

В.Х.Хавинсон, В.Г.Морозов, Д.В.Соловьева, В.В.Малинин

ПРИМЕНЕНИЕ ЭПИТАЛАМИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии

Комплекс современных диагностических мероприятий, прогноза, профилактики и лечения возрастной патологии разработан в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии. Физикальное и лабораторное обследование, а также определение генотипа человека позволяет не только выявить заболевания, но и определить у больного генетическую предрасположенность к тому или иному патологическому процессу при отсутствии его клинических проявлений. Применение препарата эпифиза — эпиталамина в двух группах пациентов пожилого и старческого возраста с целью профилактики и лечения возрастной патологии продемонстрировало высокую гомеостатическую активность препарата. Данный эффект эпиталамина позволил снизить риск развития генетически детерминированной патологии и стабилизировать состояние систем и функций организма.

Ключевые слова: старение, генотип, эпиталамин, гомеостаз.

Известно, что возрастные изменения в эндокринной и иммунной системах организма во многом определяют вероятность развития и тяжесть течения различных заболеваний, характерных для лиц пожилого и старческого возраста [13, 14, 18]. В большинстве случаев общепринятые диагностические методы позволяют выявить патологический процесс только на стадии клинических проявлений, когда полное восстановление функций организма становится невозможным.

Новый подход к диагностике и терапевтической коррекции возрастной патологии у лиц пожилого и старческого возраста разработан в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии совместно с лабораторией молекулярной генетики человека (рук. — проф. Е.И.Шварц) Санкт-Петербургского института ядерной физики РАН. Ведущим методом данного подхода является молекулярно-генетическое исследование [12]. Диагностика генетически детерминированной патологии ранее находила практическое применение в основном для выявления моногенных заболеваний. Вместе с тем существует ряд генетических детерминант, определяющих у пациента нарушение липидного обмена (гены аполипопротеина Е, аполипопротеина СIII, параоксоназы), развитие тромбозов (гены аполипопротеина (а), ингибитора активатора плазминогена-1, V и VII факторов системы свертывания

крови, метилентетрагидрофолатредуктазы), инсулинорезистентности (ген ангиотензин-конвертирующего фермента) и артериальной гипертензии (ген ангиотензиногена). Патологические состояния полигенной природы лежат в основе наиболее распространенных заболеваний у людей старших возрастных групп: ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инсулин-независимого сахарного диабета, болезни Альцгеймера.

Комплексный подход к выявлению возрастной патологии предполагает сопоставление данных генетического анализа с результатами лабораторных и инструментальных исследований, что позволяет определить дальнейшую тактику своевременной профилактики возможных заболеваний и их патогенетического лечения.

В настоящей работе было проведено изучение молекулярно-генетических, иммунологических, гормональных и метаболических показателей у лиц пожилого и старческого возраста, а также проведена коррекция выявленных нарушений препаратом эпифиза — эпиталамином [1, 3, 5, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 150 женщин в возрасте 60—95 лет. В процессе обследования использован комплекс необходимых клиничко-лабораторных исследований.

Содержание инсулина, эстрадиола, кортизола, СТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ определяли в сыворотке крови радиоиммунологическим методом, используя наборы реактивов («CIS bio international», Франция). Подсчет радиоактивности проб производили на жидкостно-сцинтилляционном счетчике «Unilux-111» («Nuclear Chicago», США).

Количество лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови оценивали, используя метод прямой иммунофлюоресцентной реакции с моноклональными антителами CD3, CD4, CD8, CD20, CD25, CD56, полученными к дифференцировочным антигенам поверхности лимфоцитов («DAKO», Дания). Концентрацию IgM, IgG, IgA, функциональную активность

T-лимфоцитов в РТМЛ с Кон А, фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов изучали общепринятыми методами [2].

Содержание общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевины, азота мочевины, креатинина, общего билирубина, общего белка, альбуминов, глобулинов, мочевой кислоты, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, амилазы, Са, Р, Fe определяли в сыворотке крови пациентов на диагностическом анализаторе «Spectrum» («Abbott», США). Уровень К, Na, Cl в крови определяли на анализаторе «XL Dimension» («Dupont», США). Содержание липопротеидов низкой плотности оценивали на анализаторе «Reflotron» («Boehringer Mannheim», Германия).

