашої роботи.

Обстежувані та методи. Обстежено 93 практично здорових людей літнього віку (60–74 років). Дані клінічних, інструментальних і лабораторних методів обстеження дали змогу виключити у них органічні захворювання серцево-судинної, дихальної, ендокринної і центральної нервової систем. Дослідження проводили в умовах клініки Інституту геронтології НАМН України (стандартний режим активності, сну і освітлення, однакової дієти, виключення паління, вживання алкоголю, кави і фармакологічних препаратів, що здійснюють вплив на функціональний стан епіфізу).

МФЕ оцінювали шляхом визначення КМПК. Для цього проби венозної крові відбиралися у 31 особи о 9⁰⁰, 15⁰⁰, 21⁰⁰ і 3⁰⁰. Концентрацію мелатоніну визначали з використанням стандартних радіоімунних наборів компанії *DPC* (США). Визначали амплітуду циркадних ритмів — різниця між максимальною та мінімальною величинами показника протягом доби. Розраховували також циркадні індекси — відношення середніх значень показників в 15 год дня і 3 год ночі.

У 62 осіб МФЕ вивчали шляхом визначення нічної екскреції із сечею основного метаболіту мелатоніну — 6-ГМС. Збір сечі проводили згідно із загальноприйнятим протоколом з 22⁰⁰ до 7⁰⁰. Концентрацію 6-ГМС визначали імуноферментним методом на аналізаторі *Multiskan EX* (*Labsystems*, Фінляндія) з використанням стандартних наборів компанії *IBL-Humburg GmbH* (Германія). Нормальні значення для молодих здорових людей становлять від 20 до 40 мкг, а для осіб старше 60 років — від 9 до 15 мкг. Якщо нічна екскреція 6-ГМС у людей похилого віку менша за 9 мкг, то це свідчить про функціональну недостатність епіфізу.

В залежності від величини нічного піку КМПК або величини нічної екскреції із сечею основного метаболіту мелатоніну (6-ГМС) обстежених розподілили в 2 групи: зі збереженою (КМПК > 40 нг/л або нічна екскреція 6-ГМС > 9 мкг) і зниженою (КМПК < 40 нг/л або нічна екскреція 6-ГМС < 9 мкг) МФЕ.

Добові ритми АТ і ЧСС вивчали методом 24-годинного моніторингу з використанням апарату *ABPM-4* (*Meditech*, Угорщина).

Добовий ритм значень показників автономної нервової регуляції досліджували методом 24-годинної реєстрації всіх *R-R* інтервалів (холтер *R-R*-інтервалів фірми "Сольвейг", Україна) з подальшим спектральним аналізом варіабельності серцевого ритму. Аналіз варіабельності сер-

цевого ритму проводили для всіх 5-хвилинних стаціонарних відрізків із розрахунком середньогодинних, середньоденних та середньонічних значень показників [9]. Високочастотні (0,15–0,4 Гц) коливання серцевого ритму (*HF* — *high frequency*) обумовлені модуляцією парасимпатичної активності і відображають стан парасимпатичного відділу автономної нервової системи (АНС). Низькочастотні (біля 0,1 Гц) коливання серцевого ритму (*LF* — *low frequency*) пов'язані з барорефлекторною модуляцією. Їх амплітуда залежить як від рівня парасимпатичних, так і симпатичних впливів на серце. *LF/HF* (симпато-вагальний індекс) визначали за значеннями співвідношення активності симпатичного та парасимпатичного відділів АНС.

Паралельно з визначенням добових ритмів досліджували фізичну та психомоторну працездатність.

Фізичну працездатність визначали методом велоергометрії з використанням фізичного навантаження ступенево зростаючої інтенсивності (25, 40, 55, 70, 85, 100 Вт і т. д.) до досягнення загальноприйнятих критеріїв нестерпності навантаження, або до досягнення субмаксимальної ЧСС, яку визначали за формулою 200 мінус вік. Тривалість кожного ступеня навантаження становила 3 хв. На 3-й хвилині кожного ступеня вимірювали АТ, ЧСС. Рівень фізичної працездатності визначали у Вт.

