

**КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНОЇ МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ
ЕПІФІЗА У ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ ЗАМІСНИМИ ДОЗАМИ МЕЛАТОНІНУ
І ПЕПТИДНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ЕПІФІЗА¹**

Антонюк-Щеглова І. А.

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ
anivanna@ukr.net*

Натепер відомо, що мелатонін здійснює багато важливих для організму функцій. Він регулює функціональний стан ендокринних залоз, добові та сезонні біоритми, температуру тіла і метаболічні процеси, впливає на цикл сон-активність, артеріальний тиск і агрегацію тромбоцитів, є антиоксидантом, імуномодулятором та антиканцерогеном, здійснює суттєвий вплив на тривалість життя тварин [1, 2]. Тому порушення секреції мелатоніну епіфізом призводить до значних порушень функціонування організму.

Як було показано в експерименті на тваринах і при обстеженні людей похилого віку, при старінні розвивається функціональна недостатність епіфіза, яка проявляється зниженням нічного піку концентрації мелатоніну в плазмі крові та нічної екскреції з сечею його основного метаболіту — 6-гідрокси-мелатонінсульфату (6-ГМС). При цьому знижується середньодобова і, особливо, нічна секреція мелатоніну, тобто порушується добовий ритм продукції гормону [3–6].

В попередніх роботах нами було показано, що літні люди зі зниженою мелато-

нінотворювальною функцією епіфіза мають нижчі показники фізичної та психомоторної працездатності, але вищий функціональний вік та ступінь постаріння серцево-судинної системи (ССС) (прискорене старіння). У них також порушені добові ритми активності ССС і вегетативної регуляції, температури тіла. Вночі у літніх здорових людей з порушеною мелатонінотворювальною функцією епіфіза недостатньо знижується артеріальний тиск, що може призводити до розвитку серцево-судинних ускладнень. У них виявлені більш значні порушення сну, вищі рівні холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ). Зниження мелатонінотворювальної функції епіфіза сприяє розвитку дисфункції ендотелію [7].

Зниження мелатонінотворювальної функції епіфіза сприяє порушенню добових та сезонних біоритмів, погіршує адаптацію організму до змін зовнішнього середовища, сприяє розвитку патологічних станів та захворювань [8, 9]. І навпаки, збереження функціональної активності епіфіза в похилому віці є сприятливим чинником для підтримки задовільної життєдіяльності. Так,

¹Матеріали статті є частиною комплексних НДР, що виконувались в Інституті геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України «Дослідити безпечність і ефективність довготривалого застосування різних доз мелатоніну у людей літнього віку із зниженою мелатонінотворюючою функцією епіфіза» (номер держреєстрації 0105U001227) та «Встановити значимість вікових змін мелатонінотворюючої функції епіфіза в розвитку порушень у людей похилого віку пептидними препаратами епіфіза» (номер держреєстрації 0103U000654) за бюджетного фінансування НАМН України.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

у довгожителів виявлений відносно високий рівень мелатоніну в плазмі та екскреції 6-ГМС із сечею [6, 10].

В наукових публікаціях можна зустріти описи ряду заходів, спрямованих на підвищення продукції ендогенного мелатоніну [11, 12]. Автори дають наступні рекомендації: збільшити час перебування вдень на сонці, висипатися, спати в темряві, зменшити або усунути вплив чинників, дія яких пригнічує функціональну активність пінеальної залози (психоемоційні стреси, робота в нічну зміну, паління, зловживання алкоголем, гіподинамія). За можливості необхідно виключити вживання лікарських засобів, що знижують рівень мелатоніну (бета-адреноблокатори, антидепресанти, транквілізатори, снодійні засоби, глюкокортикоїди, тироксин, антагоністи кальцію, нестероїдні протизапальні препарати). Збільшують продукцію мелатоніну з'їдені на ніч, збагачені на триптофан (попередник мелатоніну) продукти, а також продукти, збагачені на кальцій, нікотинову кислоту і піридоксин.

Деякі дослідники показали, що нічну секрецію мелатоніну збільшують інтенсивні фізичні тренування. Наприклад, година вправ на велотренажері вдень збільшує нічний рівень мелатоніну в 2–3 рази [13].

Існують також медикаментозні шляхи корекції недостатньої функції епіфіза. Тут можливі кілька підходів. Зокрема, в експериментальній роботі на статевозрілих самцях щурів Л. О. Бондаренко (2004) показала стимулюючий вплив метіоніну (амінокислоти) на формування нічного піку мелатоніну.

Автор вказує на участь метіоніну в забезпеченні добових ритмів шляхом контролю за процесами біохімічних перетворень індолів в пінеалоцитах [14].

Для корекції порушеної з віком мелатонінотворюючої функції епіфіза можливе також застосування замісних доз мелатоніну, який безпосередньо не покращує функцію пінеалоцитів. Крім того, можливе застосування пептидних препаратів, дія яких спрямована на відновлення продукції мелатоніну пінеальною залозою. Можливість застосування пептидних препаратів для корекції недостатньої функції епіфіза пояснюється тим, що зменшення синтезу мелатоніну при старінні зв'язують з функціональними, а не структурними змінами пінеальної залози [3, 15], тому зберігається можливість відновлення нормальної секреції гормону у людей похилого і старечого віку. Існують докази стимулюючого впливу пептидів епіфіза на продукування мелатоніну у щурів і старих приматів [3, 16]. Крім того, численні експериментальні дослідження показали, що пептидні препарати епіфіза уповільнюють вікові зміни механізмів нейроендокринної регуляції, репродуктивної функції, здійснюють коригуючий вплив при порушеннях вуглеводного і ліпідного обміну, покращують імунний і антиоксидантний статус організму, здійснюють онкостатичну та геропротекторну дію [3, 17, 18].

