



УКРАЇНА

(19) UA (11) 23176 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ ЕПІТАЛОНУ ПРИ СТРЕСІ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

1

(21) u200613568  
(22) 21.12.2006  
(24) 10.05.2007  
(46) 10.05.2007, Бюл. № 6, 2007 р.  
(72) Пішак Василь Павлович, Гуралюк Валентин  
Миколайович, Висоцька Віолета Георгіївна, Булик

2

Роман Євгенович, Магальяс Віктор Миколайович  
(73) Магальяс Віктор Миколайович  
(57) Спосіб антиоксидантної дії епіталону при  
стресі у лабораторних тварин, що здійснюється  
шляхом уведення тваринам внутрішньом'язово 0,5  
мг/кг маси тіла епіталону, 2 рази на добу.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до патологічної фізіології і може бути використана у науково-практичній діяльності та виконанні науково-дослідних робіт.

Епіталон - сприяє нормалізації функцій підкоркових утворень головного мозку, володіє вираженою антиоксидантною дією, підвищує стійкість організму до стресорної дії, сприяє збільшенню середньої тривалості життя і репродуктивного періоду. Епіталон рекомендується для вивчення при гормонозалежних пухлинах, безплідді, а також при стресових діях і старінні.

Вперше в світовій медичній практиці розроблено і використовується нова медична технологія (біорегулювальна терапія) для встановлення і збереження основних функцій органів і тканин організму в межах генетично детермінованого строку життя людини (100-110 років).

Розроблений спосіб комплексної профілактики (вікової) патології, уповільнюючи процеси старіння і збільшення середньої тривалості життя до верхнього видової межі, обумовлений вживанням пептидних біорегуляторів.

Підсумки 25-літнього дослідження клінічного вивчення пептидних біорегуляторів дозволили виділити декілька основних аспектів їх застосування в геронтології:

Перший - геропротекторний - зв'язаний з рішенням головної задачі геронтології зменшення темпу старіння і збільшення тривалості життя, особливо працездатного періоду.

Ефективність пептидних біорегуляторів переконливо доказано в експериментах. Тривале уведення препаратів за спеціальною схемою мишам, щурам і дрозофілам дозволило збільшити середню тривалість життя тварин в середньому на 20-

40% і досягти максимального видової межі.

Другий - використання пептидних біорегуляторів в практично здорових людей з ціллю профілактики вікових інволюційних змін, формуючих умови для розвитку патології.

Третій - використання пептидних біорегуляторів з лікувальною і реабілітаційною ціллю при різних захворюваннях і патологічних станах у старчих осіб.

Використання лікарських препаратів на основі пептидних біорегуляторів і їх синтетичних аналогів відкриває нові можливості в профілактиці і лікуванні вікових захворювань, а саме:

1. Профілактика і лікування вікових патологій
2. Лікування захворювань органа зору
3. Лікування захворювань нервової системи
4. Корекція гормональних порушень
5. Лікування та профілактика захворювань се- чо-статевої системи
6. Профілактика лікування вікових змін шкіри (геронтокосметологія)

Синтетично короткі пептиди - епіталон

Епіталон стимулює утворення мелатоніну. Російські вчені встановили, що при старінні в крові у людини і тварин знижується роль в контролі біологічних ритмів, а також впливає на діяльність ендокринної, нервової та імунної систем. Використовувати сам мелатонін, щоб можна було призупинити старіння. Але при цьому можливі пухлини. Тому вчені вирішили знайти речовину, яку стимулювало б утворення мелатоніну і було б безпечним для людини. Мелатонін синтезується у шишкоподібній залозі головного мозку і там виробляються і короткі білки, які регулюють цей синтез. Вчені створили штучний білковий препарат епіталон і випробували його на самках маках резусів. При цьому конче-

(19) UA (11) 23176 (13) U

нтрація мелатоніну у старих макак зростає більш чим в три рази. А в молодих мавп, в яких з синтезом гормону все в нормі, епіталон дії не мав.

Здорова ендокринна система сама себе регулює і дестабілізувати її не треба.