Для проведения молекулярно-генетических исследований выделяли ДНК из лейкоцитов венозной крови фенол-хлороформным методом. Амплификацию ДНК осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции. Были изучены следующие генетические детерминанты: аполипопротеин Е (Cys112Arg, Arg158Cys), аполипопротеин СIII (C/G, позиция 5163), липопротеин (а) (C/T, позиция 93), ангиотензиноген (Met235Thr), (I/D, интрон 16), V фактор свертывания крови (Arg506Gln), VII фактор свертывания крови (Arg353Glu; промотор, позиция 323), ингибитор активатора плазминогена — I (4G/5G промотор, позиция 675), метилентетрагидрофолатредуктаза (Ala677Val), параоксоназа (Gln192Arg) [6—10, 15—17, 19].

Все обследованные лица по данным генетического анализа и общеклинического обследования были разделены на две группы: I группу (80 человек) составили па-

циенты, имеющие наследственную предрасположенность к определенным заболеваниям, но без клинических проявлений на момент обследования. Больные II группы (70 человек) имели клинические проявления различных заболеваний, подтвержденных данными лабораторных и клиничко-инструментальных исследований.

Пациенты каждой группы были разделены на две подгруппы: Ia, Ib и IIa, IIб. В Ia подгруппе (40 человек) с профилактической целью применяли витаминно- и диетотерапию, в Ib подгруппе (40 человек) — дополнительно назначали эпиталамин, больные IIa подгруппы (35 человек) получали общепринятое симптоматическое лечение в зависимости от заболевания, во IIб подгруппе (35 человек) — симптоматическое лечение в комплексе с эпиталамином. Эпиталамин назначали пациентам Ib и IIб подгрупп в дозе 10 мг ежедневно внутримышечно один раз в день в утренние часы в течение 10 дней. Пациенты этих подгрупп получили по 4 курса эпиталамина с интервалом 6 мес.

Эпиталамин — препарат полипептидной природы, получаемый путем экстракции из эпиталамо-эпифизарной области мозга животных. Данный препарат повышает чувствительность гипоталамуса к эндогенным гормональным воздействиям, способствует нормализации функции передней доли гипофиза и содержания гонадотропных гормонов, оказывает иммуномодулирующее действие [5].

Динамику изменений изучаемых показателей оценивали, используя коэффициент стабильности гомеостаза — КСГ, до и после завершения последнего курса лечения [4]. КСГ представляет собой отношение числа биохимических, иммунологических и эндокрино-

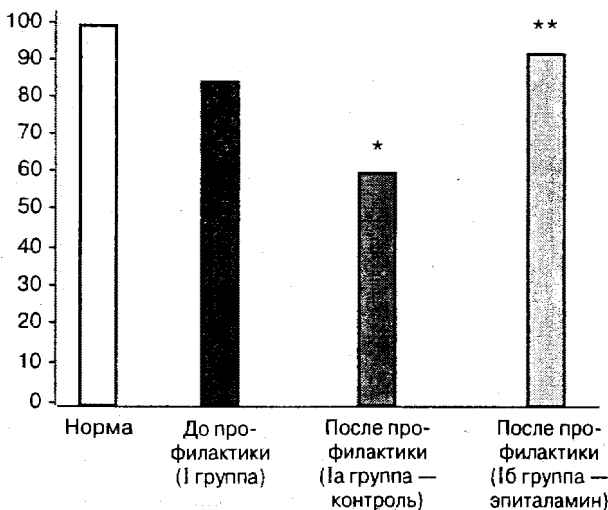


Рис. 1. Применение эпиталамина для профилактики возрастной патологии (коэффициент стабильности гомеостаза, %).

* — статистически достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с I группой;
** — статистически достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с Ia группой.

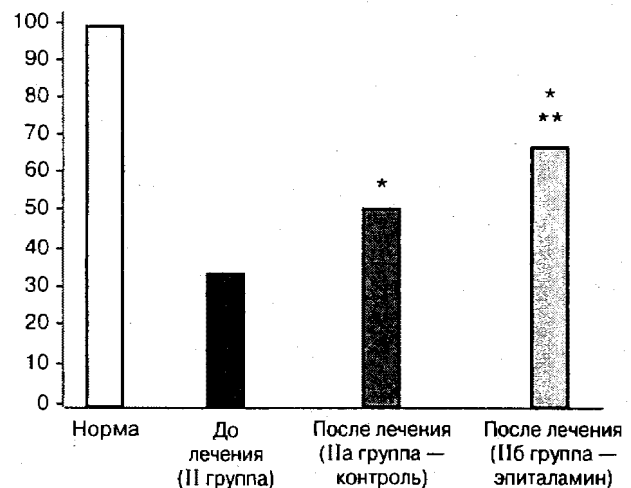


Рис. 2. Применение эпиталамина для лечения возрастной патологии (коэффициент стабильности гомеостаза, %).

