

Н.Д. Гончарова, А.А. Венгерин, А.В. Шмалый, В.Х. Хавинсон¹ПЕПТИДНАЯ КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ
ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА У ОБЕЗЬЯН

Государственное учреждение НИИ медицинской приматологии РАМН, г. Сочи, e-mail: iprim@sochi.net;

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3,
e-mail: ibg@gerontology.ru

Целью исследования явилось изучение функциональной активности эпифиза при старении и возможные пути коррекции возрастных нарушений секреции мелатонина с помощью препаратов эпифиза у обезьян. В опытах использовали 18 юных половозрелых (6–8 лет) и 20 старых (20–27 лет) самок макаков резусов. Анализ уровня мелатонина проводили в образцах плазмы крови, взятых в различное время суток в базальных условиях и на 7-й и 10-й день введения пептидных препаратов эпифиза — эпیتالамина и эпیتالона (эпیتالамин — 5 мг/животное в 1-е сутки, эпیتالон — 10 мг/животное в 1-е сутки, внутримышечно), разработанных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. Концентрацию мелатонина определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «IBL» (Германия). Установлено, что содержание мелатонина в плазме периферической крови у обезьян претерпевает высокоамплитудный суточный ритм, сходный с циркадным ритмом секреции мелатонина у человека. Минимальные значения мелатонина регистрировались в 16.00 ч, а максимальные в 22.00 ч — 03.00 ч. При старении у обезьян отмечалось почти двукратное понижение среднесуточной концентрации мелатонина за счет понижения его содержания в ночные часы (21.00 ч — 03.00 ч). Применение пептидных препаратов эпифиза приводило к восстановлению нарушенной секреции мелатонина у старых обезьян в ночное время и не оказывало влияния на продукцию мелатонина у молодых животных. Полученные данные позволяют рассматривать эпیتالон и эпیتالамин в качестве перспективных средств в коррекции возрастных нарушений функции эпифиза.

Ключевые слова: эпифиз, мелатонин, суточный ритм, старение, пептидные препараты эпифиза, коррекция возрастных нарушений.

Мелатонин (N-acetyl-5-methoxytryptamine) — основной гормон эпифиза. Оказывает влияние на различные физиологические функции, такие как цикл «сон — бодрствование», регуляция температуры тела, приема пищи, сексуального поведения, некоторые кардиоваскулярные функции, участвует в регуляции секреции адренокортикотропного гормона, кортикостероидов, бета-эндорфина, пролактина, ренина, вазопрессина, окситоцина, соматотропина и лютеинизирующего гормона [2, 5, 21, 23]. Его секреция подвергается высокоамплитудному циркадному ритму. Ночная концентрация мелатонина в плазме периферической крови существенно выше, чем в дневное время [16, 17, 19, 21]. Секреция мелатонина понижается с возрастом [16, 17, 19,

21, 24, 25]. Со снижением секреции мелатонина в процессе старения связывают развитие некоторых возрастных заболеваний, таких как депрессия [25], болезнь Паркинсона [18], дегенеративные деменции [22], расстройства сна, терморегуляции, памяти и ее концентрации [6, 14, 26]. Введение мелатонина повышало продолжительность жизни у некоторых видов животных, стимулировало иммунную систему, улучшало качество и эффективность сна у старых людей с бессонницей [3, 4, 7, 9, 13, 26, 27]. Однако продолжительное применение мелатонина может повышать риск возникновения опухолей [11].

В этой связи существенный интерес представляют препараты, способные повышать уровень эндогенного мелатонина у старых субъектов. К таким препаратам относятся пептидные препараты эпифиза, разработанные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН: эпیتالамин — фармакопейный пептидный препарат пинеальной железы и эпیتالон — тетрапептид (Ala-Glu-Asp-Gly), синтезированный на основе аминокислотного анализа эпیتالамин [12]. Ранее было показано, что эпیتالамин повышает секрецию мелатонина у грызунов [3], а наши предыдущие исследования выявили стимулирующий эффект эпیتالона на уровень мелатонина в ночное время у старых обезьян [1].