Психомоторну працездатність вивчали за допомогою розробленої нами комп'ютерної програми, яка при виконанні психомоторної проби автоматично визначає такі показники, як відсоток (доля) швидких правильних реакцій, % повільних правильних реакцій (запізнь), % пропусків (відсутність реакції), % помилкових реакцій, а також розраховує інтегральний показник психомоторної працездатності [3].

Для оцінки ступеня постаріння ССС визначали різницю між її функціональним віком (ФВ) та календарним віком (КВ). ФВ розраховували за методикою Ю. Т. Ярошенко [11]. Прискорене старіння констатували, якщо різниця між ФВ ССС та КВ перевищувала 5 років.

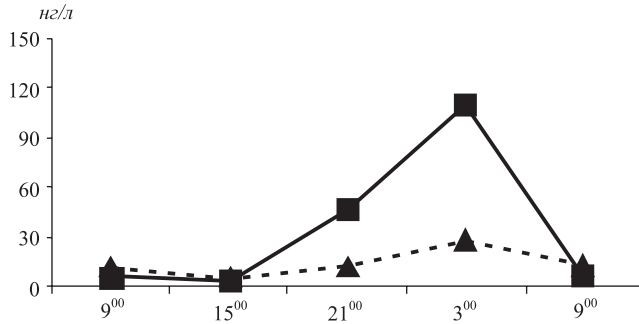
Стан судиннорухової функції ендотелію оцінювали на основі вивчення об'ємної швидкості шкірного кровоплину (ОШШК) в ділянці передпліччя в спокої і на висоті проби з реактивною постоклюзійною гіперемією за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра *BLF-21D* ("Transonic Systems Inc.", США).

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівень загального холестерину (ЗХС) у сироватці крові за стандартними біохімічними методами на автоматизованому біохімічному аналізаторі "Autolab" ("Boehringer Mannheim", Німеччина).

Статистичну значимість відмінностей між групами оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Добові ритми змін концентрації мелатоніну в плазмі крові. Вивчення концентрації мелатоніну в плазмі крові о 3 год ночі дозволило розподілити літніх людей на дві групи в залежності від величини нічного піку мелатоніну (рисунок).



Добові ритми змін концентрації мелатоніну в плазмі крові у практично здорових літніх людей зі збереженою (суцільна лінія) та зниженою (штрихова лінія) мелатонін-утворювальною функцією епіфізу.

У 9 (29 %) обстежених зі збереженою МФЕ нічний рівень мелатоніну в плазмі був від 43 нг/л до 144 нг/л, в середньому — $(108,5 \pm 31,6)$ нг/л, що відповідає концентрації мелатоніну у молодих здорових людей. У групу зі зниженою МФЕ включено 22 (71 %) літніх людей, у яких КМПК вночі становила від 12 нг/л до 40 нг/л, в середньому — $(19,4 \pm 2,6)$ нг/л, що значно нижче, ніж у молодих, а також у літніх людей першої групи. Ці дві групи літніх людей істотно відрізнялися за амплітудою добового ритму концентрації мелатоніну в плазмі, яка майже в 7 разів більша в обстежених першої групи (табл. 1).

Таблиця 1

Добові ритми змін концентрації мелатоніну в плазмі крові у літніх людей з різною МФЕ, $M \pm m$

Показник	Збережена МФЕ	Знижена МФЕ
Амплітуда добового ритму, нг/л	$102,0 \pm 28,2$	$15,5 \pm 2,5$ *
Циркадний індекс	$16,6 \pm 2,3$	$4,7 \pm 0,8$ **

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ порівняно зі збереженою МФЕ.