У зв'язку з наведеним вище метою роботи, що подається, була розробка шляхів корекції вікових порушень функціонального стану епіфіза у людей літнього віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідженні брали участь 97 добровольців вікової групи 60–74 років (середній вік 71 ± 2 роки), які не мали патології серцево-судинної, дихальної і центральної нервової системи, порушень функціонального стану нирок і печінки, ендокринних захворювань, зловживань, злоякісних новоутворень.

Дослідження проводилось в умовах клініки Інституту геронтології ім. Д. Ф. Чеботартова НАМН України. Дотримувались стандартного режиму активності сну і освітлення; однакової дієти; виключення палін-

ня, вживання алкоголю, кави і фармакологічних препаратів, що здійснюють вплив на функціональний стан епіфіза.

Своє добровільне рішення про участь у дослідженні хворі підтверджували підписом у формі інформованої згоди, ухваленої на засіданні комітету з медичної етики ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботартова НАМН України».

Для оцінки мелатонінотворювальної функції епіфіза (МФЕ) визначали концентрацію мелатоніну в плазмі крові та нічну

екскрецію з сечею основного метаболіту мелатоніну — 6-ГМС.

Концентрацію мелатоніну в плазмі крові визначали радіоімунним методом з використанням стандартних наборів фірми «DPC» (США) («DRG») в різний час доби (03⁰⁰, 09⁰⁰, 15⁰⁰ і 21⁰⁰).

Для визначення нічної екскреції 6-ГМС сечу збирали відповідно до загальноприйнятого протоколу з 22 год. вечора до 7 год. ранку. Концентрацію 6-ГМС в сечі визначали на аналізаторі Multiscan EX (Labsystems, Фінляндія) з використанням стандартних імуноферментних наборів компанії ABL-Humburg GmbH (Німеччина). Вираховували нічну екскрецію (в мкг) шляхом множення показника концентрації 6-ГМС на об'єм сечі. Екскреція 6-ГМС < 9 мкг у літніх людей свідчить про знижену, а > 9 мкг — про відносно збережену МФЕ [8].

В дослідженні використовували препарат «Віта-мелатонін» (таблетки по 3 мг) ЗАО «Київський вітамінний завод», а також експериментальні препарати мелатоніну (таблетки по 1,5 г і 0,5 мг), надані ЗАО «Київський вітамінний завод» для досліджень. Препарати мелатоніну призначались виключно тільки пацієнтам з низькими показниками концентрації мелатоніну в плазмі і низькими рівнями нічної екскреції 6-ГМС в сечі (< 9 мкг).

В групу 1 були включені 12 літніх людей, які кожного дня протягом 6 місяців отримували мелатонін в дозі 0,5 мг о 21 год. вечора.

Літні люди з групи 2 (15 чоловік) протягом 6 місяців за аналогічною схемою отримували мелатонін в дозі 1,5 мг.

Пацієнти з групи 3 (15 чоловік) отримували мелатонін в дозі 3 мг.

Обстежувані контрольної групи (15 чоловік), які також мали низькі показники нічної екскреції 6-ГМС, протягом 6 місяців замість мелатоніну отримували таблетки плацебо.

У частини обстежених групи 2 та групи 3 (по сім чоловік в кожній), які отримували мелатонін протягом 6 місяців, нічну екскрецію 6-ГМС визначали через 7–14 дб після відміни мелатоніну. Це дослідження проводилось для того, щоб визначити, чи

не викликає пригнічення ендогенної секреції мелатоніну тривале застосування мелатоніну в дозах 1,5 або 3 мг/добу.

З метою визначення можливості застосування пептидних препаратів для корекції функціональної недостатності епіфізу у 40 практично здорових літніх людей застосовували епіталамін (поліпептидний препарат, який отримують із пінеальної залози телят) або епіталон (синтетичний тетрапептид, що є одним із фрагментів молекули епіталаміна), розроблені в Інституті біорегуляції і геронтології (Санкт-Петербург).

Обстеженим з групи 1 (15 чоловік) вводили епіталамін один раз на 3 доби о 10 год. ранку внутрішньом'язово (10 мг в 2 мл фізіологічного розчину). Доцільність введення епіталаміну один раз на 3 доби обумовлена результатами експериментальних досліджень [19], автори яких показали, що функціональна активність пінеалоцитів зростає протягом 24–48 год. після ін'єкції епіталаміну і поступово знижується до кінця 3 доби. Препарат вводили вранці, оскільки в попередніх експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що саме такий час введення епіталаміну призводить до максимального підвищення синтезу та секреції мелатоніну вночі [16]. Курс лікування включав п'ять введення препарату, курсова доза — 50 мг.

Обстеженим з групи 2 (15 чоловік) щодня вводили тетрапептид епіталон о 10 год. ранку внутрішньом'язово (0,01 мг в 2 мл фізіологічного розчину). Курс лікування включав 10 ін'єкцій препарату, курсова доза — 0,1 мг.

