

Нормализующее влияние пептида AGAG на суточный ритм мелатонина у людей пожилого возраста

При старении у людей уменьшается ночной и среднесуточный уровень мелатонина в плазме крови, а также амплитуда циркадианного ритма гормона, что свидетельствует о нарушении мелатонин-образующей функции эпифиза. У пожилых людей AGAG (синтетический тетрапептид) восстанавливает ночную продукцию эндогенного мелатонина, что приводит к нормализации циркадианного ритма гормона в плазме крови. У пожилых людей AGAG оказывает модулирующее влияние на функциональное состояние эпифиза: ночной уровень мелатонина повышается у людей с функциональной недостаточностью эпифиза. Препарат эпифиза, эффективно повышающий концентрацию мелатонина и не оказывающий побочных действий, может использоваться в клинической гериатрической практике.

Введение

Известно, что мелатонин участвует в формировании суточных и сезонных биоритмов, регулирует функциональное состояние эндокринных желез, температуру тела, углеводный и липидный обмен, артериальное давление. Как мощный антиоксидант, иммуномодулятор и онкостатик, мелатонин увеличивает продолжительность жизни животных, что позволило отнести его к числу геропротекторов.

Во многих исследованиях было отмечено возраст-зависимое уменьшение ночного пика концентрации мелатонина в плазме крови и ночной экскреции 6-ГМС, что свидетельствует о снижении мелатонин-образующей функции эпифиза в процессе физиологического старения

Такие результаты демонстрируют важную роль мелатонин-образующей функции эпифиза в поддержании адаптационных возможностей людей пожилого возраста. Лица с сохраненной функцией эпифиза имеют более высокие показатели физической и психо-моторной работоспособности, нормальные суточные ритмы показателей сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции, температуры тела, концентрация мелатонина в плазме крови и титра тимического сывороточного фактора. У них также меньше функциональный возраст сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о более медленном темпе развития ее возрастных изменений. С другой стороны, у пожилых людей с функциональной недостаточностью эпифиза физическая и психомоторная работоспособность на 20-40% ниже возрастной нормы. У них нарушены суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови и титра тимического сывороточного фактора, меньше амплитуда суточных ритмов показателей сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции, температуры тела. Кроме того, более значительное различие между функциональным возрастом сердечно-сосудистой системы и календарным возрастом свидетельствует об ускоренном старении этих пожилых людей.

Существует мнение, что возраст-зависимое снижение мелатонин-образующей функции эпифиза является следствием функциональных, а не

структурных изменений в шишковидной железе и других звеньев циркадианной системы организма. В таком случае открываются реальные возможности целенаправленной коррекции функциональной недостаточности эпифиза в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы. Схема введения препарата

Клинические исследования. Суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови исследованы у 15 здоровых молодых (в возрасте 20-34 лет) и 49 здоровых пожилых людей (60-79 лет). Отбор в обе группы осуществляли с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов, которые позволили исключить патологию сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем.

Испытуемые получали стандартное питание, находились на свободном режиме без изменения обычного уровня ежедневной физической активности. Продолжительность ночного сна составляла 8 часов (22.30-6.30ч).

Исследования проведены в зимне-весенний период года (декабрь-апрель).

Концентрация мелатонина в плазме определяли с использованием стандартных радиоиммунных наборов компании DPC (США). Пробы венозной крови брали через предварительно установленный мини-катетер в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Для исключения угнетающего влияния света на функцию шишковидной железы забор крови вечером и ночью проводили в условиях слабого красного освещения. Гепаринизированную кровь центрифугировали в течении 15 мин при 3000 об/мин, плазму помешали в пробирки, замораживали и хранили при температуре -20С не более 3-х мес.

После изучения фонового состояния пожилых людей рандомизировали в две однотипные группы: 15 чел. – AGAG (группа 1), 10 чел. – физиологический раствор (плацебо) (группа 2). Контрольную группу составили 10 молодых здоровых людей.

AGAG применяли внутримышечно ежедневно в 10 ч утра в дозе 0,01 мг (в 2мл физиологического раствора). Курс состоял из десяти инъекций, курсовая доза 0,1 мг. Такая схема введения AGAG использовалась ранее у обезьян, у которых под влиянием препарата отмечено достоверное повышение концентрации мелатонина в плазме крови.