За даними вивчення рівнів нічної екскреції 6-ГМС виявилось, що у 28 (45 %) людей рівень нічної екскреції 6-ГМС відповідав номі або перевищував її для вікової групи 60–74 роки (9 мкг). У 34 (55 %) людей нічна екскреція 6-ГМС нижча 9 мкг і в середньому становила $(5,2 \pm 0,4)$ мкг. Таку відмінність частоти виявлення людей з різним станом МФЕ можна пояснити тим, що сеча для визначення вмісту 6-ГМС збирається з 22 год вечора до 7 год ранку, а забір крові для визначення нічної концентрації мелатоніну проводився одночасно в 3 год ночі. За даними Н. Д. Гончарової, у старих мавп зростання концентрації мелатоніну в плазмі крові починається з 21 години вечора і триває у вигляді плато до 3 години ночі, тобто розтягнуто в часі [6]. За даними літератури, у літніх людей на відміну від молодих акрофаза концентрації мелатоніну в плазмі крові також розтягнута в часі і не має такого вираженого піку саме в 3 год ночі.

Добові ритми змін стану серцево-судинної системи. Як слідує з даних табл. 2, у людей літнього віку зі збереженою МФЕ акрофази добових ритмів систолічного АТ і ЧСС співпадають і спостерігаються у 15 год. Мінімальні значення добових ритмів цих показників спостерігаються у 3 год ночі. Амплітуда добового ритму систолічного АТ становить (29 ± 4) мм рт. ст., діастолічного АТ — (14 ± 4) мм рт. ст., ЧСС — (18 ± 3) хв^{-1} .

Таблиця 2

Добові зміни концентрації мелатоніну в плазмі крові, АТ та ЧСС у літніх людей з різною МФЕ, $M \pm m$

Показник	Збережена МФЕ					Знижена МФЕ				
	9 ⁰⁰	15 ⁰⁰	21 ⁰⁰	3 ⁰⁰	АДР	9 ⁰⁰	15 ⁰⁰	21 ⁰⁰	3 ⁰⁰	АДР
Мелатонін, нг/л	$15,9 \pm 4,9$	$6,1 \pm 1,2$	$38,9 \pm 1,2$	$94,1 \pm 2,3$	$88,2 \pm 22,3$	$6,5 \pm 1,6$	$4,1 \pm 0,5$	$11,9 \pm 2,3^*$	$17,3 \pm 2,1^*$	$12,9 \pm 2,2^*$
САТ, мм рт. ст.	114 ± 3	136 ± 6	134 ± 9	107 ± 4	29 ± 4	117 ± 4	128 ± 8	129 ± 4	$123 \pm 4^*$	$12 \pm 4^*$
ДАТ, мм рт. ст.	68 ± 4	75 ± 2	78 ± 5	64 ± 5	14 ± 4	73 ± 3	72 ± 4	78 ± 4	$76 \pm 4^*$	$6 \pm 3^*$
ЧСС, хв^{-1}	59 ± 4	76 ± 4	66 ± 4	58 ± 3	18 ± 3	$75 \pm 4^*$	79 ± 3	$76 \pm 2^*$	$68 \pm 3^*$	11 ± 4

Примітки: АДР — амплітуда добового ритму (різниця між максимальними і мінімальними значеннями показника протягом доби), * — $P < 0,05$ порівняно зі збереженою МФЕ у відповідний час доби.

У той же час, у літніх людей зі зниженою МФЕ добові ритми значень показників ССС мають меншу амплітуду, відзначається зміщення акрофази ритмів, неспівпадіння акрофаз окремих показників. Зменшення амплітуди добових ритмів АТ досягається за рахунок недостатнього зниження АТ вночі, а це несприятливо впливає на адаптаційні здатності системи кровообігу, що може призвести до розвитку серцево-судинних порушень.

При порівнянні даних АТ і ЧСС в стані спокою у літніх людей з різним функціонуванням епіфізу, визначеним за нічною екскрецією 6-ГМС, знову ж таки виявилось, що систолічний АТ і ЧСС істотно нижчі у літніх людей з більш високим рівнем нічної екскреції 6-ГМС (табл. 3).