Уведення епіталону встановило в нормі старих і кількість кортизону, який впливає на обмін речовин, імунітет, тонус скелетної мускулатури, кровообіг і виведення надлишків води з організму. На думку дослідників, за допомогою епіталона можна буде коректувати гормональний дисбаланс, який формується при старінні, і нормалізувати функцію життєво важливих органів.

На теперішній час певного значення набуває вплив тривалості світлового дня на поведінку, стан здоров'я і працездатність людини, оскільки зміна дня і ночі є одним з найважливіших регуляторів фізіологічних реакцій організму. Пусковим механізмом цього процесу є синтез у темний період доби мелатоніну - індольного гормону шишкоподібної залози. Як відомо, саме цей гормон забезпечує підтримання та регуляцію циркадіанних ритмів органів і систем організму [1, 5]. Однак, у шишкоподібній залозі синтезуються речовини і пептидні природи, які мають схожий з мелатоніном вплив на фізіологічні реакції організму. Такими ж властивостями володіє їх синтетичний аналог - епіталон [2, 4, 5]. При зміні режиму освітлення відбувається порушення біоритмів з розвитком різних патологічних станів, а згодом і виникненням захворювань [3, 9].

Порушення циркадіанних ритмів може виникати при перебуванні організму в умовах постійного освітлення і проявляться явищами десинхронозу. Інтенсивне освітлення призводить не тільки до порушення біоритмів організму внаслідок пригнічення синтезу мелатоніну, а й виступає потужним стресовим фактором, запускає активацію стрес-реалізуючих систем організму [6, 9].

Першими на дію стресового чинника реагують надниркові залози, гормони яких мають чіткий добовий ритм секреції, що втрачається при перебуванні тварин в умовах постійного освітлення [7, 9]. Тому, актуальним є вивчення впливу епіталону саме на цю ендокринну залозу, яка є провідною ланкою системи стрес-реалізації.

Дослідити вплив епіталону на функціональну характеристику мозкової речовини надниркових залоз на фоні порушеного циркадіанного ритму.

Експерименти виконано на 72 білих нелінійних щурах-самцях масою 150-200г. Тварин поділено на 3 групи в залежності від умов експерименту: 1) контрольна група, яку утримували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т); 2) тварини з гіпофункцією шишкоподібної залози; 3) тварини з гіпофункцією шишкоподібної залози, яким вводили епіталон. Для моделювання стану десинхронозу тваринам пригнічували функцію шишкоподібної залози шляхом утримання щурів впродовж 7 діб при інтенсивному освітленні (24.00С:00Т). За даними літератури, освітлення інтенсивністю 1500-2000 люкс майже повністю гальмує синтез мелатоніну в шишкоподібній залозі, що призводить до порушення ритмів функціонування органів і систем організму. Для виявлення

циркадіанної динаміки активності мозкової речовини надниркових залоз, досліди проводили з 6-годинними інтервалами (о 08.00, 14.00, 20.00 та 02.00 год.). Третій групі тварин під час перебування при повному освітленні вводили епіталон два рази на добу з розрахунку 0,5мкг на щура. Декалітацію тварин проводили з дотриманням правил Європейської конвенції по захисту тварин (Страсбург, 1986). Концентрацію адреналіну та норадреналіну (див. табл.) в плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів ELISA Cat Combі фірми 1BL, Hamburg.

Встановлено, що мозковій речовині надниркових залоз властивий виражений добовий ритм функціональної активності. Так, пік секреції як адреналіну, так і норадреналіну, припадає на денні години доби (16,54 і 55,83нмоль/л відповідно) (див. Фіг.1.). Батифаза концентрації цих гормонів у плазмі крові спостерігається в 02.00 год, що, за даними літератури, співпадає з піком концентрації мелатоніну в крові [3, 8].

