

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ**ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ЭПИФИЗА ЭПИТАЛАМИНА У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С УСКОРЕННЫМ СТАРЕНИЕМ**

О.В.Коркушко, В.Х.Хавинсон*, В.Б.Шатило, И.А.Антонюк-Щеглова

*Институт геронтологии АМН Украины, Киев; *Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН*

Проведено 12-летнее рандомизированное клиническое изучение пептидного препарата эпифиза эпیتالамина у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и ускоренным старением сердечно-сосудистой системы. При длительном применении эпیتالамин снижался функциональный возраст и уменьшалась степень постарения сердечно-сосудистой системы, повышалась физическая работоспособность. Через 12 лет число умерших пожилых людей, принимавших эпیتالамин, было на 28% меньше, чем в контрольной группе, несмотря на одинаковую базисную терапию. У больных, получавших эпیتالамин, заболеваемость сердечно-сосудистой системы в 2 раза реже приводила к смерти, в 2 раза реже развивались сердечная недостаточность и простудные заболевания. Эпیتالамин при длительном введении оказывает геропротекторное влияние на долговременный прогноз жизни у пожилых людей с ускоренным старением.

Ключевые слова: пептиды эпифиза, эпیتالамин, ускоренное старение, профилактика

Приоритетной задачей геронтологии является профилактика ускоренного старения (УС) с целью увеличения средней продолжительности жизни, сохранения активного долголетия и достижения видового предела жизни человека [1,2,14].

В эксперименте обнаружено, что при старении снижается синтез регуляторных пептидов и изменяется чувствительность к ним клеток-мишеней [15]. Пептиды через экспрессию генов регулируют процессы биосинтеза белка в клетках [8]. При нарушении пептидной регуляции функциональное состояние клеток изменяется, что на молекулярном уровне проявляется снижением экспрессии генов и синтеза белков. Полагают, что нарушение пептидной регуляции экспрессии генов приводит к постепенному угасанию функций организма [7,8]. Учитывая возрастные изменения пептидной регуляции, перспективным направлением профилактики УС является использование пептидов, полученных из разных органов и тканей животных или сконструированных путем целенаправленного синтеза [4,5,9].

Одним из первых пептидных препаратов в мировой медицинской практике, который показал высокую геропротекторную эффективность и безопасность в экспериментальных и клинических исследованиях, является эпیتالамин (ЭТ). ЭТ представляет собой комплекс полипептидов с молекулярной массой 1-10 кД, выделенный из эпифиза мозга, и не содержит мелатонин [7,9]. Препарат оказывает стимулирующее влияние на функциональное состояние пинеалоцитов, что проявляется повышением их мелатонинообразующей функции [3,11]. Воздействие ЭТ на функциональное состояние эпифиза нам представляется весьма важным, поскольку ослабление мелатонинообразующей функции при старении существенно влияет на организм в целом: приводит к возрастным нарушениям биологических ритмов, цикла бодрствование/сон, нейроэндокринной регуляции, иммунитета, репродуктивной функции, устойчивости к стрессу, способствует канцерогенезу [1,2].

В ряде экспериментальных исследований отмечен геропротекторный эффект ЭТ. Так, у крыс, мышей и плодовых мушек длительное введение пептидов эпифиза приводило к увеличе-

Адрес для корреспонденции: khavinson@gerontology.ru. Хавинсон В.Х.

нию средней и максимальной продолжительности жизни, а также к снижению частоты развития злокачественных опухолей [1,7,12]. Геропротекторное воздействие ЭТ связывают с восстановлением возрастных нарушений нейроэндокринной регуляции, иммунитета, углеводного и липидного обменов, циклической функции яичников и утраченного репродуктивного потенциала [1,7,8]. ЭТ уменьшает интенсивность реакций свободно-радикального окисления и улучшает антиоксидантное состояние организма [1,7,10]. В последние годы получила экспериментальные доказательства гипотеза о том, что геропротекторный эффект пептидов эпифиза осуществляется на генетическом и хромосомном уровнях — через регуляцию экспрессии отдельных генов и восстановление их структуры [13]. Пептиды эпифиза индуцируют теломеразную активность и уменьшают частоту хромосомных aberrаций, что, по-видимому, способствует более медленной реализации генетической программы старения [6,8,13].