В настоящей работе представлены результаты изучения циркадного ритма уровня мелатонина в периферической крови при старении и возможные пути коррекции возрастных нарушений секреции мелатонина с помощью препаратов эпифиза у обезьян.

Материал и методы

В опытах использовали 18 юных половозрелых (6–8 лет) и 20 старых (20–27 лет) самок макаков резусов массой тела 4–6 кг. Все эксперименты проходили в летнее время (июнь–август) в период 2001–2002 гг. Животные обычно размещались в вольерах или клетках с групповым содержанием, а на время эксперимента были отсажены в изолированную комнату с регулируемым искусственным освещением (с 8.00 ч до 15.00 ч) в индивидуальные метаболические клетки.

Животные получали сбалансированное питание в виде брикетированного корма, изготавливаемого по технологии фирмы «Altromin» (Германия), а также дополнительно свежие овощи и фрукты и воду в неограниченном количестве.

В течение, по крайней мере, 4 нед животные проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия крови.

Для изучения суточного ритма уровня мелатонина в крови было проведено 2 эксперимента (1-й и 2-й):

1-й эксперимент. У 12 самок макак резус (6 старых и 6 молодых) в базальных условиях проводили взятие крови каждые 6 ч, начиная с 10.00 ч утра, т. е. в 10.00 ч, 16.00 ч, 22.00 ч, 04.00 ч и 10.00 ч следующих суток.

2-й эксперимент. У 14 самок макак резус (7 молодых и 7 старых) в базальных условиях проводили взятие крови в 09.00 ч, 21.00 ч, 03.00 ч и 09.00 ч следующих суток.

Для изучения влияния пептидных препаратов эпифиза на уровень мелатонина в плазме периферической крови также было проведено 2 эксперимента (3-й и 4-й).

В 3-м эксперименте участвовало 6 молодых и 6 старых самок макак резус. Всем животным последовательно в течение 10 дней вводили тетрапептид эпифиза (внутримышечно, в дозе 10 мкг на 1 животное в 1-е сутки). У всех животных трижды проводили взятие крови: в базальных условиях (т. е. до введения препаратов), на 7-й и 10-й день введения эпифиза. Кровь в базальных условиях брали через каждые 6 ч в течение суток, начиная с 10.00 ч утра, т. е. в 10.00 ч, 16.00 ч, 22.00 ч, 04.00 ч и 10.00 ч следующих суток, а на фоне введения эпифиза — в 10.00 ч и 22.00 ч.

В 4-м эксперименте использовали 14 самок макак резус разного возраста. Четверем молодым и четверем старым обезьянам последовательно в течение 10 дней вводили пептидный препарат эпифизамина (внутримышечно, в дозе 5 мкг на 1 животное в 1-е сутки), а остальным 3 молодым и 3 старым животным — изотонический раствор NaCl (плацебо, контрольные животные). Взятие образцов крови проводили у всех живот-

ных до начала введения препаратов и на 10-й день введения эпифизамина либо плацебо в различное время суток: 09.00 ч, 21.00 ч и 03.00 ч и 09.00 ч следующих суток.

Взятие образцов крови проводили из локтевой или бедренной вены с использованием гепарина в качестве антикоагулянта. Кровь немедленно после взятия центрифугировали при 2000g и +4 °C, отделяли плазму, которую затем замораживали и хранили при -70 °C до проведения анализа. Анализ крови на мелатонин проводили не позже, чем через 2 мес после взятия образцов крови. Концентрацию мелатонина определяли в плазме крови иммуноферментным методом, включающим предварительную очистку гормона на хроматографических колонках, с помощью наборов «Melatonin-ELISA», поставляемых фирмой «IBL» (Германия). Коэффициент вариации значений мелатонина в пределах одной реакции не превышал 15 %, разных реакций — 20 %.

Для оценки циркадного ритма концентрации мелатонина в плазме периферической крови рассчитывали среднесуточную концентрацию мелатонина (пг/мл), амплитуду циркадного ритма, в пг/мл (рассчитывалась как разница между максимальным содержанием мелатонина в крови — в 22.00 ч и минимальным — в 16.00 ч) и в процентах от среднесуточной концентрации. Статистическую обработку результатов исследования проводили по Стьюденту.