Таблиця 3

АТ і ЧСС у літніх людей з різною нічною екскрецією 6-ГМС, $M \pm m$

Показник	Нормальна нічна екскреція (6-ГМС > 9 мкг)	Низька нічна екскреція (6-ГМС < 9 мкг)
Нічна екскреція 6-ГМС, мкг	$13,8 \pm 0,9$	$4,0 \pm 0,4^{**}$
Систолічний АТ, мм рт. ст.	120 ± 4	$134 \pm 2^{**}$
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	75 ± 3	79 ± 1
ЧСС, хв^{-1}	63 ± 3	$70 \pm 2^*$

Примітки. * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ порівняно з нормальною екскрецією.

Таким чином, у людей літнього віку зі зниженою МФЕ порушені добові ритми ЧСС і АТ (зміщені акрофази ритмів, не співпадають акро-

фази окремих показників, зменшена амплітуда ритмів, спостерігається їх монотонний характер), що може сприяти обмеженню адаптації ССС.

Добові ритми змін значень показників автономної регуляції ритму серця. Дані, наведені в табл. 4, показують, що акрофаза добового ритму КМПК співпадає з акрофазами добових ритмів значень спектральних показників варіабельності серцевого ритму. Всі ці ритми мають максимуми о 3 год ночі. Мінімальні значення добових ритмів всіх показників також співпадають і відзначаються о 15 год дня. Це означає, що добові ритми МФЕ у людей літнього віку синхронізовані з добовими ритмами значень показників варіабельності серцевого ритму.

Таблиця 4

Добові зміни концентрації мелатоніну в плазмі крові та варіабельності серцевого ритму у літніх людей з різною МФЕ, $M \pm m$

Показник	Збережена МФЕ					Знижена МФЕ				
	9 ⁰⁰	15 ⁰⁰	21 ⁰⁰	3 ⁰⁰	АДР	9 ⁰⁰	15 ⁰⁰	21 ⁰⁰	3 ⁰⁰	АДР
Мелатонін, нг/л	15,9 ± ± 4,9	6,1 ± ± 1,2	38,9 ± ± 1,2	94,1 ± ± 2,3	88,2 ± ± 22,3	6,5 ± ± 1,6	4,1 ± ± 0,5	11,9 ± ± 2,3*	17,3 ± ± 2,1*	12,9 ± ± 2,2*
Потужність LF, мс ²	381 ± ± 58	191 ± ± 36	422 ± ± 52	512 ± ± 53	322 ± ± 83	344 ± ± 36	303 ± ± 55*	343 ± ± 56	385 ± ± 46 *	82 ± ± 44 *
Потужність HF, мс ²	302 ± ± 44	115 ± ± 25	431 ± ± 62	578 ± ± 59	463 ± ± 47	212 ± ± 36	187 ± ± 32	317 ± ± 43	415 ± ± 15 *	228 ± ± 36 *

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно зі збереженою МФЕ у відповідний час доби.

У той же час, звертає увагу, що амплітуда добового ритму високо-частотного (HF) компонента варіабельності серцевого ритму значно менша у людей зі зниженою МФЕ. Це свідчить про те, що парасимпатична активність протягом доби (особливо вночі) у них менша, ніж у літніх людей зі збереженою МФЕ.

У літніх людей зі зниженою МФЕ також нижча амплітуда добового ритму низькочастотного (LF) компонента варіабельності серцевого ритму, який, як відомо, відображає барорефлекторний вплив на ССС. Внаслідок цього добовий ритм LF набуває у них монотонний характер (відсутнє зниження значень показника о 15 год та їх зростання о 3 год ночі).

У літніх людей зі збереженою МФЕ, навпаки, спостерігались чітко виражені добові ритми значень показників автономної регуляції, які характеризувались достовірним підвищенням парасимпатичних і барорефлекторних впливів на ССС в нічний період доби, що супроводжувалось достовірним зниженням АТ та ЧСС.

Таким чином, збереження в літньому віці МФЕ поєднується з наявністю чітко виражених добових ритмів автономної нервової регуляції.