Літнім людям з групи 3 (10 чоловік) щодня протягом двох тижнів о 10 год. внутрішньом'язово вводили 2 мл фізіологічного розчину (контрольна група).

При попередній статистичній обробці отриманих даних виявлено нормальний характер їх розподілу. Розраховувались середнє арифметичне, статистична похибка середнього арифметичного. Дані представлено як $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$. Різниця між групами та різниця між показниками в динаміці лікування оцінювалась за допомогою *t*-критерія Ст'юдента. Статистично значущими вважали розбіжності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При курсовому застосуванні мелатоніну у дозі 3 мг через два тижні відмічено статистично значуще підвищення нічного піку концентрації мелатоніну в плазмі крові — від $29,5 \pm 11,9$ до $300,2 \pm 94,9$ нг/л ($P < 0,05$) (табл. 1). О 9 годині ранку також спостерігалось зростання концентрації мелатоніну в крові ($P < 0,05$). Вдень (15 год) рівень гормону не змінювався, а увечері (21 год) спостерігалась тенденція до його зростання.

Під впливом курсового застосування мелатоніну суттєво зросла амплітуда добового ритму концентрації мелатоніну в крові, збільшився циркадний індекс (співвідношення між концентрацією гормону вночі і вдень) від 7,7 до 69,8.

Таким чином, в результаті вечірнього прийому мелатоніну у літніх людей спостерігається трансформація низькоамплітудного добового ритму концентрації мелатоніну

в високоамплітудний, характерний для людей молодого віку.

У літніх людей з контролю, що отримували плацебо, при повторному обстеженні через два тижні спостерігались незначущі ($p > 0,05$) зміни концентрації мелатоніну в плазмі (табл. 2). Це свідчить про стабільність добового ритму мелатонінутворювальної функції епіфізу, відсутності виражених спонтанних його змін за стандартних умов.

Таким чином, зниження мелатонінутворювальної функції епіфіза обумовлює необхідність призначення літнім людям замісної терапії мелатоніном. В результаті курсового застосування мелатоніну (3 мг) добовий ритм концентрації цього гормону в плазмі крові відновлювався у літніх людей за рахунок зростання його нічного піку.

Яка ж доза мелатоніну найбільш адекватна для людей похилого віку? За рахунок

Т а б л и ц я 1
Концентрація мелатоніну (нг/л) в плазмі крові протягом доби до і через два тижні курсового застосування мелатоніну в дозі 3 мг на добу

Час доби, показник	До лікування (n = 15)	На фоні застосування мелатоніну (n = 15)	Зсув
9 ⁰⁰	$10,9 \pm 3,7$	$32,4 \pm 10,5$	$21,6 \pm 8,8^*$
15 ⁰⁰	$3,8 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,5$	$0,5 \pm 1,2$
21 ⁰⁰	$10,6 \pm 4,8$	$55,7 \pm 30,0$	$45,0 \pm 31,6$
3 ⁰⁰	$29,5 \pm 11,9$	$300,2 \pm 94,9$	$270,8 \pm 89,6^*$
Амплітуда ритму	25,7	295,9	270,2**
Циркадний індекс	7,8	69,8	62,0 **

П р и м і т к а. Статистично значущі відмінності між показниками до та на фоні лікування: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Т а б л и ц я 2
Концентрація мелатоніну (нг/л) в плазмі протягом доби до і після курсового прийому плацебо

Час доби	До лікування (n = 15)	Після лікування (n = 15)	Зсув
9 ⁰⁰	$10,7 \pm 3,4$	$11,2 \pm 4,0$	$+0,5 \pm 1,2$
15 ⁰⁰	$3,9 \pm 0,8$	$4,3 \pm 1,1$	$+0,4 \pm 0,8$
21 ⁰⁰	$14,8 \pm 4,1$	$12,3 \pm 3,6$	$-2,5 \pm 4,3$
3 ⁰⁰	$32,4 \pm 6,8$	$28,1 \pm 5,9$	$-4,3 \pm 6,3$

фізіологічних змін організму, що виникають при старінні, змінюються фармакодинаміка і фармакокінетика лікарських препаратів. Зазвичай для людей похилого віку необхідно призначати лікарський препарат в меншій дозі, ніж для людей середнього віку. Враховуючи ці дані, ми вивчили вплив мелатоніну на організм літньої людини в звичайній фармакологічній дозі (3 мг), а також в менших дозах (1,5 мг і 0,5 мг).

Літні люди зі зниженою екскрецією 6-ГМС були рандомізовані в чотири групи таким чином, щоб середній показник нічної екскреції 6-ГМС суттєво не відрізнявся між ними. На фоні прийому препарату відмічалось дозозалежне зростання нічної екскреції 6-ГМС (табл. 3).

Через один місяць прийому мелатоніну в дозі 3 мг екскреція з сечею 6-ГМС досягла $89,8 \pm 11,3$ мкг. Через три місяці вона дещо зменшилась (до $60,6 \pm 9,3$ мкг), однак, через шість місяців знову зросла (до $76,3 \pm 13,4$ мкг). Отже, через один, три і шість місяців від початку прийому мелатоніну в дозі 3 мг/добу рівень нічної екскреції 6-ГМС перевищував рівень цього показника у здорових молодих людей в 2,4; 1,6 та 2 рази, відповідно.