Утримання тварин при постійному освітленні призводить до втрати добового ритму активності надниркових залоз (див. Фіг.3). Так, рівень адреналіну о 14.00 год. складає 18,01нмоль/л, о 02.00 год. - 17,45нмоль/л. Щодо концентрації норадреналіну, його рівень підвищувався в усіх групах порівняно з контролем з втратою циркадіанного ритму секреції, який властивий контрольній групі. Підвищення концентрації катехоламінів у дослідних групах та втрата ритміки секреції свідчить про те, що постійне освітлення призводить не тільки до десинхронозу й втрати добового ритму функціональної активності, а і виступає як сильний стресовий чинник. Виникнення десинхронозу пов'язане з пригнічувальним впливом постійного освітлення на шишкоподібну залозу що спричиняє її гіпофункцію. Це в свою чергу призводить до втрати ритмо-регулювальних впливів цієї залози на органи і тканини.

Група тварин, якій вводили епіталон характеризувалася нижчим умістом катехоламінів у крові порівняно з тими тваринами, які не отримували препарат. Спостерігалася тенденція до відновлення білядобового ритму синтезу та секреції цих гормонів. Так, показники рівня адреналіну в плазмі крові о 14.00 год. та 02.00 год. склали 16,92 і 12,68нмоль/л відповідно, які вірогідно не відрізнялися від таких у контрольних тварин (див. Фіг.2). Подібну зміну динаміки цих показників спостерігали і щодо норадреналіну, оскільки введення тваринам епіталону призводило до зниження концентрації та відновлення циркадіанної динаміки секреції цього гормону (див. Фіг.3).

#### Висновки

1. Мозковій речовині надниркових залоз властиві циркадіанні ритми функціональної активності.

2. Постійне освітлення викликає стрес-зумовлене підвищення рівня катехоламінів, та призводить до гіпофункції шишкоподібної залози, результатом чого є втрата наднирковими залозами циркадіанних ритмів активності і виникнення десинхронозу.

3. Уведення епіталону тваринам нормалізує добовий ритм активності мозкової речовини над-

ниркових залоз.

Література:

1. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. - Чернівці: Медакадемія, 2003. - 152 с

2. Зезюлин П.Н. Геропротекторное действие эпیتالона на эндокринную и иммунную системы крыс // Автореф. дисс канд. мед. наук: 14.00.53. - СПб., 2003. - 19 с.

3. Комаров Ф.И., Рапопорт СИ. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. - 488 с.

4. Коркушко О.В., Бутенко Г.М., Лабунец И.Ф. и др. Коррекция пептидами эпифиза нарушений суточных биоритмов секреции мелатонина и тимического сывороточного фактора у практически здоровых людей пожилого возраста // Пробл. старения и долголетия. - 2006. - Т. 15, №1. - С.23-35.

5. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. - СПб.: Наука, 2003. -

223 с.

6. Хлусов И.А., Фомина Т.Н., Дыгай А.М. и др. Реакция медуллярного вещества надпочечников на действие экстремальных факторов различной природы // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1997. - Т.123, №3. - С. 293-295.

7. Pierpaoli W., Bulian D., Dall'Ara A. et al. Circadian melatonin and young-to-old pineal-grafting postpone aging and maintain juvenile condition of reproductive functions in mice and rats // Exp. Gerontol. - 1997. - Vol.32, №4/5. - P. 587-602.

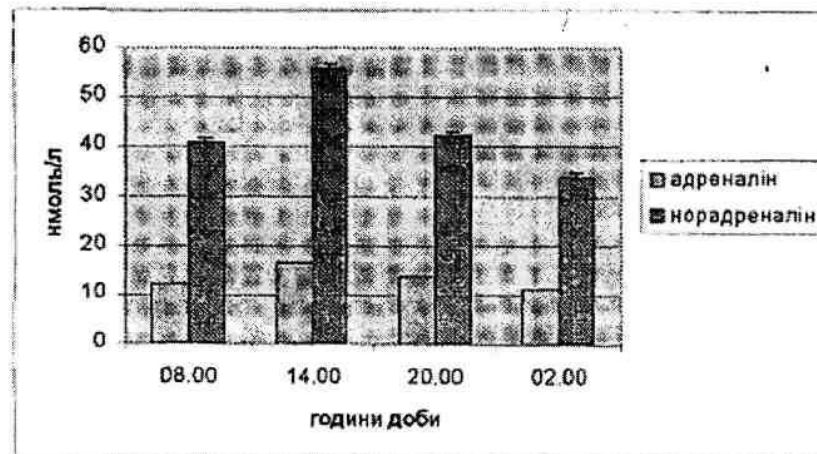
8. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance // Exp. Gerontol. - 2001. - Vol.89, №1. - P. 103-107.