Пожилым людям контрольной группы в течение 10 сут ежедневно в 10 ч утра внутримышечно вводили 2 мл физиологического раствора (плацебо).

До и после курсового введения AGAG или плацебо исследовали концентрацию мелатонина в плазме крови радиоиммунным методом в 9.00, 15.00, 21.00, 3.00 и 9.00 ч следующих суток.

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми статистическими методами с использованием I-критерии Стьюдента.

Результаты исследований

Суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови у здоровых молодых и пожилых людей

У здоровых людей пожилого возраста концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток существенно ниже, чем у молодых (рис. 1).

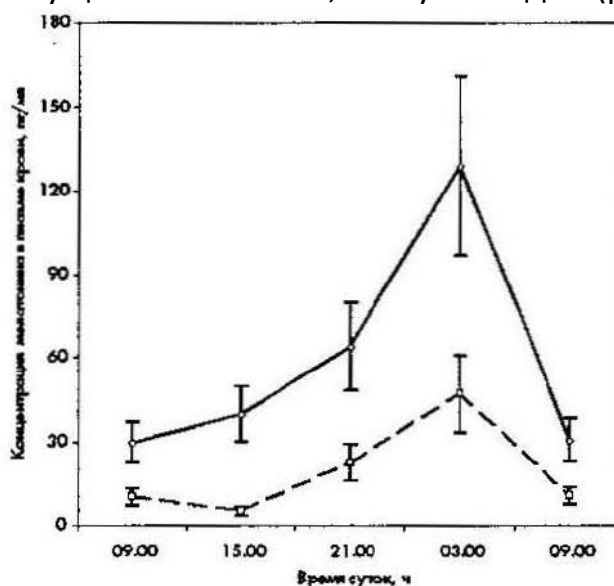


Рис. 1. Концентрация мелатонина в плазме крови у здоровых молодых и пожилых людей.

Сплошная линия — молодые люди, пунктирная — пожилые.

Это связано с тем, что у большинства пожилых людей (71%) функциональная активность эпифиза снижена. Концентрация мелатонина у них днем меньше 10 пг/мл, ночью — менее 40 пг/мл, амплитуда суточного ритма не превышает 30 пг/мл. в то же время у каждого третьего пожилого человека уровень мелатонина в крови достаточно высокий, а амплитуда его суточного ритма такая же, как у молодых людей, что свидетельствует о сохранении мелатонин-образующей функции эпифиза.

В зависимости от ночного уровня мелатонина в плазме пожилые люди распределены на две группы, которые различались по амплитуде циркадианного ритма концентрации мелатонина в плазме (она почти в 7 раз больше у лиц с сохраненной мелатонин-образующей функцией эпифиза) (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация мелатонина в плазме крови у пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза (пг/мл)

Группа пожилых людей	Частота выявления, %	Амплитуда суточного ритма	Отношение концентрации мелатонина ночью и днем
С сохраненной функцией эпифиза	29	102±28	17,6±2,3

Со сниженной функцией эпифиза	71	16+-35*	4,7+-0,8*
-------------------------------	----	---------	-----------

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем в группе с сохраненной функцией эпифиза.

У обследованных с сохраненной мелатонин-образующей функции эпифиза уровень мелатонина в плазме ночью составлял от 43 пг/мл до 144 пг/мл, в среднем 94 ± 22 пг/мл, что соответствует концентрации мелатонина у молодых здоровых людей. У пожилых со сниженной мелатонин-образующей функцией эпифиза концентрация в плазме ночью составляла от 12 пг/мл до 40 пг/мл, в среднем 12 ± 2 пг/мл, т.е. значительно ниже, чем у молодых и у пожилых с сохраненной функцией эпифиза.

Коррекция возрастных нарушений мелатонинообразующей функции эпифиза Влияние курсового введения AGAG на мелатонин-образующую функцию эпифиза у здоровых людей разного возраста

Распределение пожилых людей в зависимости от исходного функционального состояния шишковидной железы показало, что в каждой группе у большинства обследованных снижена мелатонин-образующая функции эпифиза и нарушен суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови (табл. 2).