Вечірній прийом мелатоніну в дозі 1,5 мг призводив до меншого зростання нічної екскреції 6-ГМС, але вона була в 1,6–1,8 рази вища в порівнянні з молодими людьми.

У літніх людей, що отримували мелатонін в дозі 0,5 мг/добу, нічна екскре-

ція 6-ГМС збільшилась через один місяць до $39,1 \pm 7,3$ мкг, через три місяці — до $42,8 \pm 9,2$ мкг, через шість місяців — до $47,0 \pm 9,8$ мкг. Ці показники суттєво не відрізнялися від показників нічної екскреції 6-ГМС в групі здорових молодих людей.

Застосування плацебо (група 4) протягом шести місяців не впливало на показники нічної екскреції 6-ГМС.

Отримані результати свідчать про те, що вечірній прийом мелатоніну в дозі 0,5 мг є достатнім для корекції зниженої мелатонінотворювальної функції епіфіза у людей похилого віку.

Важливо відмітити, що через 1–2 тижні після відміни тривалого (шість місяців) застосування мелатоніну в дозі 3 мг/добу у літніх людей рівень нічної екскреції 6-ГМС все ще вищий, ніж до початку прийому мелатоніну. Після відміни мелатоніну в дозі 1,5 мг/добу нічна екскреція 6-ГМС відповідає вихідному рівню (табл. 3). Це свідчить про те, що тривале застосування мелатоніну в дозах 1,5 і 3 мг/добу не пригнічує продукцію епіфізом власного гормону.

Протягом шести місяців застосування мелатоніну люди похилого віку відмічали добру переносимість різних доз препарату. Побічні явища, що не потребували припинення прийому препарату (головний біль, сухість в роті, нудота), спостерігались в поодиноких випадках, однак вони були і у осіб, що отримували плацебо. Після короткочасної (на 3 дні) відміни мелатоніну з подаль-

Т а б л и ц я 3

Рівень нічної екскреції 6-ГМС при тривалому застосуванні різних доз мелатоніну у літніх людей зі зниженою мелатонінотворюючою функцією епіфіза, мкг

Період дослідження	Група 3 мелатонін 0,5 мг (n = 12)	Група 2 мелатонін 1,5 мг (n = 15)	Група 1 мелатонін 3 мг (n = 15)	Група 4 Плацебо (n = 15)	Молоді (контр. група) (n = 15)
До прийому мелатоніну	$4,4 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,6$	$37,8 \pm 3,8$
Через 1 міс.	$39,1 \pm 7,3^*$	$60,6 \pm 14,2^*$	$89,8 \pm 11,3^* \#$	$6,0 \pm 0,8$	—
Через 3 міс.	$42,8 \pm 9,2^*$	$62,4 \pm 15,6^*$	$60,6 \pm 9,3^* \#$	$7,2 \pm 0,7$	—
Через 6 міс.	$47,0 \pm 9,8^*$	$68,9 \pm 14,5^* \#$	$76,3 \pm 13,4^* \#$	$6,4 \pm 0,6$	—
Через 7–14 днів після відміни мелатоніну	—	$4,5 \pm 1,7$	$12,1 \pm 3,5^{\wedge}$	—	—

Примітка. * — статистично значущі зміни нічної екскреції 6-ГМС під впливом мелатоніну ($p < 0,001$); # — статистично значущі відмінності з контролем ($p < 0,05$); \wedge — статистично значущі зміни порівняно до вихідного показника ($p < 0,05$).

шим відновленням прийому зазначені побічні явища не поновлювались. Все це свідчить про малоймовірний причинно-наслідковий зв'язок між прийомом різних доз мелатоніну і виникненням побічних явищ.

Для визначення можливості застосування пептидних препаратів епіфіза для корекції функціональної недостатності епіфіза ми провели дослідження з епіталаміном — поліпептидним препаратом, який отримують із пінеальної залози телят і епіталоном — синтетичним тетрапептидом, що є одним із фрагментів молекули епіталаміну.

Розподіл обстежених в залежності від функціонального стану епіфіза наведено в табл. 4. В кожній з трьох груп більшість літніх людей мали знижену мелатонінотворювальну функцію епіфіза і порушений добо-

вий ритм концентрації мелатоніну в плазмі крові.

У літніх людей контрольної групи, яким вводили фізіологічний розчин, при повторному обстеженні через два тижні спостерігались незначні зміни концентрації мелатоніну в плазмі крові (табл. 5). Аналіз індивідуальних добових ритмів також не виявив їх змін під впливом плацебо. Це свідчить про стабільність добового ритму мелатонінотворювальної функції епіфіза, відсутності значних його спонтанних змін за стандартних умов.