* — статистически достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с II группой;
** — статистически достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с IIa группой.

логических показателей, соответствующих нормальным значениям для лиц молодого возраста (25—45 лет), к общему числу изучаемых показателей гомеостаза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты комплексного исследования показали статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение КСГ у лиц 16 группы, получавших эпиталамин, по сравнению с контрольной группой (рис. 1). У пациентов контрольной группы число лабораторных показателей, свидетельствующих о патологических изменениях в организме, значительно увеличилось по сравнению с ис-

ходным состоянием, в то время как у лиц, получавших эпиталамин, исследуемые показатели не изменились по сравнению с состоянием, соответствующим началу профилактических мероприятий.

У пациентов II группы достоверное ($p < 0,05$) увеличение числа лабораторных показателей, соответствующих норме, было отмечено у лиц II6 группы в сравнении с их исходным состоянием и аналогичными показателями в контрольной группе, что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности эпиталамина (рис. 2).

Окончательное заключение о состоянии здоровья и рекомендации каждому конкретному пациенту излагались в карте молекулярно-генетического анализа.

Молекулярно-генетический анализ		
№		
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Тел.: 07 (812) 230-0149 Тел./факс: 07 (812) 230-0049		
Дата исследования:		
1. Паспортные данные		
Фамилия, Имя, Отчество:	Дата рождения:	
Пол:		
2. Антропометрические данные:		
Вес (кг):	Рост (см):	
Индекс массы тела (вес, кг) / (рост, м) ²		
3. Цель исследования		
Диагностика аллельных вариантов генов:		
<ul style="list-style-type: none"> • аполипротеина Е - Apo E (Cys112Arg, Arg158Cys) • аполипротеина СIII - Apo CIII (C/G, позиция 5163) • аполипротеина а - Lp (a) (C/T, позиция 93) • ангиотензиногена - Ang (Met235Thr) • ингибитора активатора плазминогена 1 - PAI-1 (4G/5G промотор, позиция 675); • ангиотензин-конвертирующего фермента - ACE (I/D, интрон 16) • V фактор системы свертывания крови - FV (Arg506Gln) • VII фактор системы свертывания крови - FVII (Arg353Gln) • VII фактор системы свертывания крови - FVII промотор, позиция 323) • метилтетрагидрофолатредуктазы - MTHFR (Ala677Val) • параоксоназы - PON (Gln192Arg) 		
4. Заключение по результатам молекулярно-генетического исследования		
4.1. Результаты исследования:		
Генотип	Патология, обусловленная генотипом	Патогенез
Apo E		
Apo CIII		
Lp (a)		
Ang		
PAI-1		
ACE		
FV		
FVII		
FVII		
MTHFR		
PON		
Подпись ответственного лица - руководителя лаборатории		
4.2. Информация для лечащего врача		
5. Рекомендации		
5.1. Диагностические мероприятия:		
5.2. Лечение:		
6. Информация для пациента:		
Подпись ответственного лица, врача-специалиста в области молекулярной генетики		
Утверждение администрации Института о гарантированной конфиденциальности полученных результатов и дополнительная информация для пациента общего характера		
Подпись директора Института		

В результате проведенных исследований установлено, что профилактическое применение эпителина способствует нормализации показателей гомеостаза и снижает риск развития генетически детерминированной патологии. Назначение препарата больным позволяет не только восстановить показатели основных гомеостатических систем организма, но и добиться увеличения периода ремиссии основного заболевания, повышения работоспособности и улучшения психоэмоционального состояния пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Молекулярно-генетическое исследование является важным звеном в комплексной диагностике возрастной патологии.

2. Нормализация показателей гомеостаза при использовании эпителина у лиц пожилого и старческого возраста снижает риск развития генетически детерминированной патологии и стабилизирует состояние основных систем и функций организма.