9. Vera L.M., Lopez-Olmeda J.F., Bayarri M.J., et al. Influence of light intensity on plasma melatonin and locomotor activity rhythms in tench // Chronobiol. Int. - 2005. - Vol. 22, №1. - P. 67-78.

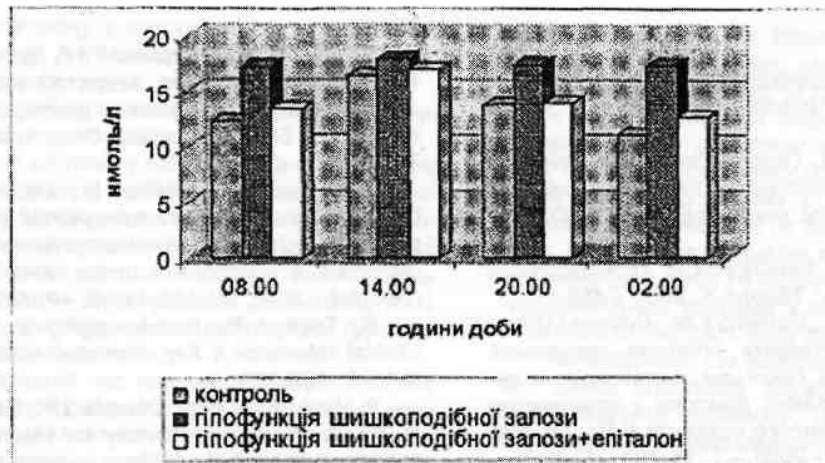
Таблица

Вміст адреналіну та норадреналіну в організмі щурів

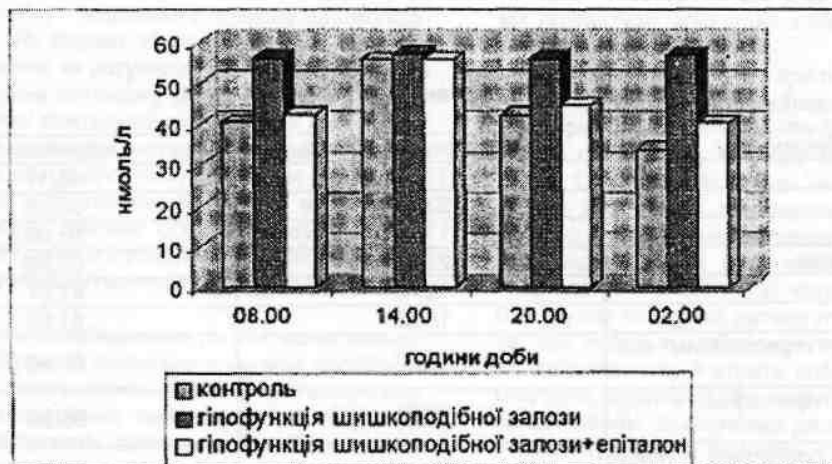
Умови експерименту	Вміст адреналіну, нмоль/л	Вміст норадреналіну, нмоль/л
Контрольні тварини	13,42	43,17
Стресовані тварини	23,46	66,83
Гіпофункція ШЗ	17,29	56,08
Гіпофункція ШЗ + стрес	28,39	82,85
Гіперфункція ШЗ	12,66	41,57
Гіперфункція ШЗ + стрес	16,96	51,65
Введення епіталону стресованим тваринам	16,23	69,46
Введення епіталону при стресі + гіпофункція ШЗ	21,50	68,50
Введення епіталону при стресі + гіперфункція ШЗ	17,68	53,69



Фіг.1



Фіг.2



Фіг.3