Установление геропротекторных эффектов ЭТ в экспериментальных исследованиях послужило предпосылкой для изучения его эффективности и безопасности у пожилых людей с УС, что явилось задачей данной работы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цикл клинических исследований по изучению эффективности и безопасности длительного применения ЭТ выполнен в 1992-2004 гг. сотрудниками Института геронтологии АМН Украины в рамках соглашения о научном сотрудничестве с Санкт-Петербургским институтом биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. Эффективность ЭТ оценивали у тщательно отобранного контингента ускоренно стареющих пожилых людей, которые являются адекватным объектом для изучения геропротекторных воздействий. От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием УС считали увеличение функционального возраста по сравнению с календарным [2]. Обследованные имели преимущественно сердечно-сосудистый вариант УС. Об этом свидетельствовало значительное (на 10 лет и более) превышение функционального возраста сердечно-сосудистой системы (ССС) по сравнению с календарным. У пожилых людей наблюдались также и другие проявления (синдромы) УС: нарушения вегетативной регуляции, дисфункция иммунной системы, снижение содержания в крови половых гормонов ниже возрастной нормы, физической и умственной работоспособности,

плотности и минеральной насыщенности костной ткани, нарушения липидного и углеводного обмена, ослабление обезвреживающей способности печени, увеличение функционального возраста ЦНС и структурно-функционального возраста костной ткани и др. Каждый обследованный имел различные сочетания проявлений УС, однако наиболее значимыми были изменения ССС и нарушения метаболизма.

Проведено 12-летнее наблюдение за 70 пожилыми больными с УС на фоне ишемической болезни сердца, которые были разделены на 2 группы: 36 больных (возраст 65 ± 2 года) в 1992-95 гг. получали ЭТ (основная группа), 34 больных (возраст 64 ± 2 года) — физиологический раст-вор (контрольная группа).

Обследование проводили до начала введения ЭТ или плацебо, после 1-го курса, а затем каждый год в течение 3 лет, в последующем — через 5, 8, 10 и 12 лет от начала введения препарата.

Схема длительного применения ЭТ предусматривала курсовое введение препарата каждые 6 мес в течение 3 лет. Каждый курс состоял из 5 внутримышечных инъекций ЭТ в дозе 10 мг с интервалами между введениями 3 сут. Курсовая доза препарата составляла 50 мг, а общая доза за 3 года — 300 мг. ЭТ вводили в 10:00, т.к. в эксперименте доказано, что введение препарата в это время суток оказывает наиболее значительное стимулирующее влияние на мелатонинообразующую функцию эпифиза [11].

Пожилые люди основной и контрольной групп получали одинаковую базисную терапию, которая включала прием профилактической дозы аспирина (100-125 мг/сут), нитросорбида (20-30 мг/сут), малых доз β -адреноблокатора анаприлина (20-30 мг/сут) и (или) ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла (25-50 мг/сут).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все больные хорошо переносили лечение ЭТ, случаи индивидуальной непереносимости препарата и другие побочные реакции не зарегистрированы. В период введения препаратов положительная динамика субъективного состояния в 5.4 раза чаще ($p < 0.05$) наблюдалась у больных основной группы (65%) по сравнению с 12% в контрольной группе. При 3-летнем наблюдении клинические проявления ишемической болезни сердца и УС у больных основной группы не усугублялись, тогда как в контрольной группе у 53% обследованных симптомы заболевания усиливались ($p < 0.05$).

До введения ЭТ функциональный возраст ССС у пожилых больных превышал календарный возраст более чем на 10 лет, что свидетельствует об УС. После первых 3 курсов введения ЭТ функциональный возраст ССС уменьшился в среднем на 3.2 ± 1.5 года. Последующие курсы (4-6-й) способствовали стабилизации достигнутого благоприятного эффекта (рис. 1).

К окончанию 3-летнего наблюдения в основной группе функциональный возраст ССС существенно не отличался от исходных величин несмотря на то, что календарный возраст больных за это время увеличился на 3 года. За тот же период у пациентов контрольной группы функциональный возраст ССС увеличился на 7.2 ± 3.5 года, что свидетельствует о продолжении УС. Геропротекторное действие ЭТ более отчетливо проявилось в динамике постарения ССС. Этот показатель определяется как разница между функциональным и календарным возрастом. Под влиянием ЭТ за 3 года степень постарения ССС уменьшилась на 3.6 ± 1.7 года, в то время как в контрольной группе возросла на 4.5 ± 2.2 года ($p < 0.05$).

Уже после первого курсового введения ЭТ пожилые люди преодолевали более значительную дистанцию ходьбы без остановки по терренкуру (на 254 ± 73 м), отмечая при этом уменьшение утомляемости во время нагрузок.