Фізична та психомоторна працездатність. Висока активність МФЕ в літньому віці є сприятливим чинником для забезпечення задовільної адаптації організму [19, 23]. Дійсно, вивчення фізичної працездатності показало, що у літніх людей з функціональною недостатністю епіфізу

потужність граничного фізичного навантаження значно нижча, ніж у людей зі збереженою МФЕ: ($64,4 \pm 4,4$) Вт і ($94,4 \pm 4,4$) Вт, відповідно ($P < 0,05$). У той же час, функціональний вік ССС і ступінь її постаріння (різниця між функціональним і календарним віком) достовірно вищі у обстежених з малою амплітудою ритму мелатоніну: функціональний вік — ($77,3 \pm 3,2$) років проти ($65,8 \pm 4,1$) років ($P < 0,05$), ступінь постаріння — ($12,1 \pm 2,9$) років проти ($3,7 \pm 2,3$) років ($P < 0,05$). Отже, люди літнього віку зі зниженою МФЕ мають знижену фізичну працездатність та прискорене старіння ССС. Проте, люди літнього віку зі збереженою МФЕ показали кращі результати психомоторної працездатності, про що свідчать дані табл. 5.

Таблиця 5

Психомоторна працездатність людей літнього віку з різною МФЕ, $M \pm m$

Показник	Збережена МФЕ	Знижена МФЕ
Частка швидких правильних реакцій, %	$76,5 \pm 2,3$	$63,0 \pm 2,7^*$
Частка повільних правильних реакцій, %	$19,9 \pm 1,8$	$28,6 \pm 2,1^*$
Частка пропусків, %	$2,5 \pm 0,7$	$5,3 \pm 0,9^*$
Частка помилок, %	$0,3 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,6^*$
Інтегральний показник психомоторної працездатності, %	$85,6 \pm 2,1$	$71,6 \pm 2,5^*$

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно зі збереженою МФЕ.

Вираженість реакції ССС на дозований психоемоційний тест також залежала від стану МФЕ. Приріст АТ і ЧСС був меншим у людей, у яких функція епіфізу не порушена (табл. 6). Це може свідчити про їх більш високу стійкість до емоційного стресу. Останнє пов'язано з тим, що епіфіз є одною з ланок стреслімітуючої системи організму [4]. Мелатонін здійснює модулюючий вплив на механізми нейроендокринної регуляції, обмежує надлишкову активність симпатичної нервової системи і гіпоталамо-гіпофізарної системи при стресі [24].

Таблиця 6

Приріст систолічного АТ і ЧСС при дозованій психоемоційній пробі у людей літнього віку з різною МФЕ, $M \pm m$

Показник	Збережена МФЕ	Знижена МФЕ
Нічна екскреція 6-ГМС, мкг	$13,8 \pm 0,9$	$4,0 \pm 0,4^{**}$
Δ систолічного АТ, мм рт. ст.	$19,2 \pm 2,0$	$29,9 \pm 2,1^{**}$
Δ ЧСС, $хв^{-1}$	$5,3 \pm 1,3$	$7,9 \pm 0,9$

Примітки: ** — $P < 0,01$ порівняно зі збереженою МФЕ.

Судинорохова функція ендотелію. З віком погіршується функціональний стан ендотелію [8], що є одним із основних механізмів виникнення та прогресування захворювань ССС [7]. Тому корекція вікової дисфункції ендотелію вважається перспективним напрямом первинної профілактики кардіоваскулярної патології.

Відомо, що мелатонін регулює тонус судин, безпосередньо взаємодіючи з власними рецепторами гладеньком'язевих клітин та ендотелію-

цитів [15]. Стимуляція мелатонінових рецепторів підвищує активність NO-синтази ендотеліоцитів і збільшує продукцію NO [18]. Крім того, покращення функціонального стану ендотелію може бути обумовлено антиоксидантними властивостями мелатоніну [26].

За нашими даними, судинорохова функція ендотелію мікросудин залежить від стану МФЕ (табл. 7). Так, у людей зі збереженою МФЕ об'ємна швидкість шкірного кровоплину (ОШШК) на піку реактивної гіперемії та час її відновлення до вихідного рівня достовірно вищі, ніж у обстежених зі зниженою МФЕ. Це підтверджує думку про те, що епіфіз шляхом синтезу мелатоніну впливає на судинорохову функцію ендотелію. Таким чином, показана пряма залежність показників судинорохової функції ендотелію від стану МФЕ у людей літнього віку.

