

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ

ПЕПТИДНЫЙ ГЕРОПРОТЕКТОР ИЗ ЭПИФИЗА ЗАМЕДЛЯЕТ УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ 15-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

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

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

Представлены результаты рандомизированного сравнительного исследования эффективности пептидного геропротектора из эпифиза у пожилых больных с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы. В течение 3 лет 39 больным ИБС в дополнение к постоянно проводимой базисной терапии периодически вводили пептидный препарат эпиталамин; 40 больных ИБС (контрольная группа) получали только препараты базисной терапии. Установлено, что длительное применение эпиталамина (6 курсов в течение 3 лет) уменьшает темп старения сердечно-сосудистой системы, предупреждает возрастзависимое снижение физической работоспособности, оказывает нормализующее влияние на суточный ритм выработки мелатонина, углеводный и липидный обмен. О геропротекторном эффекте применения пептидного препарата эпифиза также свидетельствует существенное уменьшение смертности в группе больных, получавших эпиталамин на фоне базисной терапии.

Ключевые слова: ускоренное старение, эпифиз, эпиталамин, пептиды, коррекция

Снижение мелатонинпродуцирующей функции эпифиза является одним из характерных проявлений физиологического старения [1,2,12,13,15]. Нарушение выработки мелатонина усиливается при ускоренном старении и возрастзависимой патологии — ИБС, артериальной гипертензии, болезни Альцгеймера, инсулиннезависимом сахарном диабете [8,11-14].

Уменьшение синтеза мелатонина при старении связывают с функциональными, а не структурными изменениями пинеальной железы [1,10,15], поэтому сохраняется возможность восстановления нормальной секреции гормона у людей пожилого и старческого возраста. Существуют доказательства стимулирующего влияния пептидов эпифиза на выработку мелатонина у крыс [6], старых приматов [1,7] и людей пожилого возраста [2]. Кроме того, многочисленные экспериментальные исследования показали, что пептидные препараты эпифиза замедляют возрастные изменения механизмов нейроэндокринной регуляции, репродуктивной

функции, проявляют корригирующее влияние при нарушениях углеводного и липидного обмена, улучшают иммунный и антиоксидантный статус организма, оказывают отчетливое онкостатическое и геропротекторное действие [1,4,7-9]. В то же время значительный интерес представляет исследование эффективности длительного применения пептидных препаратов эпифиза у лиц пожилого возраста с ускоренным старением.

Целью данного исследования являлось изучение эффективности длительного применения эпиталамина у пожилых больных ИБС с ускоренным старением, а также оценка отдаленных результатов у этих пациентов при последующем 12-летнем наблюдении.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Участие испытуемых в исследовании было добровольным и подтверждалось подписью в форме информированного согласия. Протокол и программа исследования одобрены локальным этическим комитетом ГУ Института геронтологии АМН Украины.

Адрес для корреспонденции: miayu@yandex.ru. Хавинсон В.Х.

В исследовании приняли участие 79 пожилых людей возрастной группы 60-69 лет. Дополнительными критериями отбора были: 1) наличие ИБС со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса, 2) наличие ускоренного старения сердечно-сосудистой системы (ССС), 3) низкий уровень мелатонина в плазме крови (ниже 40 нг/л в 3 ч ночи).

Отобранные в 1992 г. больные были рандомизированы в 2 группы, которые существенно не различались по исходным показателям (возраст, количество мужчин и женщин, функциональный возраст (ФВ) СССР, толерантность к физической нагрузке, тяжесть заболевания и др.). Больные обеих групп с 1992 по 2007 гг. получали однотипное базисное лечение по поводу основного заболевания (ИБС): ацетилсалициловую кислоту (100-125 мг/сут), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, малые дозы β -адреноблокаторов, при необходимости — нитраты.