Результаты

Циркадный ритм концентрации мелатонина в плазме периферической крови у самок макак резус в различные возрастные периоды. Результаты изучения циркадного ритма концентрации мелатонина в плазме периферической крови у самок макак резус представлены в табл. 1 и на рис. 1 и 2. Минимальное содержание мелатонина в крови регистрировалось в 16.00 ч ($9,00 \pm 2,0$ пг/мл у молодых и $9,6 \pm 1,0$ пг/мл у старых животных, табл. 1, рис. 1). Максимальное содержание

Таблица 1

Концентрация мелатонина в плазме периферической крови в различное время суток ($M \pm m$, пг/мл), среднесуточная концентрация мелатонина ($M \pm m$, пг/мл), амплитуда циркадного ритма (в пг/мл и в % от среднесуточной концентрации мелатонина, $M \pm m$) у самок макак резус разного возраста (эксперимент 1)

Возраст, лет	Концентрация мелатонина в различное время суток, пг/мл					Среднесуточная концентрация, пг/мл	Амплитуда, пг/мл	Амплитуда, % от среднесуточной концентрации
	10.00 ч	16.00 ч	22.00 ч	04.00 ч	10.00 ч			
6-8	$16,8 \pm 2,5$	$9,0 \pm 2,0$	$87,6 \pm 6,9$	$62,7 \pm 3,0$	$17,0 \pm 1,7$	$44,2 \pm 4,0$	$78,6 \pm 7,0$	$77,8 \pm 6,0$
20-27	$14,2 \pm 1,7$	$9,6 \pm 1,0$	$56,8 \pm 4,6^{**}$	$42,4 \pm 2,5^{**}$	$11,0 \pm 1,0$	$30,0 \pm 2,5^*$	$47,2 \pm 5,0^{**}$	$57,3 \pm 3,0^*$

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ по отношению к соответствующим значениям у молодых животных.

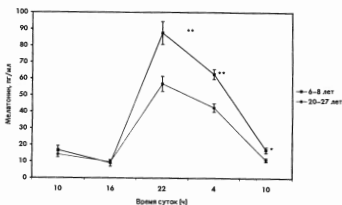


Рис. 1. Концентрация мелатонина в плазме периферической крови в различное время суток у самок макаков резус разного возраста ($M \pm m$) (эксперимент 1).

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям у старых обезьян.

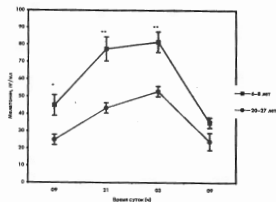


Рис. 2. Концентрация мелатонина в плазме периферической крови в различное время суток у самок макаков резус разного возраста ($M \pm m$) (эксперимент 2).

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ — по отношению к соответствующим значениям у старых обезьян.

отмечалось в 22.00 ч (табл. 1, рис. 1) и 03.00 ч (рис. 2). Так, в 22.00 ч и 03.00 ч уровень мелатонина у молодых обезьян составляла соответственно $87,6 \pm 6,9$ пг/мл (табл. 1, рис. 1) и $81,5 \pm 6$ пг/мл (рис. 2), а у старых — соответственно $56,8 \pm 4,6$ пг/мл (табл. 1, рис. 1) и 53 ± 3 пг/мл (рис. 2).

У старых обезьян уровни мелатонина в крови были достоверно ниже по сравнению с концентрацией мелатонина у молодых животных во все исследуемые интервалы времени суток, кроме 16.00 ч (табл. 1, рис. 1, 2).

Среднесуточная концентрация мелатонина у старых животных также была статистически достоверно

ниже (соответственно $30,0 \pm 2,5$ пг/мл против $44,2 \pm 4,0$ пг/мл у молодых обезьян, $p < 0,01$, табл. 1).

Выраженным изменениям подвергалась также амплитуда циркадного ритма, выраженная как в пг/мл, так и в процентах от среднесуточной концентрации мелатонина (табл. 1). Так, в то время как амплитуда циркадного ритма у молодых животных составляла $78,6 \pm 7,0$ пг/мл и $77,8 \pm 6,0$ %, у старых она равнялась $47,2 \pm 5$ пг/мл ($p < 0,001$) и $57,3 \pm 3,0$ % ($p < 0,001$) (табл. 1). Иными словами, циркадный ритм у старых обезьян становится менее выраженным, т. е. менее высокоамплитудным.