Таблица 2

Распределение здоровых и пожилых людей в зависимости от функционального состояния шишковидной железы

Препарат	Группа обследованных людей		
	Всего	Со сниженной функцией эпифиза	С сохраненной функцией эпифиза
AGAG	15	12	3
Плацебо	10	8	2

Примечание. Сниженная функция эпифиза – концентрация мелатонина в плазме в 3 ч ночи менее 40 пг/мл; сохраненная функция эпифиза – концентрация мелатонина в плазме в 3 ч ночи выше 40 пг/мл.

Из представленных в табл. 3 данных следует, что у пожилых людей контрольной группы, получавших физиологический раствор, наблюдались незначительные изменения в концентрации мелатонина в плазме крови. При анализе индивидуальных суточных ритмов также не установлено их изменений под влиянием плацебо. Это свидетельствует о стабильности суточного ритма мелатонин-образующей эпифиза, отсутствии его значимых спонтанных изменений в стандартных условиях.

Таблица 3

Концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток до и после введения физиологического раствора у пожилых людей контрольной группы (пг/мл)

Время суток, ч	Период исследования	Концентрация мелатонина
09.00	До введения	11+-4
	После введения	11+-4
15.00	До введения	4+-1
	После введения	4+-1
21.00	До введения	15+-4
	После введения	12+-4
03.00	До введения	33+-7
	После введения	28+-6

Влияние курсового введения AGAG отличалась от влияния физиологического раствора существенным повышением концентрации мелатонина в плазме как в 3 ч ночи, так и в 21 ч вечера (табл. 4). В течение светлого периода суток AGAG не изменял концентрацию мелатонина в плазме.

Таблица 4

Концентрация мелатонина в плазме крови у пожилых людей со сниженной функцией эпифиза до и после курсового введения AGAG или физиологического раствора (пг/мл)

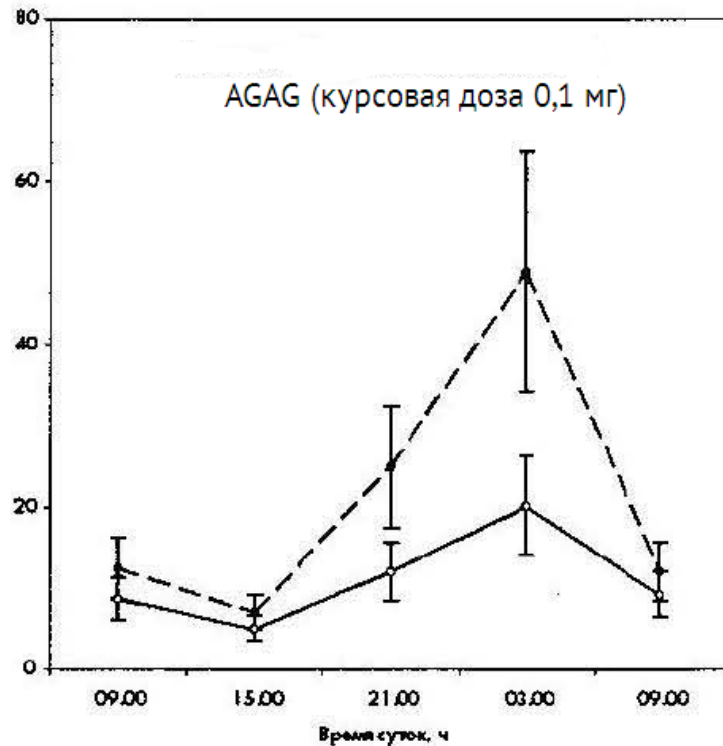
Время суток, ч	Период исследования	AGAG (n=12)	Физиологический раствор (n=8)
09.00	До введения	9+-1	9+-2
	После введения	10+-2	9+-3
15.00	До введения	5+-1	4+-1
	После введения	6+-1	4+-1
21.00	До введения	12+-3	12+-3
	После введения	25+-4*	11+-3*
03.00	До введения	20+-4	27+-4
	После введения	49+-7*	25+-4*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем до введения AGAG;

* $p < 0.05$ по сравнению с показателем в группе с введением AGAG

У пожилых людей с функциональной недостаточностью шишковидной железы AGAG оказывает активирующее воздействие на мелатонин-образующую функцию эпифиза. В то же время у троих пожилых людей с сохраненной функцией шишковидной железы AGAG не изменял концентрацию мелатонина в плазме крови. Поэтому, характеризуя влияние AGAG в целом, можно говорить о модулирующем воздействии этого пептида на функциональную активность шишковидной железы.