На фоне базисной терапии больные 1-й группы (39 человек) в течение 3 лет (с 1992 по 1995 гг.) получили по 6 курсов эпиталамина [4]. Пептидный препарат вводили по следующей схеме: 10 мг в 2 мл физиологического раствора внутримышечно, 1 раз в 3 сут, 5 введений на курс, интервалы между курсами 6 мес. Препарат вводили утром, поскольку в предыдущих экспериментальных и клинических исследованиях показано, что именно утренние инъекции эпиталамина приводят к максимальному повышению синтеза мелатонина ночью [3,6]. Курсовая доза эпиталамина составила 50 мг, а общая доза — 300 мг.

Больные 2-й группы (40 человек) с 1992 по 2007 гг. получали препараты базисной терапии ИБС.

Эффективность лечения в обеих группах оценивали по изменению следующих показателей: ФВ СССР, степень старения СССР, мощность пороговой физической нагрузки, общий холестерин и холестерин ЛПНП, концентрация глюкозы натощак и через 2 ч стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), концентрация мелатонина в плазме крови. В период с 1992 по 2007 гг. регистрировали даты смертельных исходов и устанавливали их причины.

Концентрацию мелатонина в плазме крови определяли радиоиммунным методом ("DPC") в разное время суток (03:00, 09:00, 15:00 и 21:00 ч).

Мощность пороговой физической нагрузки (Вт) определяли методом велоэргометрии с использованием общепринятых диагностических критериев [3].

ФВ СССР рассчитывали по разработанной нами методике и математическим формулам, в которых учитываются показатели мощности пороговой нагрузки и гемодинамики на высоте пороговой на-

грузки [3]. Вычисляли также показатель степени старения СССР — разницу между ФВ и календарным возрастом (КВ).

ОГТТ с 75 г глюкозы проводили по стандартной методике в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч ОГТТ определяли глюкозооксидазным методом. Концентрацию в сыворотке крови общего холестерина и холестерина ЛПНП определяли общепринятыми биохимическими методами.

Полученные данные обработаны параметрическим методом с использованием t критерия для оценки достоверности различий между группами и достоверности изменений показателей в каждой группе в процессе лечения. Для статистической обработки также применялся метод построения таблиц жизни, кривых выживаемости и оценок Kaplan—Meier. Достоверность выявленных различий оценивали с помощью статистических тестов Breslow (обобщенный Wilcoxon) и Log Rank (Mantel—Cox).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обеих группах пожилых больных ИБС с ускоренным старением СССР при исходном исследовании выявлено существенное снижение ночного уровня мелатонина в плазме, что свидетельствует о функциональной недостаточности эпифиза. Введение пептидного препарата эпиталамина больным 1-й группы привело к достоверному повышению ночного уровня мелатонина в плазме в 2 раза и восстановлению суточного ритма мелатонинообразующей функции эпифиза (рис. 1). Эти благоприятные изменения наблюдались уже после 1-го курса и сохранялись в процессе длительного применения эпиталамина. В то же время у больных 2-й группы изменений суточного ритма концентрации мелатонина в плазме крови отмечено не было.

Как уже отмечалось, до применения эпиталамина ФВ СССР у пожилых больных значительно превышал КВ — на 10 лет и более, что свидетельствует об ускоренном старении СССР. Через 3 года ФВ СССР в группе людей, получавших эпиталамин, существенно не отличался от исходного (таблица), и поэтому степень старения СССР (разница между ФВ и КВ) уменьшилась на 3.6 ± 1.7 года ($p < 0.05$). В то же время ФВ контрольной группы больных, не получавших эпиталамин, в течение 3 лет увеличился, и степень старения СССР за этот же период возросла на 4.5 ± 2.2 года ($p < 0.05$), что свидетельствует об ускоренном процессе старения СССР.