Влияние эпителина на уровень мелатонина в плазме периферической крови у самок макак резус в различные возрастные периоды. Введение эпителина практически не оказывало влияния на уровень мелатонина в плазме периферической крови у молодых животных на 7-й и 10-й день введения этого препарата (табл. 2). В то же время в крови у старых животных отмечалось статистически достоверное повышение уровня мелатонина в ночное время (22.00 ч) как на 7-й, так и 10-й день введения эпителина по сравнению с исходным уровнем мелатонина (табл. 2, рис. 3). При этом уровне мелатонина у старых животных на 7-й и 10-й день введения эпителина достигали значений концентрации мелатонина у молодых животных (табл. 2). Иными словами, мы наблюдаем феномен стимулирующего влияния эпителина на уровень мелатонина в крови у старых обезьян. Ранее проведенные нами исследования также выявили стимулирующий эффект эпителина на уровень мелатонина у старых обезьян, в то время как введение изотонического раствора NaCl (плацебо) такого эффекта не оказывало [1].

Влияние эпителина на уровень мелатонина в плазме крови у обезьян в различные возрастные периоды. Введение эпителина, так же как и эпителина,

практически не оказывало влияния на концентрацию мелатонина в крови у молодых обезьян в утренние и ночные часы по сравнению с исходным уровнем, т. е. концентрацией мелатонина до введения эпителина (табл. 3).

В то же время у старых обезьян на 10-й день введения эпителина отмечалось статистически достоверное повышение уровня мелатонина в плазме периферической крови в 10.00 ч и 03.00 ч по сравнению с исходным уровнем (табл. 3, рис. 4).

Обсуждение

Установлено, что циркадная ритмичность мелатонина в плазме крови сравнима у человека и обезьян. В темное время суток она в 3–10 раз выше, чем в дневное время. Минимальная секреция мелатонина в 16.00 ч. Аналогичные данные были опубликованы для человека [19, 20, 21]. В то же время максимальный уровень мелатонина, в отличие от людей, у которых он регистрировался в 02.30–04.00 ч [19], у самок макак резус наблюдался несколько раньше — в 21.00–22.00 — 03.00 ч (табл. 1, рис. 1, 2). В 04.00 ч — значения мелатонина у всех обследуемых животных были несколько ниже, нежели в 22.00 ч (табл. 1, рис. 1).

Таблица 2

Концентрация мелатонина ($M \pm m$, пг/мл) в плазме периферической крови у самок макак резус разного возраста на фоне введения эпителина (эксперимент 3)

Возраст животных, лет	До введения эпителона		На 7-й день введения эпителона		На 10-й день введения эпителона	
	Время суток, ч					
	10.00	22.00	10.00	22.00	10.00	22.00
6-8	16,8±2,5	87,6±6,9	#	#	12,8±1,5	89,6±7,0
20-27	10,3±0,9	44,8±8,0	15,8±3,8	75,5±8,9*	20,0±6,5	80,7±9,0*

* $p < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям мелатонина до введения эпителина.

— концентрация мелатонина не определялась.

Таблица 3

Концентрация мелатонина ($M \pm m$, пг/мл) в плазме периферической крови у самок макак резус разного возраста на фоне введения эпителина (эксперимент 4)

Возраст животных, лет	До введения эпителина			На 10-й день введения эпителина		
	Время суток, ч					
	09.00	21.00	03.00	09.00	21.00	03.00
6-8	44±7	73,0±10	73±9	53,0±10	74±4	72±10
20-27	26±6	43±6	53±6	23±8	77±9*	71±6*

* $p < 0,05$ — по отношению к соответствующим значениям мелатонина до введения эпителина.