Концентрация мелатонина в плазме крови в разное время суток у пожилых людей со сниженной мелатонин-образующей функцией эпифиза до и после введения AGAG. Сплошная линия – до введения препаратов, пунктирная – после.



Обсуждение результатов

Адаптация организма к изменениям светового режима циркадианной системой, функциональными звеньями которой являются сетчатка, ретино-гипоталамический тракт, супрахиазматическое ядро гипоталамуса, верхние шейные симпатические ганглии, эпифиз. Влияние эпифиза на циркадианные и цирканнуальные ритмы осуществляется посредством мелатонина, секреция которого периодически изменяется в течение суток и в течение года в соответствии с ритмами внешней освещенности.

В старости мелатонин-образующая функция пинеальной железы прогрессивно снижается в основном за счет угнетения формирования ночного пика мелатонина.

Процесс старения затрагивает различные звенья циркадианной системы. В сетчатке уменьшается количество фоторецепторов, снижается их чувствительность к световым сигналам. В супрахиазматических ядрах гипоталамуса при старении уменьшается количество нейронов и рецепторов к мелатонину. В них появляются апоптотные, гиперхромные и дистрофически измененные нейроны. В большинстве нейронов происходит избыточное накопление липидов и липофусцина.

Ослабление функциональной активности эпифиза при старении может быть обусловлено уменьшением плотности и реакционной способности бета-адренорецепторов мембран пинеалоцитов, взаимодействующих с норадреналином. С возрастом нарушается синтез и освобождение норадреналина из окончаний постганглиарных симпатических волокон. Уменьшение содержания в

эпифизе предшественников мелатонина и активности N-ацетилтрансферазы, ключевого фермента реакции превращения серотонина в мелатонин, также способствует снижению ночной продукции мелатонина.

Однократное введение экзогенного 3Н-мелатонина половозрелым крысам приводит к достоверному повышению (на 77%) содержания мелатонина в эпифизе за счет активного захвата пинеалотитами. Однако поглощение 3Н-мелатонина значительно уменьшилось на фоне предварительного 10-дневного введения малой дозы (0,05 мг/кг) и полностью прекращалось при использовании умеренной дозы гормона (0,5 мг/кг). Более того, при 10-дневном введении мелатонина отмечались морфологические признаки угнетения функциональной активности пинеалоцитов.

В последнее время, наряду с мелатонином, интенсивно изучаются биологические эффекты пептидных факторов эпифиза. В ряде исследований показано, что AGAG оказывает разностороннее влияние на стареющий организм. Он увеличивает продолжительность жизни:

- уменьшает реакцию свободнорадикального окисления и повышает активность антиоксидантных ферментов;
- угнетает спонтанный и индуцированный канцерогенез;
- улучшает состояние механизмов нейроэндокринной регуляции;
- проявляет иммуномодулирующий эффект;
- уменьшает нарушение липидного и углеводного обмена.

Высказано предположение, что значительная часть благоприятных эффектов AGAG связана с его стимулирующим влиянием на выработку эндогенного мелатонина. Экспериментальные исследования подтвердили правильность этой гипотезы.

В основе активирующего влияния AGAG на функциональное состояние пинеалоцитов может лежать повышение чувствительности сетчатки глаза и супрахиазматических ядер гипоталамуса к стимулам, восстановление катехоламинергической регуляции функции эпифиза.

Отмечено, что AGAG оказывает благоприятное воздействие на структуру и функцию супрахиазматических ядер гипоталамуса (СХЯ).

Выводы

1. При старении в организме людей уменьшается ночной и среднесуточный уровень мелатонина в плазме крови, а также амплитуда циркадианного ритма гормона, что свидетельствует о нарушении мелатонин-образующей функции эпифиза

2. У пожилых людей AGAG восстанавливает ночную продукцию эндогенного мелатонина, что приводит к нормализации циркадианного ритма гормона в плазме крови

3. У пожилых людей AGAG оказывает модулирующее влияние на функциональное состояние эпифиза: ночной уровень мелатонина повышается у людей с функциональной недостаточностью эпифиза, но не изменяется существенно у лиц с сохраненной мелатонин-образующей функцией железы

4. AGAG может использоваться для коррекции функциональной недостаточности эпифиза у людей пожилого возраста.