ФВ СССР у больных обеих групп определяли повторно через 10 лет. Оказалось, что степень старения СССР у больных, которые в 1992-1995 гг. получали эпиталамин, в 2005 г. была достоверно

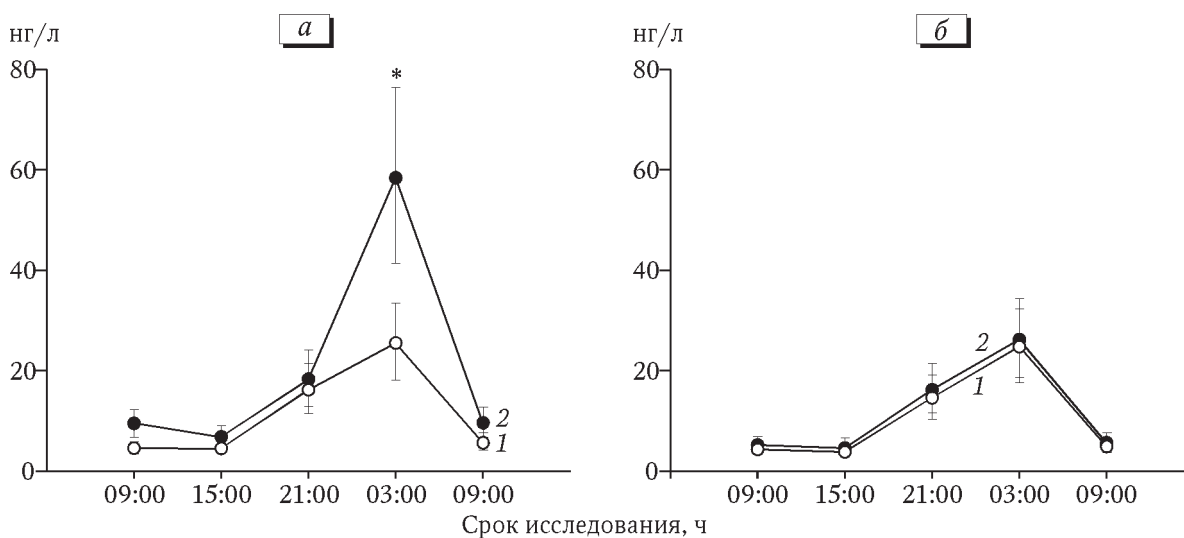


Рис. 1. Суточный ритм концентрации мелатонина в плазме у пожилых больных с ускоренным старением ССС до и после введения эпиталамина. *a* – базисная терапия+эпиталамин: 1– до введения, 2 – после; *б* – базисная терапия: 1 – до терапии, 2 – после. **p*<0.05 по сравнению с показателем до введения.

ниже, чем у больных, которые не получали ранее пептидный препарат эпифиза. Эти результаты, несомненно, свидетельствуют о геропротекторном действии пептидного препарата эпифиза у людей с ускоренным старением ССС.

Необходимо отметить также благоприятные изменения физической работоспособности в процессе курсового и длительного применения эпиталамина (рис. 2). Так, мощность пороговой нагрузки после 1-го курса введения эпиталамина увеличилась у 58% больных в среднем на 21%, тогда как в группе больных, не получавших эпиталамин, повышение работоспособности отмечено лишь у 7% обследованных. В процессе 3-летнего

применения эпиталамина физическая работоспособность сохранялась на более высоком уровне, тогда как в контрольной группе за этот период она уменьшилась.

При длительном применении пептидного геропротектора у пожилых больных отмечены благоприятные изменения показателей углеводного и липидного обмена. Если до начала введения эпиталамина 56% обследованных имели нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы через 2 ч ОГТТ выше 7.8 ммоль/л), то после 6-го курса количество больных с нарушенной толерантностью к глюкозе уменьшилось до 24%. В контрольной группе частота этого нарушения углеводного об-

Показатели ФВ и степени старения ССС у пожилых людей в процессе 3-летнего применения эпиталамина и последующего длительного наблюдения

Показатель	Период исследования, годы	1-я группа (базисная терапия и эпиталамин)	2-я группа (базисная терапия)
КВ, годы	1992	64.5±0.9	65.1±1.1
	1995	67.6±1.0*	68.3±1.0*
	2005	76.4±1.2*	77.8±1.1*
ФВ ССС, годы	1992	89.1±1.7	86.2±1.8
	1995	88.7±1.8	93.9±1.9+
	2005	96.2±2.0*	102.2±2.1+
Степень старения ССС (ФВ-КВ), годы	1992	+24.6±1.3	+21.1±1.5
	1995	+21.0±1.7*	+25.6±1.9+
	2005	+19.8±1.9*	+24.4±1.7+

Примечание. *p*<0.05 по сравнению с *показателем в 1992 г., +показателем в 1-й группе.