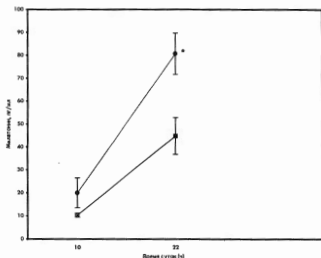


Рис. 3. Концентрация мелатонина ($M \pm t$, пг/мл) в плазме периферической крови старых самок макаков резус до введения эпیتالона (■ — ■) и на 10-й день введения эпیتالона (● — ●) (эксперимент 3).

* $p < 0,05$ — по отношению к значениям мелатонина до введения эпیتالона.

Абсолютные значения уровня мелатонина у обезьян и человека в течение суток весьма бакаки. Так, среднесуточная концентрация мелатонина у старых женщин составляет $38,1 \pm 2,7$ пг/мл [19], а у старых самок макаков резус, по данным нашего исследования, — $30,0 \pm 2,5$ пг/мл (табл. 1).

Концентрация мелатонина в 1,5–2 раза понижалась у старых обезьян. Снижение регистрировалось как при сравнении среднесуточной концентрации, так и практически во все исследуемые интервалы времени, кроме 16.00 ч. Эти результаты хорошо согласуются с литературными данными как для человека [10, 19, 21], так и мелких лабораторных животных [16, 17].

При старении не только снижается концентрация мелатонина, свидетельствующая о понижении секреции мелатонина с возрастом, но и изменяются такие показатели циркадного ритма, как ее амплитуда, выраженная в абсолютных единицах (пг/мл), а также в процентах от среднесуточной концентрации. Акрофаза при этом не меняется и соответствует, как и у молодых животных, 09.00–03.00 ч. Это указывает на развитие тенденции к сглаживанию циркадных ритмов при старении. Иными словами, циркадный ритм становится менее высокoамплитудным. В основе этого феномена, возможно, лежит понижение чувствительности эпифиза и/или супрахиазматического ядра к стимулам, главным образом к понижению освещенности окружающей среды, или, по предположению Y. Tóth и соавт. [20], в результате возросшей чувствительности у старых жи-

вотных к свету. Действительно, наиболее выраженное понижение концентрации мелатонина наблюдалось в вечернее и ночное время, а в дневные часы возрастных изменений концентрации мелатонина не наблюдалось вообще (например, в 16.00 ч) или изменения были менее значительны и не всегда статистически достоверны (в 09.00 ч или 10.00 ч). В согласии с этими наблюдениями находятся и ряд литературных данных. В частности, показано, что у старых грызунов [8] имеется меньше бета-адренорецепторов на мембранах пинеалоцитов и возможен меньший ответ пинеалоцитов на норадреналин. Думать об увеличенном метаболизме и клиренсе мелатонина вряд ли стоит, так как у старых субъектов с нормальной функцией печени наблюдалась положительная корреляция между уровнем мелатонина в плазме и уровнем 6-гидроксимелатонин-сульфата, его основного метаболита в моче [15].

Таким образом, изучение циркадных ритмов секреции мелатонина у обезьян в различные возрастные периоды указывает на принципиальное сходство характера циркадного ритма секреции мелатонина у человека и обезьян, так же, как и о сходстве направленности возрастных изменений секреции мелатонина. Это позволило нам использовать самок макаков резусов в качестве модели для изучения влияния пептидных препаратов эпифиза — эпипаламина и эпیتالона — на секрецию мелатонина.

10-дневный курс эпипаламина в дозе 5 мг/животное/сут приводил к достоверному повышению уровня

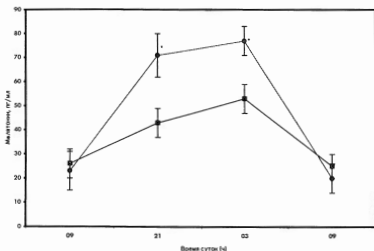


Рис. 4. Концентрация мелатонина ($M \pm t$, пг/мл) в плазме периферической крови у старых самок макаков резус до введения эпифаламина (■—■) и на 10-й день введения эпифаламина (●—●) (эксперимент 4).

* $p < 0,05$ — по отношению к значениям мелатонина до введения эпифаламина.