Таблиця 7

**Судинорохова функція ендотелію в залежності від стану МФЕ
у людей літнього віку, $M \pm t$**

Показник	Збережена МФЕ	Знижена МФЕ
Нічна екскреція 6-ГМС, <i>мкг</i>	13,8 ± 0,9	4,0 ± 0,4**
ОШШК в спокою, <i>мл/(хв·100 г тканини)</i>	1,12 ± 0,04	1,05 ± 0,02
Максимальна ОШШК, <i>мл/(хв·100 г тканини)</i>	6,8 ± 0,6	5,1 ± 0,4*
Час настання піку ОШШК, <i>с</i>	12,6 ± 3,1	14,7 ± 2,5
Час відновлення ОШШК, <i>с</i>	144,0 ± 11,0	96,7 ± 5,6**

Примітки: * — $P < 0,05$, *** — $P < 0,01$ порівняно зі збереженою МФЕ.

Ліпідний обмін. Дані літератури свідчать про зворотню кореляцію між концентрацією в крові мелатоніну і рівнем ліпідів у сироватці крові, особливо холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) [28]. Наші дані теж засвідчили, що склад ліпідного спектра сироватки крові у літніх людей залежить від функціонального стану епіфізу. При порівнянні показників ліпідного спектру у практично здорових літніх людей зі збереженою і зниженою функцією епіфізу звертає увагу, що рівень в сироватці крові загального ХС (ЗХС) має тенденцію до зростання, а концентрація ХС ЛПНГ істотно вища у літніх людей зі зниженою МФЕ (табл. 8). Отримані результати узгоджуються з даними *Н. Tamura* та співавт., які обстежували жінок в пери- і постменопаузальному періодах їх життя. Автори відзначили більш низькі рівні мелатоніну в сироватці крові у осіб з більш високими концентраціями в сироватці ЗХС і ХС ЛПНГ [28].

Таблиця 8

**Концентрація загального холестерину (ЗХС) та ХС ЛПНГ у сироватці крові літніх людей
з різною нічною екскрецією 6-ГМС, *ммоль/л (M ± t)***

Показник	Нормальна екскреція (6-ГМС > 9 мкг)	Низька екскреція (6-ГМС < 9 мкг)
ЗХС	4,9 ± 0,4	5,6 ± 0,3
ХС ЛПНГ	3,2 ± 0,3	4,1 ± 0,3*

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з нормальною екскрецією.

Таким чином, на основі отриманих даних можна зробити висновок про вплив мелатоніну на добові ритми функціонального стану організму у людей літнього віку. Так, у людей зі збереженою МФЕ порівняно зі зниженою кращі функціональний стан організму, фізична і психомоторна працездатність, менші функціональний вік і ступінь постаріння ССС. Зниження МФЕ сприяє розвитку дисфункції ендотелію.

Отже, отримані результати свідчать про те, що стан МФЕ є одним із чинників, які визначають рівень адаптаційних здатностей людей літнього віку.