мена практически не изменилась (48 и 42% случаев соответственно).

Наряду с нормализацией толерантности к глюкозе при длительном применении эпیتالамина произошли благоприятные изменения в липидном спектре сыворотки крови; отмечено постепенное снижение уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП (рис. 3). У больных контрольной группы уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП за 3-летний период наблюдения, наоборот, достоверно увеличились.

После окончания 3-летнего применения пептидного препарата в период с 1995 по 2007 гг. проводилось длительное наблюдение за группами больных, которые продолжали получать препараты только базисной терапии. К окончанию этого периода были живы 16 из 40 больных контрольной группы (40%) и 26 из 39 больных, которые ранее получали эпیتالамин (66.7%). Построение таблиц жизни и кривых выживания Kaplan—Meier (рис. 4) позволило установить статистически значимое снижение риска смертельного исхода в группе больных, получавших пептидный геропротектор, по сравнению с группой контроля.

В группе получавших эпیتالамин инфаркт миокарда и инсульт были причиной смерти 6 из 13 человек (46.2%), в то время как в контрольной группе — 20 из 24 человек (83.3%). Следовательно, длительное введение пептидного препарата эпифиза существенно уменьшило количество смертей, связанных с сердечно-сосудистой патологией. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии эпیتالамина на отдаленные резуль-

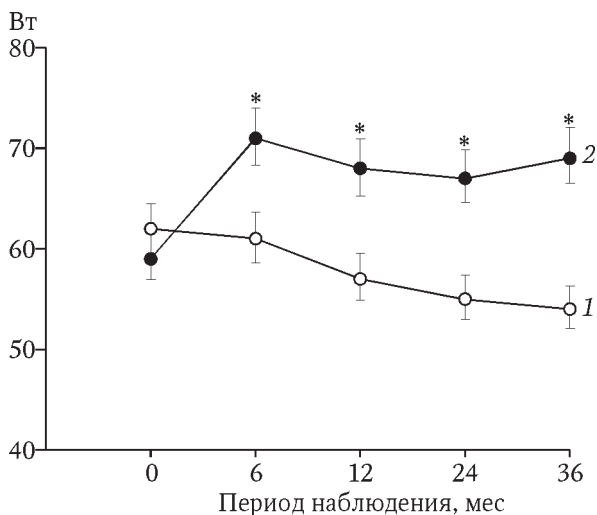


Рис. 2. Динамика показателя физической работоспособности у пожилых больных с ускоренным старением ССС. Здесь и на рис. 3: 1 — базисная терапия; 2 — базисная терапия+эпیتالамин. * $p < 0.05$ по сравнению с базисной терапией.

таты лечения у пожилых больных с ИБС и ускоренным старением ССС.

Таким образом, в результате 15-летнего наблюдения за двумя группами пожилых больных с ускоренным старением ССС установлено, что длительное (в течение 3 лет) применение пептидного геропротектора из эпифиза уменьшает темп старения ССС, предупреждает возрастзависимое снижение физической работоспособности, оказывает нормализующее влияние на суточный ритм выработки мелатонина, углеводный и липидный обмен.