мелатонина в плазме крови у обезьян в ночное время по сравнению с исходным уровнем мелатонина. По-видимому, в эпифизе имеются пептиды (пептид), количество которых снижается при старении, а физиологическое значение которых заключается, в частности, в поддержании достаточно высокого уровня секреции мелатонина. Стимулирующий эффект такого рода пептидов (пептида) на уровень мелатонина в плазме крови мог бы быть обусловлен повышением снижающейся с возрастом чувствительности супрахиазматического ядра и/или пинеалоцитов к стимулам.

Эпифалон, как было показано выше, так же как и эпифаламин, стимулирует повышение уровня мелатонина в крови у старых обезьян в ночное время, но обладает на несколько порядков более высокой биологической активностью по сравнению с эпифаламином. Так, эпифалон стимулировал повышение уровня мелатонина в плазме в дозе 10 мкг на 1 животное в 1-е сутки, в то время как эпифаламин вызывал такое повышение концентрации мелатонина в дозе 5 мкг на 1 животное в 1-е сутки.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на выраженное понижение с возрастом функциональной активности эпифиза, которое может быть предотвращено введением препаратов эпифаламина и эпифалона. По-видимому, эпифаламин и эпифалон можно рассматривать в качестве перспективных средств в коррекции гормонального дисбаланса, формирующегося при старении, и возраст-зависимой патологии.

Выводы

1. Содержание мелатонина в плазме периферической крови у самок макаков резус претерпевает высокоамплитудный суточный ритм, сходный с циркадным ритмом мелатонина у человека.
2. При старении у обезьян снижается как среднесуточная концентрация мелатонина, так и его содержание в ночные часы.
3. Пептидные препараты эпифиза (эпифаламин и эпифалон) в малых дозах восстанавливают нарушенную секрецию мелатонина у старых обезьян в ночное время.

Литература

1. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Регулирующее влияние эпифалона на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян // Бюл. экпер. биол.—2001.—Т. 131, № 4.—С. 466–468.
2. Малышева О.А. Клинико-патогенетическое значение гормона эпифиза — мелатонина в неврологии // Неврол. журн.—1999.—№ 2.—С. 3–7.
3. 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.
4. Conti A., Maestroni J.M. Melatonin induced immuno-opioids: role in lymphoproliferative and autoimmune diseases // Advances in Pineal Research / Eds. J.M. Maestroni, A. Conti, R. Reiter.—London, 1994.—P. 83–100.
5. Ebadi M., Samejima M., Pfeiffer R.F. Pineal gland in synchronizing and refining physiological events // News Physiol. Sci.—1993.—Vol. 8.—P. 30.
6. Ellis C. M., Lemmens G. Melatonin and insomnia // J. Sleep Res.—1996.—Vol. 5.—P. 61–65.