Повышение физической работоспособности подтверждают результаты велоэргометрической пробы (рис. 2). Мощность пороговой физической нагрузки под влиянием ЭТ возросла на 21%. Наряду с этим повысился уровень максимального потребления O_2 при выполнении пороговой

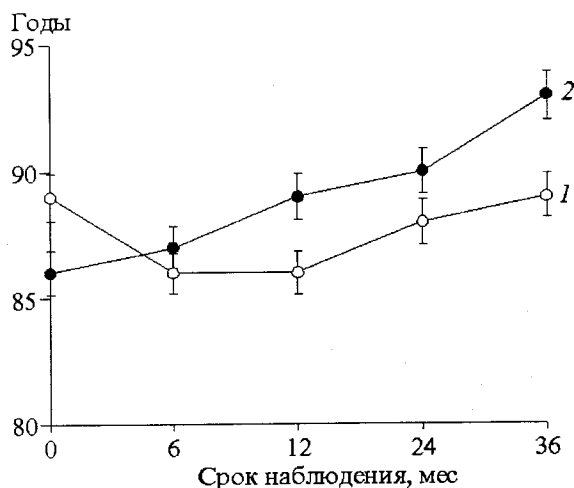


Рис. 1. Динамика функционального возраста ССС на разных этапах применения ЭТ. Здесь и на рис. 2, 3: 1 — группа больных, получавших ЭТ; 2 — контроль.

нагрузки (на 0.11 ± 0.05 мл/мин), что свидетельствует о возрастании функциональных возможностей кислородтранспортной системы организма. Положительный эффект ЭТ на физическую работоспособность наблюдали у 58% больных, тогда как в контрольной группе физическая работоспособность улучшалась только у 7% ($p < 0.05$), т.е. в 8 раз реже.

Одним из механизмов благоприятного влияния на физическую работоспособность является повышение эффективности (экономичности) функционирования ССС. Так, на высоте дозированной нагрузки 25 Вт после лечения существенно уменьшились ЧСС (на 7 ± 3 уд/мин) и систолическое артериальное давление (на 9 ± 4 мм рт. ст.), тогда как ударный объем крови увеличился (на 12 ± 4 мл), что свидетельствует об уменьшении энергетических затрат сердца. ЭТ благоприятно влиял на вегетативную регуляцию. Введение препарата способствовало уменьшению мощности низкочастотной компоненты и увеличению мощности высокочастотной компоненты вариабельности сердечного ритма, т.е. уменьшало симпатические и усиливало парасимпатические влияния на ССС. Такая перестройка вегетативной регуляции обеспечивает более эффективное функционирование ССС во время нагрузки.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об устойчивом повышении физической работоспособности у пожилых людей с УС после периодического (2 раза в год) введения ЭТ. В контрольной группе возрастные нарушения физической работоспособности прогрессировали. При 3-летнем наблюдении у них произошло дальнейшее снижение мощности выполняемой нагрузки.

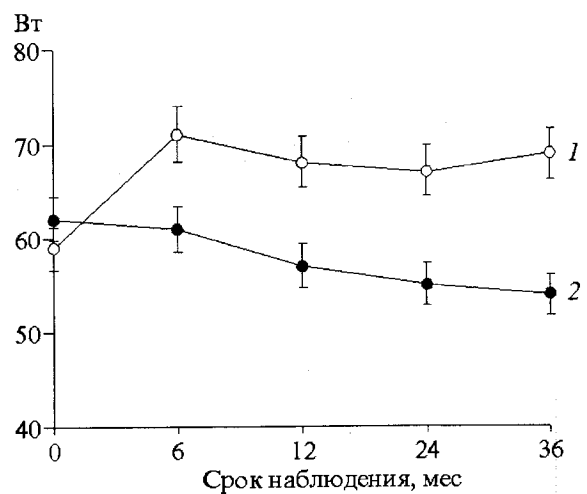


Рис. 2. Динамика мощности пороговой физической нагрузки на разных этапах применения ЭТ.

Благоприятное воздействие ЭТ на стареющий организм частично обусловлено его нормализующим влиянием на мелатонинообразующую функцию эпифиза [3]. При исходно низком функциональном состоянии пинеалоцитов ЭТ стимулировал эндогенный синтез мелатонина: концентрация гормона в плазме крови умеренно повышалась в темное время суток (таблица). У пациентов с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза введение ЭТ существенного не угнетало выработку эндогенного мелатонина. Поэтому назначение ЭТ не требует предварительной оценки функционального состояния эпифиза.

К окончанию периода наблюдения остались живы 19 (55.9%) пациентов из 34 контрольной группы и 28 (77.7%) больных из 36, получавших ЭТ (рис. 3), т.е. показатель общей смертности уменьшился на 28% ($p < 0.05$). Это свидетельствует о благоприятном влиянии ЭТ на долговременный прогноз у пожилых людей с УС. В контрольной группе число случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии составило 12 (35.3%) пациентов из 34, в то время как в основной группе — только 6 (16.7%) больных из 36. Таким образом, применение ЭТ практически в 2 раза ($p < 0.05$) снизило смертность от заболеваний ССС.