Список використаної літератури

1. *Анисимов В. Н.* Мелатонин и его место в современной медицине // Рус. мед. журн. — 2006. — **14**, № 4. — С. 269–273.
2. *Анисимов В. Н.* Средства профилактики ускоренного старения (геропротекторы) // Успехи геронтологии. — 2000. — Вып. 4. — С. 55–74.
3. *Антонюк-Щеглова И. А., Шатило В. Б., Писарук А. В.* Особенности реакции сердечно-сосудистой системы на кратковременное экспериментальное психоэмоциональное стрессорное воздействие // Пробл. старения и долголетия. — 1994. — **4**, № 2. — С. 220–226.
4. *Арушанян Э. Б.* Антистрессорные возможности эпифизарного мелатонина // Мелатонин в норме и патологии. — М.: ИД Медпрактика, 2004. — С. 198–222.
5. *Виноградова И. А.* Влияние светового режима на развитие метаболического синдрома у крыс в процессе старения // Успехи геронтологии. — 2007. — **20**, № 2. — С. 70–75.
6. *Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х., Лалин Б. А.* Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). — СПб.: Наука, 2007. — 168 с.
7. *Денисюк В. І., Валуєва С. В.* Дисфункція ендотелію як предиктор ризику виникнення хвороб серцевосудинної системи // Серце і судини. — 2006. — № 3. — С. 104–107.
8. *Коркушко О. В., Лишневская В. Ю., Дужак Г. В.* Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 4. — С. 5–11.
9. *Коркушко О. В., Писарук А. В., Шатило В. Б.* и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике: возрастные аспекты — Киев: ІВЦ "Алкон", 2002. — 190 с.
10. *Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б.* и др. Суточные ритмы мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Успехи геронтологии. — 2004. — Вып. 15. — С. 70–75.
11. *Ярошенко Ю. Т.* Оценка функционального состояния систем гемодинамики и газообмена по результатам пробы с физической нагрузкой малой мощности как показатель биологического возраста человека // Пробл. старения и долголетия. — 1992. — **2**, № 3. — С. 289–293.
12. *Boguszewska A., Pasternak K.* Melatonin and its biological significance // Pol. Merkuriusz. Lek. — 2004. — **17**, № 101. — P. 523–527.
13. *Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M.* et al. Potentially beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women // J. Pineal Res. — 1997. — **22**. — P. 16–19.
14. *Cajochen C., Krauchi K., Wirz-Justice A.* Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep // J. Neuroendocrinol. — 2003. — **15**, № 4. — P. 432–437.
15. *Ekmekcioglu C.* Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance // Biomed. and Pharmacotherapy. — 2006. — **60**, № 3. — P. 97–108.

16. *Gillete M. U., Mcarthur A. J.* Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus // *Behav. Brain Res.* — 1995. — **73**. — P. 135–139.
17. *Girotti L., Lago M., Ianovsky O.* et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease // *J. Pineal Res.* — 2000. — **29**, № 3. — P. 138–142.
18. *Girouard H., Chulak C., Lejossec M.* et al. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric aetery and aorta of spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.* — 2001. — **19**. — P. 1369–1377.
19. *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. — **18**, № 1. — P. 99–107.
20. *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. — **63**, № 1. — P. 3–7.
21. *Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N.* et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients // *Blood Press.* — 2003. — **12**, № 1. — P. 19–24.
22. *Karasek M.* Melatonin, human aging, and age-related diseases // *Exp. Gerontol.* — 2004. — **39**, № 11–12. — P. 1723–1729.
23. *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. — **36**, № 4. — P. 256–261.
24. *Nishiyama K., Yasue H., Moriyama Y.* et al. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men // *Am. Heart J.* — 2001. — **141**, № 5. — P. E 9.
25. *Peschke E., Frese T., Chankiewicz E.* et al. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status // *J. Pineal Res.* — 2006. — **40**, № 2. — P. 135–143.
26. *Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C., El-Sawi M. R.* Melatonin reduces oxidant damage and promotes mitochondrial respiration: implications for aging // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2002. — **959**. — P. 238–250.
27. *Skene D. J., Swaab D. F.* Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease // *Exp. Gerontol.* — 2003. — **38**, № 1–2. — P. 199–206.
28. *Tamura H., Nakamura Y., Narimatsu A.* et al. Melatonin treatment in peri- and postmenopausal women elevates serum high-density lipoprotein cholesterol level without influencing total cholesterol levels // *J. Pineal. Res.* — 2008. — **45**, № 1. — P. 101–105.
29. *Vaughan M. K., Mason A. D., Reiter R. J.* Serum melatonin after a single subcutaneous injection in Sirian hamsters // *Neuroendocrinology.* — 1986. — **42**, № 2. — P. 124–127.
30. *Yasin S., Bojanowska E., Forsling M. L.* The in vivo effect of melatonin on neurohypophysial hormone release in the rat // *J. Physiol.* — 1994. — **475**. — P. 142–145.
31. *Zitouni M., Pevet P., Masson-Pevet M.* Brain and pituitary melatonin receptors in male rat during postnatal and pubertal development and the effect of pinealectomy // *J. Neuroendocrinol.* — 1996. — **8**, № 8. — P. 571–577.