Ефект курсового введення епіталаміну на мелатонінотворювальну функцію епіфіза чітко залежав від початкової концентрації мелатоніну в плазмі. Тому дію препарату оцінювали окремо в підгрупах людей

Т а б л и ц я 4

Розподіл літніх людей (n, %) в залежності від функціонального стану епіфіза

Функція епіфіза	Концентрація мелатоніну в плазмі о 3 год. ночі	Епіталон	Епіталамін	Фізіол. розчин (плацебо)
Знижена	< 40 пг/мл	12 (80 %)	10 (67 %)	8 (80 %)
Збережена	> 40 пг/мл	3 (20 %)	5 (33 %)	2 (20 %)
Всього		15	15	10

Т а б л и ц я 5

Концентрація мелатоніну в плазмі крові в різні періоди доби до і після введення фізіологічного розчину

Час доби	Період дослідження	Концентрація мелатоніну, нг/л
9 ⁰⁰	До введення	10,9 ± 3,7
	Після введення	11,3 ± 4,0
	Зсув	+ 0,4 ± 1,2
	p	> 0,05
15 ⁰⁰	До введення	3,9 ± 0,8
	Після введення	4,3 ± 1,1
	Зсув	+ 0,4 ± 0,8
	p	> 0,05
21 ⁰⁰	До введення	14,8 ± 4,1
	Після введення	12,3 ± 3,6
	Зсув	- 2,5 ± 4,3
	p	> 0,05
3 ⁰⁰	До введення	32,4 ± 6,8
	Після введення	28,1 ± 5,9
	Зсув	- 4,3 ± 6,3
	p	> 0,05

П р и м і т к а. p — статистична значущість відмінностей показників до та після введення.

зі збереженою (п'ять осіб) та зниженою мелатонінутворювальною функцією епіфізу (10 осіб).

У літніх людей зі збереженою мелатонінутворювальною функцією епіфіза епіталамін статистично незначуще зменшив нічний пік концентрації мелатоніну в плазмі крові, про що свідчать дані табл. 6.

У 10 літніх людей зі зниженою мелатонінутворювальною функцією епіфіза під впливом епіталаміну концентрація мелатоніну о 3 год. ночі зросла більше ніж удвічі — від $24,2 \pm 5,1$ до $59,0 \pm 12,6$ нг/л ($p < 0,05$). Це свідчить про модулюючий вплив епіталаміну на мелатонінутворювальну функцію епіфіза у людей похилого віку.

У виконаних раніше експериментальних дослідженнях [17] однократне і курсове введення епіталаміну щурам о 10 год. ранку також призводило до підвищення концентрації мелатоніну в епіфізі і плазмі в темний період доби.

Таким чином, в групі осіб, яким вводили епіталамін, функціональна активність епіфіза змінювалась неоднозначно. Концентрація мелатоніну в плазмі в темний період доби зростала у осіб зі зниженою функціональ-

ною активністю пінеальної залози, тоді як у людей зі збереженою функцією епіфіза концентрація гормону в плазмі мала тенденцію до зниження. В той же час у осіб контрольної групи концентрація мелатоніну під впливом плацебо не змінювалась. Отримані результати дають підстави рекомендувати епіталамін для корекції вікових порушень добових ритмів мелатонінутворювальної функції епіфіза у людей похилого віку.

Ефект епіталаміну відрізнявся від ефекту плацебо тим, що при його застосуванні суттєве підвищення концентрації мелатоніну в плазмі відмічено не тільки о 3 год. ночі, але і о 21 год. вечора. Протягом світлого періоду доби епіталамін не змінював концентрацію мелатоніну в плазмі крові.

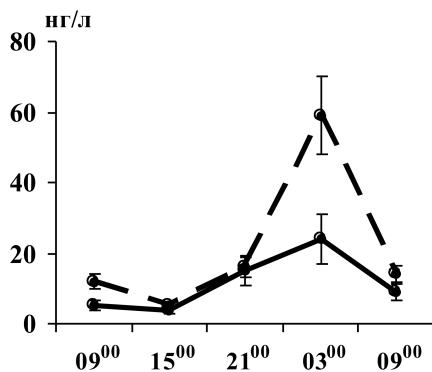
У використаних дозах епіталамін і епіталамін виказували однаковий за величиною нормалізуючий вплив на концентрацію мелатоніну в плазмі вночі (табл. 7, рис.). Однак необхідно зазначити, що однаковий ефект досягався при введенні значно меншої курсової дози епіталаміну (0,1 мг) порівняно до епіталаміну (50 мг). Отже, біологічна активність епіталаміну набагато перевищує біологічну активність епіталаміну, що

Т а б л и ц я 6
Концентрація мелатоніну в плазмі крові людей похилого віку в різні періоди доби до і після курсового введення епіталаміну, нг/л

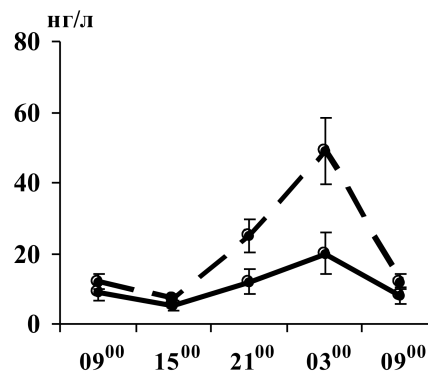
Час доби	Період дослідження	Підгрупа зі зниженою МФЕ (n = 10)	Підгрупа зі збереженою МФЕ (n = 5)	p ₁
9 ⁰⁰	До введення	4,9 ± 1,1	15,5 ± 6,1	> 0,05
	Після введення	12,1 ± 5,8	20,6 ± 12,3	> 0,05
	Зсув	+ 7,1 ± 6,3	+ 5,2 ± 7,6	> 0,05
	p ₂	> 0,05	> 0,05	
15 ⁰⁰	До введення	4,1 ± 1,1	6,7 ± 1,8	> 0,05
	Після введення	4,9 ± 1,0	6,8 ± 1,2	> 0,05
	Зсув	+ 0,8 ± 1,2	+ 0,1 ± 0,8	> 0,05
	p ₂	> 0,05	> 0,05	
21 ⁰⁰	До введення	15,3 ± 3,3	66,1 ± 20,5	< 0,05
	Після введення	16,3 ± 4,8	30,3 ± 11,5	> 0,05
	Зсув	+ 1,0 ± 2,6	- 35,8 ± 19,0	> 0,05
	p ₂	> 0,05	> 0,05	
3 ⁰⁰	До введення	24,2 ± 5,1	149,6 ± 42,2	< 0,05
	Після введення	59,0 ± 12,6	75,0 ± 37,6	> 0,05
	Зсув	+ 34,8 ± 13,2	74,7 ± 40,2	< 0,05
	p ₂	< 0,05	> 0,05	