Частота нефатальных событий также оказалась ниже у пожилых людей, которые получали курсы ЭТ. Более тяжелое течение ИБС (частые, длительные и интенсивные приступы стенокардии, внеплановые госпитализации в связи с обострением ИБС, развитие инфаркта миокарда) наблюдалось у 58.8% обследованных контрольной группы и у 36.1% больных основной группы. У больных контрольной группы чаще развивалась сердечная недостаточность (35.2% против 19.4% в основной группе). В период введения ЭТ больные основной группы болели простудными

заболеваниями в 2.4 раза реже по сравнению с пациентами контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии периодического введения ЭТ на развитие нефатальных кардиоваскулярных и других событий у пожилых людей с УС.

Накопленный опыт многолетнего применения ЭТ у людей пожилого возраста свидетельствует о том, что пептидные препараты эпифиза необходимо использовать в геронтологии в качестве средств профилактики УС. В гериатрии пептидные препараты целесообразно включать в комплексную терапию больных с заболеваниями ССС, дыхательной системы и ЦНС, опорно-двигательного аппарата, для устранения частых в пожилом и старческом возрасте дисфункций иммунной системы, нарушений липидного и углеводного обмена, для повышения устой-

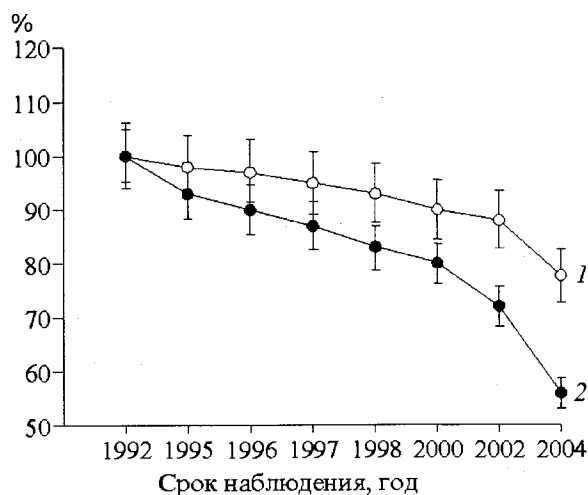


Рис. 3. Динамика выживания больных с ишемической болезнью сердца: 12-летнее наблюдение.

Концентрация мелатонина (нг/л) в плазме крови людей пожилого возраста в разное время суток до и после курсового введения ЭТ ($M \pm m$)

Время суток	Срок исследования	Подгруппа со сниженной функцией	Подгруппа с сохраненной функцией
09:00	До введения	4.9±1.1	15.5±6.1
	После введения	12.1±5.8	20.6±12.3
15:00	До введения	4.1±1.1	6.7±1.8
	После введения	4.9±1.0	6.8±1.2
21:00	До введения	15.3±3.3	66.1±20.5*
	После введения	16.3±4.8	30.3±11.5
03:00	До введения	24.2±5.1	149.6±42.2*
	После введения	59.0±12.6*	75.0±37.6

Примечание. * $p < 0.05$ по сравнению с аналогичным показателем у людей в подгруппе со сниженной функцией эпифиза; * $p < 0.05$ по сравнению с показателем до введения ЭТ.

чивости к стрессовым воздействиям, а также для коррекции нарушенных суточных биоритмов организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб., 2003.
2. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. СПб., 2002.
3. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Магдич Л.В. // Бюл. exper. биол. 2004. Т. 137, № 4. С. 441-443.
4. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. СПб., 1998.
5. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб., 1996.
6. Розенфельд С.В., Того Е.Ф., Михеев В.С. и др. // Бюл. exper. биол. 2002. Т. 133, № 3. С. 320-322.
7. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб., 2003.
8. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция генома и старение. М., 2005.
9. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. СПб., 2001. С. 65-75.
10. Anisimov V.N., Arutjunyan A.V., Khavinson V.K. // Neuroendocrinol. Lett. 2001. Vol. 22, N 1. P. 9-18.
11. Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh. // Ann. NY Acad. Sci. 1992. Vol. 673. P. 53-57.
12. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Mikhalski A.I., Yashin A.I. // Mech. Ageing Dev. 2001. Vol. 122, N 1. P. 41-68.
13. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel, 2005.
14. Hayflick L. // Nature. 2000. Vol. 408, N 6809. P. 267-269.
15. Kaskow J.W., Regmi A., Mulchahey J.J. et al. // Brain Res. 1999. Vol. 822, N 1-2. P. 228-230.

Получено 02.06.06