3. Карта молекулярно-генетического анализа является удобной для практического применения и может использоваться в качестве «медицинского паспорта» пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние экстракта из эпифиза на течение экспериментальных опухолей и лейкозов // Экспер. хир. и анестезиол. — 1974. — № 1. — С. 34—38.
2. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований. — Л., 1980. — 43 с.
3. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Достижения и перспективы в области биорегуляции и геронтологии // Материалы Международного симпозиума «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма». — СПб.: Наука, 1996. — С. 7—9.
4. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Применение пептидов тимуса в качестве геропротекторных средств // Проблемы старения и долголетия. — 1991. — № 1(2). — С. 123—128.
5. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Twenty years of study on effect of pineal peptide preparation: epithalamin in experimental gerontology and oncology // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 719. — P. 483—493.
6. Arai K., Yamasaki Y., Kajimoto Y. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with

carotid arterial wall thickening and myocardial infarction risk in NIDDM // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 2102—2106.

7. Heywood D.M., Ossei-Gerning N., Grant P.J. Association of factor VII:C levels with environmental and genetic factors in patients with ischaemic heart disease and coronary atheroma characterised by angiography // Thrombosis and Haemostasis. — 1996. — Vol. 76. — P. 162.

8. Hixon J.E., Vernier D.T. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI // J. Lipid Res. — 1990. — Vol. 31. — P. 545—548.

9. Humbert R., Adler D.A., Distche C.M. et al. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism // Nat. Genet. — 1993. — Vol. 3. — P. 73—76.

10. Kawada N., Moriyama T., Imai E., Hori M. Angiotensinogen gene polymorphism of threonine/methionine at position 235-potential problems of the modified restriction endonuclease (Tth111) digestion method // J. Nephrol.—1997. — Vol.10.— P. 314—317.

11. Khavinson V.Kh., Morozov V.G. An application of thymus and epiphysis preparations for the age-related pathology prophylaxis. Abstr. 16th Congress of the International Association of Gerontology.— Adelaide, South Australia.—1997.— P. 212 (644).

12. Khavinson V.Kh., Solovieva D.V. New approach to the prophylaxis and treatment of age-related pathology // Rom. J. Gerontol. Geriatrics. — 1998. — Vol. 20. — P. 28—34.

13. Makinodan T., Parkins E.H., Chen M.G. Immunologic activity of the aged // Adv. Gerontol. Res. — 1971. — Vol. 3. — P. 171—198.

14. Makinodan T., Heidrick M.L., Nordin A.A. Immunodeficiency and autoimmunity in aging. In: Immunodeficiency in Man and Animals (Bergsma D., ed.), Sinauer Associates Inc., Sunderland, Mass. — 1975. — P. 193—198.

15. McCormack L.J., Nagi D.K., Stickland M.H., et al. Promoter (4G/5G) plasminogen activator inhibitor-1 genotype in Pima Indians: relationship to plasminogen activator inhibitor-1 levels and features of the insulin resistance syndrome // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 1512—1518.

16. Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpaintner K. et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men // N. Engl. J. Med.— 1995.— Vol. 332. — P. 912—917.

17. Rigat B., Hubert G., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin-converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxy-peptidase 1) // Nucl. Acids. Res. — 1992. — Vol. 20. — P. 1433.

18. Timiras P.S., Meisami E. Changes in gonadal function. In: Developmental Physiology and Aging (Timiras P.S., ed.), MacMillan Co., N.Y. — 1972. — P. 527—541.

19. Volkova M.V., Vasina V.I., Fomicheva E.V., Schwartz E.I. Comparative analysis of Apo (A) gene alleles: distribution of pentanucleotide repeats in position -1373 and C/T transition in position +93 among patients with myocardial infarction and a control group in St. Petersburg, Russia // Biochemical and molecular medicine. — 1997. — Vol. 61. — P. 209.

V.Kh.Khavinson, V.G.Morozov, D.V.Solovieva, V.V.Malinin

APPLICATION OF EPITHALAMIN FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF GENETICALLY DETERMINED AGE-RELATED PATHOLOGY

St.Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

An updated system of diagnosis, prognosis and prophylaxis of age-related pathology has been developed in the St.Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. Physical and laboratory examination as well as definition of human genotype allow not only to reveal existing diseases but also to determine genetic predisposition to pathological process in absence of its clinical manifestation. Application of epiphyseal drug — epithalamin in two groups of elderly subjects in purpose of prophylaxis and treatment of age-related pathology has demonstrated high homeostatic activity of the pharmaceutical. The efficiency of epithalamin allowed to reduce risk of genetically determined pathology development and to stabilize condition of organism systems and functions.

Key words: aging, genotype, epithalamin, homeostasis.