Надійшла 10.06.2013

ЗАВИСИМОСТЬ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ ОТ СОСТОЯНИЯ МЕЛАТОНИНОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА

И. А. Антонюк-Щеглова

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

У 93 практически здоровых людей пожилого возраста определяли суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови (КМПК), показатели сердечно-сосудистой системы (ССС), автономной нервной регуляции, физическую и психомоторную работоспособность, функциональный возраст ССС, сосудодвигательную функцию эндотелия и показатели липидного спектра крови. В зависимости от величины ночного пика КМПК или величины ночной экскреции с мочой основного метаболита мелатонина (6-гидроксимелатонинсульфата – 6-ГМС) обследованных подразделили в 2 группы: с сохраненной (КМПК > 40 нг/л или ночная экскреция 6-ГМС > 9 мкг) и сниженной (КМПК < 40 нг/л или ночная экскреция 6-ГМС < 9 мкг) мелатонинообразующей функцией эпифиза (МФЭ). Выявлено, что у лиц со сниженной МФЭ нарушенные суточные ритмы ССС и вегетативной регуляции (меньше амплитуда, смещены акрофазы ритмов, несовпадение акрофаз отдельных показателей). У них также снижена физическая и психомоторная работоспособность, но выше функциональный возраст ССС, что свидетельствует об ускоренном старении организма. Снижение МФЭ способствует развитию дисфункции эндотелия. У лиц с сохраненной МФЭ, наоборот, выше физическая и психомоторная работоспособность, меньше функциональный возраст ССС и степень постарения ССС, отчетливо выражены суточные ритмы артериального давления, частоты сердечных сокращений, парасимпатической и барорефлекторной регуляции, у них ниже уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Результаты обследования подтвердили гипотезу о зависимости функциональных возможностей организма пожилых людей от состояния МФЭ.

DEPENDENCE OF ADAPTIVE CAPACITIES OF THE ORGANISM OF ELDERLY SUBJECTS ON EPIPHYSEAL MELATONIN-PRODUCING FUNCTION

I. A. Antoniuk-Shcheglova

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Diurnal rhythms of blood plasma melatonin concentration (PMC), indices of cardiovascular system (CVS), autonomic nervous regulation, physical and psychomotor working capacity,

functional age of CVS, vasomotor function of the endothelium, and indices of blood lipid spectrum were studied in 93 apparently healthy elderly subjects. Depending on the level of PMC nocturnal peak or nocturnal urinary excretion of the main melatonin metabolite (6-hydroxymelatonin sulphate — 6-HMS) the subjects were divided in two groups: group 1 — subjects with preserved epiphyseal melatonin-producing function (EMF) [PMC > 40 ng/L or nocturnal excretion of 6-HMS > 9 mcg] and group 2 — subjects with decreased EMF [PMC < 40 ng/L or nocturnal excretion of 6-HMS < 9 mcg]. The results obtained showed a disturbance of diurnal rhythms of CVS and autonomic regulation (smaller amplitude, rhythm acrophases shifted, lack of coincidence of acrophases of separate indices) in subjects of group 2. In addition, there was a decrease in the physical and psychomotor working capacity, while the CVS functional age was higher, which indicated an accelerated rate of organism's aging. A decrease of EMF facilitates a development of dysfunction of endothelium. In subjects of group 1 the physical and psychomotor working capacity was higher, the CVS functional age and degree of aging were smaller, diurnal rhythms of arterial blood pressure, heart rate, parasympathetic and baroreflex regulation were significant. They also had lower levels of total cholesterol and low density lipoproteins. The results of investigation confirmed a hypothesis on dependence of functional capacities of organisms of elderly subjects on EMF state.

Відомості про автора

И. А. Антонык-Щеглова — пров.н.с. відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, к.м.н. (anivanna@rambler.ru)