Примітка. МФЕ — мелатонінутворювальна функція епіфіза; p₁ — статистична значущість відмінностей між підгрупами; p₂ — статистична значущість відмінностей показників до та після введення.

Епіталамін 10 мг, № 5



Епіталон 10 мкг, № 10



— до лікування

- - - після лікування

Рис. Добовий ритм концентрації мелатоніну в плазмі у літніх людей до і після курсового введення пептидних препаратів епіфіза.

також відмічали В. Х. Хавінсон, В. Н. Анісімов та ін. [17].

Іншою особливістю дії епіталону у людей похилого віку було те, що концентрація мелатоніну в плазмі під впливом препарату зростала не тільки вночі, але і о 21 год.

вечора, що співпадає з періодом початку фізіологічного підйому секреторної активності епіфіза.

Таким чином, у літніх людей з функціональною недостатністю пінеальної залози епіталон в значно меншій курсовій дозі ви-

Т а б л и ц я 7

Концентрація мелатоніну в плазмі крові у літніх людей зі зниженою функцією пінеальної залози до і після курсового введення епіталону, епіталаміну і фізіологічного розчину, нг/л

Час доби	Період дослідження	Епіталон (n = 12)	Епіталамін (n = 10)	Фізіол. розчин (n = 8)
9 ⁰⁰	До введення	9,2 ± 1,3	4,9 ± 1,1	8,6 ± 2,3
	Після введення	10,4 ± 1,5	12,1 ± 5,8	9,1 ± 2,9
	Зсув	+ 1,2 ± 2,5	+ 7,1 ± 6,3	+ 0,5 ± 1,2
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
15 ⁰⁰	До введення	5,1 ± 0,9	4,1 ± 1,1	3,6 ± 0,8
	Після введення	5,8 ± 0,7	4,9 ± 1,0	4,1 ± 1,0
	Зсув	+ 0,7 ± 1,1	+ 0,8 ± 1,2	+ 0,5 ± 1,2
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
21 ⁰⁰	До введення	12,0 ± 3,3	15,3 ± 3,3	12,4 ± 3,2
	Після введення	24,9 ± 3,9	16,3 ± 4,8	11,3 ± 3,0
	Зсув	+ 12,9 ± 4,8*	+ 1,0 ± 2,6	- 1,1 ± 2,1
	p	< 0,05	> 0,05	> 0,05
3 ⁰⁰	До введення	20,2 ± 4,3	24,2 ± 5,1	26,9 ± 4,2
	Після введення	48,9 ± 6,7	59,0 ± 12,6	25,3 ± 4,0
	Зсув	+ 28,7 ± 8,5*	+ 34,8 ± 13,2*	- 1,6 ± 2,1
	p	< 0,05	< 0,05	> 0,05

Примітка. * — різниця між змінами концентрації мелатоніну під впливом епіталону і епіталаміну в порівнянні з плацебо (p < 0,05). Різниця між показниками в групах людей, що отримували епіталон і епіталамін, статистично незначущі.

казував співставний з епіталаміном нормалізуючий вплив на мелатонінутворювальну функцію епіфіза.

У трьох літніх людей зі збереженою функцією пінеальної залози епіталон не впливав на концентрацію мелатоніну в плазмі.

Отримані результати свідчать про незначні переваги епіталону в порівнянні з епіталаміном у відношенні відновлення функціонального стану пінеальної залози у людей похилого віку.

Отже, в результаті наших досліджень розроблено шляхи корекції функціональної недостатності пінеальної залози у людей літнього віку. Показано безпечність тривалого (до шести місяців) застосування замісних доз мелатоніну (від 0,5 до 3 мг). Після відміни більш високих доз (1,5–3 мг) не спостерігалось зниження нічної екскреції 6-ГМС, що свідчить про відсутність пригнічення ендогенного синтезу мелатоніну епіфізом. Разом з цим було відмічено, що вечірній прийом мелатоніну у дозі 0,5 мг є достатнім для повної компенсації функціональної недостатності пінеальної залози в літньому віці — рівень нічної екскреції 6-ГМС підвищувався до показників здорових осіб молодого віку.

Відсутність негативного впливу на суб'єктивний стан і лабораторні показники при тривалому застосуванні екзогенного мелатоніну відмічали інші дослідники [20, 21]. Зокрема, показано [21], що у жінок вікової групи 42–62 роки, застосування мелатоніну в дозі 3 мг протягом 3–6 місяців впливало на функцію гіпофіза і щитовидної залози протилежно змінам, що виникають при старінні. При цьому, більшість жінок відмічали покращення самопочуття, сну, зменшення симптомів депресії.