7. Garfinkel D., Laudon M., Nof D. et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin // *Lancet*.—1995.—Vol. 346.—P. 541–544.
8. Greenberg L.H., Weiss B. β -Adrenergic receptors in aged rat brain: reduced number and capacity of pineal to develop supersensitivity // *Science*.—1978.—Vol. 201.—P. 61–63.
9. Haimov I., Lavie P., Laudon M. et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs // *Sleep*.—1995.—Vol. 18.—P. 598–603.
10. Iguchi H., Kato K.I., Ibayashi H. Age dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—1982.—Vol. 55.—P. 27–29.
11. Khavinson V. Kh., Ismailov D. M., Obukhova L. K., Malinin V. V. Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.*—2000.—Vol. 120.—P. 141–149.
12. Khavinson V. Kh. Peptides and Ageing // *Neuroendocrinology Letters*.—2002.—Vol. 23 (Suppl. 3).—P. 144.
13. Maestroni G. J. M. The immunoendocrine role of melatonin // *J. Pineal. Res.*—1993.—Vol. 14.—P. 1–10.
14. Mahe V. Role of biological clock in human pathology // *Presse med.*—1995.—Vol. 24.—P. 1041–1046.
15. Markey S.P., Higa S., Shih S. et al. The correlation between plasma melatonin levels and urinary 6-hydroxymelatonin excretion // *Clin. Chim. Acta.*—1985.—Vol. 150.—P. 221–225.
16. Reiter R.J., Richardson B.A., Johnson L. et al. Pineal melatonin rhythm: reduction in aging Syrian hamsters // *Science*.—1980.—Vol. 210.—P. 1372–1373.
17. Reiter R. J., Craft C. M., Johnson J. E. et al. Age-associated reduction in nocturnal pineal melatonin levels in female rats // *Endocrinology*.—1981.—Vol. 109.—P. 1295–1297.
18. Sandyk R. Mechanisms of action of ECT in Parkinson's disease: possible role of melatonin // *Int. J. Neurosci.*—1990.—Vol. 50.—P. 83–94.
19. Touloutou Y., Fevre M., Lagoguey M. et al. Age and mental health-related circadian rhythm of plasma levels of melatonin, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man // *J. Endocrinol.*—1981.—Vol. 91.—P. 467–475.
20. Touloutou Y., Bogdan A. et al. Patterns of plasma melatonin with aging and mental conditions: stability of nocturnal rhythms and differences in seasons variations // *Acta endocrinologica*.—1984.—Vol. 106.—P. 145–151.
21. Touloutou Y., Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans // *Chronobiology International*.—2000.—Vol. 17, № 3.—P. 369–390.
22. Uchida K., Okamoto N., Ohara K. et al. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerative type // *Brain Res.*—1996.—Vol. 717.—P. 154–159.
23. Vanderkar L.D., Brownfield M.S. Serotonergic neurons and neuroendocrine function // *News Physiol.*—1993.—Vol. 8.—P. 202.
24. Wehr T.A. A 'clock for all seasons' in the human brain // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—1991.—Vol. 73.—P. 1276–1280.
25. Wehr T.A. Age, alcoholism and depression are associated with low level of urinary melatonin // *Prog. Brain Res.*—1996.—Vol. 111.—P. 321–342.
26. Wetttenberg L., Apera B., Gorelic D. A. The duration of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength // *J. Psychiatr. Neurosci.*—1992.—Vol. 17.—P. 93–100.
27. Zhdanova I.V., Wurtmann R.J., Lynch H.J. Sleep-induced effects of low doses of melatonin injected in the evening // *Clin. Pharmacol. Ther.*—1995.—Vol. 57.—P. 552–558.

Adv. Gerontol.—2003.—Vol. 12.—P. 121–127.

N.D. Goncharova, A.A. Vengerin, A.V. Shmali, V.Kh. Khavinson¹

PEPTIDE CORRECTION OF AGE-RELATED PINEAL DISTURBANCES IN MONKEYS

Institute of Medical Primatology of the Russian Academy of Medical Sciences,

Veseloje 1, Sochi-Adler, 354376, Russia, e-mail: iprim@sochi.net, ¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo Pr., Saint Petersburg, 197110, Russia, e-mail: ibg@gerontology.ru

Investigation of the age-related changes of the pineal gland function and possible ways for their overcoming on nonhuman monkey model was the purpose of this study. Hormonal function of the pineal gland was studied in 38 *Macaca mulatta* females of two age groups: 6–8 years old, $n=18$ and 20–26 years old, $n=20$. Pineal function was studied in basal conditions and after administration of pineal peptide preparations — epithalamin and epitalon, both developed in the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology (Russia). It has been revealed that plasma melatonin concentration in monkeys has well expressed high amplitude diurnal rhythm. Minimum is manifested at 4 p.m. and maximum — at 10 p.m.—3 a.m. In aging the mean diurnal melatonin concentration decreases by 1.5–2 times as well as in different points of the day: 9 p.m., 10 p.m., 3 a.m. and 4 a.m. Administration of pineal peptides — epithalamin (at the dose 5 mg/animal/day intramuscularly during 10 consecutive days) or epitalon (at the dose 10 micrograms/animal/day intramuscularly during 7–10 consecutive days) induced significant increase in the night plasma melatonin in old monkeys, but the treatment did not change the melatonin level in young monkeys. Taking into consideration that melatonin is very important for regulation of the diurnal rhythm of functioning of some organs and systems it should be suggested that applying epithalamin and epitalon are perspective in the correction of age-related hormonal imbalance and age pathology.

Key words: pineal gland, melatonin, circadian rhythm, aging, peptide pineal preparations, correction.