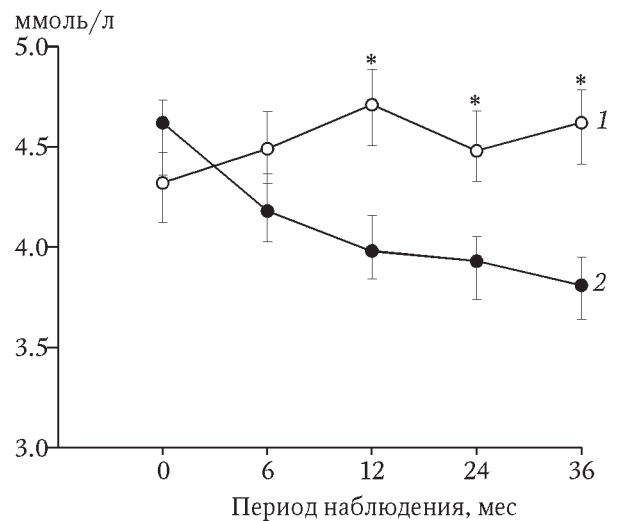


Рис. 3. Динамика концентрации в сыворотке крови холестерина ЛПНП у пожилых больных с ускоренным старением ССС.

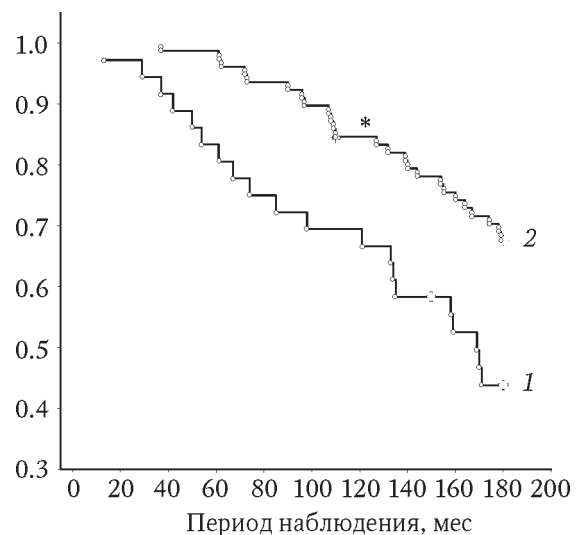


Рис. 4. Кумулятивные кривые выживания пожилых больных ИБС с ускоренным старением ССС, получавших различные схемы лечения.

1 — базисная терапия; 2 — базисная терапия+эпیتالамин. * $p < 0.05$ по сравнению с показателями базисной терапии во все сроки наблюдения.

О геропротекторном действии пептидного препарата эпифиза также свидетельствует достоверное уменьшение смертности в группе больных, получавших эпиталамин на фоне базисной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Липин Б.А. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб., 2007.
2. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. Пинеальная железа. Пути коррекции при старении. СПб., 2006.
3. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты эпифиза и тимуса в профилактике ускоренного старения. СПб., 2002.
4. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб., 2003.
5. Хавинсон В.Х., Малинин В.В. // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133, № 1. С. 4-10.
6. Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 673. P. 53-57.
7. Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.K. // Mech. Ageing Dev. 1998. Vol. 103, N 2. P. 123-132.
8. Girotti L., Lago M., Ianovsky O. et al. // J. Pineal Res. 2000. Vol. 29, N 3. P. 138-142.
9. Goncharova N.D., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh., Lapin B.A. // Exp. Gerontol. 2005. Vol. 40, N 1-2. P. 51-57.
10. Greenberg L.H., Weiss B. // Science. 1978. Vol. 201. P. 61-63.
11. Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N. et al. // Blood Press. 2003. Vol. 12, N 1. P. 19-24.
12. Karasek M. // Exp. Gerontol. 2004. Vol. 39, N 11-12. P. 1723-1729.
13. Magri F., Sarra S., Cinchetti W. et al. // Pineal Res. 2004. Vol. 36, N 4. P. 256-261.
14. Skene D.J., Swaab D.F. // Exp. Gerontol. 2003. Vol. 38, N 1-2. P. 199-206.
15. Touitou Y. // Exp. Gerontol. 2001. Vol. 36, N 7. P. 1083-1100.

Получено 13.01.10