Іншим напрямком корекції функціональної недостатності епіфіза в літньому ві-

ці є курсове застосування природних або синтетичних пептидних препаратів епіфіза. Результати експериментальних досліджень продемонстрували зростання мелатонінутворюючої функції епіфіза у молодих і старих тварин при введенні епіталаміну і епіталону. Так показано, що введення пептидного препарату епіталаміну ранком (о 9–10 год) призводить до зростання нічної продукції мелатоніну у молодих і старих щурів [16, 19]. Н. Д. Гончарова та ін. (2003) показали, що епіталамін та його синтетичний аналог епіталон відновлюють нічну концентрацію мелатоніну в крові у старих мавп, проте не впливають на продукцію мелатоніну у молодих тварин [3, 22]. Авторами також показано, що епіталамін і епіталон у старих мавп в однаковій мірі призводив до зростання нічної продукції мелатоніну, однак такий ефект був досягнутий при введенні значно меншої курсової дози епіталону в порівнянні з епіталаміном. Автори роблять висновок про вищу біологічну активність епіталону [23].

Нами також показано, що внутрішньом'язове введення епіталаміну вранці в дозі 10 мг один раз на три доби (курсова доза 50 мг) призводить до більш ніж дворазового підвищення концентрації мелатоніну в плазмі крові людей літнього віку вночі. Такого ж ефекту було досягнуто при курсовому застосуванні значно менших доз синтетичного тетрапептиду епіталону (10 мкг щодоби вранці протягом 10 днів, курсова доза 100 мкг), що свідчить про вищу біологічну активність цього короткого пептиду.

Таким чином, враховуючи модулюючий вплив епіталаміну і епіталону на продукцію мелатоніну епіфізом, можна зробити висновок, що пептидні препарати можна призначати літнім людям незалежно від стану мелатонінутворювальної функції епіфіза.

ВИСНОВКИ

1. Для компенсації функціональної недостатності епіфіза літнім людям достатньо приймати за годину до сну 0,5 мг мелатоніну.
2. Доведена безпечність тривалого застосування замісних доз мелатоніну у лі-

- тніх людей: відсутні небажані зміни лабораторних показників. Після відміни мелатоніну відсутні лабораторні ознаки пригнічення мелатонінутворювальної функції епіфіза.
3. Застосування пептидних препаратів

епіфіза призводить до відновлення вікових порушень добових ритмів мелатоніну.

мелатонінотворювальної функції епіфіза у літніх людей.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Anisimov VN. *Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova* 1997; 83(8):1–13.
- Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, et al. *Free Radic Res* 2002; 35(12): 1323–1329.
- Goncharova ND, Havinson VH, Lapin BA. Pineal'naja zheleza vozrastnaja patologija (mehanizmy i korekcija), *Sankt-Peterburg*, 2007: 168 p.
- Korkushko OV, Havinson VH, Shatilo VB, et al. *Uspehi Gerontologii* 2004; 15:70–75.
- Hendrick JC, Crasson M, Hagelstein MT, et al. *Ann Endocrinol* 2002; 63(1):3–7.
- Magri F, Sarra S, Cinchetti W, et al. *Pineal Res* 2004; 36(4):256–261.
- Korkushko OV, Shatylo VB, Antonjuk-Shheglova YA, Pysaruk AV *Bukov med visn* 2006; 10(4):80–86.
- Girotti L, Lago M, Ianovsky O, et al. *J Pineal Res* 2000; 29(3):138–142.
- Skene DJ, Swaab DF *Exp Gerontol* 2003; 38(1–2):199–206.
- Cugini P, Touitou Y, Bogdan A, et al. *Chronobiol Int* 2001; 18(1):99–107.
- Reiter RJ, Robinson J. Melatonin: Your body's natural wonder drug, *New York*, 1995: 456 p.
- Anisimov VN. Melatonin: rol' v organizme, primeneniye v klinike, *Sankt-Peterburg*, 2007: 40 p.
- Carr DB. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981; 53:224–225.
- Bondarenko LA. *Bjul Jekspirim Biologii i Mediciny* 2004; 137(5):493–494.
- Touitou Y. *Exp Gerontol* 2001; 36(7):1083–1100.
- Anisimov VN, Bondarenko LA, Khavinson VKh. *Ann NY Acad Sci* 1992; 673:53–57.
- Havinson VH, Anisimov VN. Peptidnye bioregulyatory i starenie, *Sankt-Peterburg*, 2003: 223 p.
- Goncharova ND, Vengerin AA, Khavinson VK, Lapin BA. *Exp Gerontol* 2005; 40(1–2):51–57.
- Butenko GM, Korkushko OV, Labunec IF, et al. *Zhurn AMN Ukrainy* 2002; 8(3):457–471.
- Pawlikowski M, Kolomecka M, Wojtczak A, Karasek M. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 1:17–19.
- Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, et al. *Exp Gerontol* 2001; 36(2):297–310.
- Goncharova ND, Vengerin AA, Shmalij AV, Havinson VH. *Uspehi Gerontol* 2003; 12:121–127.
- Goncharova ND, Havinson VH, Lapin BA. *Bjul Jekspirim Biol. Med.* 2001; 131(4):466–468.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНОЇ МЕЛАТОНІНУТВОРЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ЕПІФІЗА У ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ ЗАМІСНИМИ ДОЗАМИ МЕЛАТОНІНУ І ПЕПТИДНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ЕПІФІЗА

Антонюк-Щеглова І. А.

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ
anivanna@ukr.net

В статті наведені дані про застосування різних доз мелатоніну (0,5; 1,5; 3 мг) та пептидних препаратів для корекції порушеної з віком мелатонінотворювальної функції епіфіза. Встановлено, що вечірній прийом мелатоніну у дозі 0,5 мг є достатнім для компенсації функціональної недостатності епіфіза у осіб літнього віку (рівень нічної екскреції 6-гідроксимелатонінсульфату (6-ГМС) підвищувався у них до показників здорових осіб молодого віку). Прийом мелатоніну в дозі 3 мг і навіть 1,5 мг призводив до надлишкового зростання екскреції 6-ГМС. Після припинення прийому мелатоніну не відмічалось лабораторних ознак пригнічення функціонального стану епіфіза. У літніх людей пептидні препарати епіфіза (епіталамін — комплекс пептидів, виділених із залози, та епіталон — синтетичний тетрапептид) відновлювали нічну продукцію ендогенного мелатоніну, що супроводжувалось нормалізацією циркадіанного ритму концентрації гормону в плазмі крові. У літніх людей епіталамін і епіталон чинили модулюючий вплив на функціональний стан епіфіза: нічний рівень мелатоніну зростав у людей з функціональною недостатністю залози. Епіталон в значно меншій курсовій дозі (0,1 мг) призводив до такого ж ефекту, як і більша доза епіталаміну (50 мг).

К л ю ч о в і с л о в а: епіфіз, мелатонінотворювальна функція, мелатонін, пептидні препарати, літній вік, корекція.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕННОЙ МЕЛАТОНИНОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНЫМИ ДОЗАМИ МЕЛАТОНИНА И ПЕПТИДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЭПИФИЗА

Антонюк-Щеглова И. А.

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев
anivanna@ukr.ru

В статье приведены данные о применении разных доз мелатонина (0,5; 1,5; 3 мг) и пептидных препаратов для коррекции нарушенной с возрастом мелатонинообразующей функции эпифиза. Установлено, что для компенсации функциональной недостаточности эпифиза пожилым людям достаточно принимать вечером мелатонин в дозе 0,5 мг (уровень ночной экскреции 6-гидроксимелатонинсульфата (6-ГМС) увеличивался у них до показателей здоровых лиц молодого возраста). Прием мелатонина в дозе 3 и даже 1,5 мг приводил к чрезмерному повышению экскреции 6-ГМС. После прекращения приема мелатонина не наблюдалось лабораторных признаков угнетения функционального состояния эпифиза. У пожилых людей пептидные препараты эпифиза (эпителин — комплекс пептидов, выделенных из железы, и эпителин — синтетический тетрапептид) восстанавливали ночную продукцию эндогенного мелатонина, что сопровождалось нормализацией циркадианного ритма концентрации гормона в плазме крови. У пожилых людей эпителин и эпителин оказывали модулирующее влияние на функциональное состояние эпифиза: ночной уровень мелатонина повышался у людей с функциональной недостаточностью железы. Эпителин в значительно меньшей курсовой дозе (0,1 мг) приводил к такому же эффекту, как и большая доза эпителина (50 мг).

К л ю ч е в ы е с л о в а: эпифиз, мелатонинообразовательная функция, мелатонин, пептидные препараты, пожилой возраст, коррекция.

THE CORRECTION OF MELATONIN-PRODUCING FUNCTION VIOLATIONS OF PINEAL GLAND IN ELDERLY PEOPLE WITH SUBSTITUTIVE DOSES OF MELATONIN AND EPIPHYSIS PEPTIDE DRUGS

I. A. Antoniuk-Shcheglova

SI «D. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv
anivanna@ukr.net

The article presents data on the use of different doses of melatonin (0.5, 1.5, 3 mg) and peptide drugs for correcting violations of age-dependent melatonin-producing function of the pineal gland. It was found that to compensate of functional failure of pineal gland for elderly people enough to take melatonin at a dose 0.5 mg in the evening (the level of night excretion of 6-hydroxymelatonininsulfate (6-HMS) increased to the level in healthy young people). Using of melatonin in doses 3 mg and even 1.5 mg led to excessive increase in excretion of 6-HMS. After discontinuation of melatonin medication were not observed laboratory signs of decrease of the functional state of the pineal gland. In the older people peptide drugs of epiphysis (Epithalamin — a complex of peptides isolated from the gland, and Epithalon — synthetic tetrapeptide) was reduced nocturnal endogenous melatonin production, which was accompanied by normalization of the circadian rhythm of the hormone concentration in the blood plasma. In the older people Epithalamin and Epithalon had a modulating effect on the functional state of the pineal gland: nocturnal melatonin levels increased in people with functional deficiency of the gland. Epithalon in much lesser course dose (0.1 mg) resulted in the same effect as a larger dose of Epithalamin (50 mg).

К e y w o r d s: pineal gland, melatonin-producing function, peptide drugs, elderly people, correction.