

На правах рукописи

ВЕНГЕРИН
Арсен Арсенович

**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ЭПИФИЗА
И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ОБЕЗЬЯН
И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПЕПТИДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЭПИФИЗА**

14. 00. 53 -геронтология и гериатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Санкт-Петербург – 2005

Работа выполнена в ГУ НИИ медицинской приматологии РАМН (г. Сочи)

Научный руководитель:

доктор биологических наук
Гончарова Надежда Дмитриевна

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук
Кветная Татьяна Викторовна

доктор биологических наук
Ордян Наталья Эдуардовна

Ведущая организация:

ГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития РФ (Санкт-Петербург)

Защита состоится «___» _____ 2005 года в «___» часов на заседании Диссертационного совета Д601.001.01 при Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Автореферат разослан «___» _____ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат биологических наук, доцент



Козина Л. С.

2006-У
20890

2197206

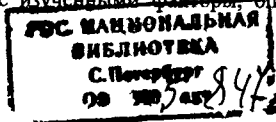
3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Выраженные демографические изменения в структуре общества большинства развитых стран с резким увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста определяют актуальность исследований фундаментального и прикладного характера, направленных на решение проблем данной категории населения. В частности, чрезвычайно важны исследования, направленные на решение проблем профилактики и лечения ряда широко распространенных возрастных заболеваний (инсомния, депрессии, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, остеопороз, сахарный диабет II типа и др.), а также предупреждения процессов преждевременного и/или ускоренного старения. Особый интерес в этой связи представляют исследования возрастных нарушений функции эндокринных желез и возможных путей их коррекции. Последнее объясняется важным значением эндокринных дисфункций в нарушении процессов жизнедеятельности и этиопатогенезе широкого спектра патологических состояний.

Установлено, что при старении у человека закономерно выявляются нарушения в функциях стероидпродуцирующих желез [Гончарова Н. Д. с соавт., 1986, 1997, 2002; Дильман В. М., 1983; Touitou Y., Haus E., 2000; Ferrari E. et al., 2001; Pederson W. A. et al., 2001; Rainey W. E. et al., 2002; Goncharova N. D., Lapin B. A., 2000, 2002, 2004], гипофиза [Touitou Y., Haus E., 2000; Ferrari E. et al., 2001], островкового аппарата поджелудочной железы [Touitou Y., Haus E., 2000; Barbieri M. et al., 2002; Bellino F. L., Wise P. M., 2003], эпифиза [Кветная Т. В. с соавт., 2005; Touitou Y., Haus E., 2000; Ferrari E. et al., 2000; Duffy J. F. et al., 2002; Reiter R. J. et al., 2002], цитовидной и парациотовидных желез [Touitou Y., Haus E., 2000; Chiovato L. et al., 2004]. В последние годы значительно интенсифицировались исследования в области физиологии и патофизиологии эпифиза, приведшие к установлению важной роли возрастного понижения секреции мелатонина в патогенезе многих широко распространенных возрастных заболеваний (болезни Альцгеймера и Паркинсона, расстройств сна и памяти, депрессий, гипертонической болезни и др.) [Reiter R. J. et al., 2002; Benitez-King G. et al., 2003]. Установлена эффективность применения мелатонина для лечения такого рода расстройств [Малышева О. А., 1999; Rohr U. D., Herold J., 2002; Savaskan E., 2002; Skene D. J., Swaab D. F., 2003; Zhdanova I., 2005]. В эксперименте на животных было выявлено также геронпротекторное действие мелатонина [Анисимов В. Н., 2003; Pierpaoli W., Bulian D., 2001; Manda K., Bhatia A. L., 2003]. Однако хроническое применение мелатонина в ряде случаев сопровождалось возникновением злокачественных опухолей [Khavinson V. Kh. et al., 2000], в частности лейкозов [Rohr U. D., Herold J., 2002]. В этой связи существенный интерес представляет поиск стимуляторов эндогенной продукции мелатонина.

Не менее интенсивно проводятся исследования и в области физиологии и патофизиологии островкового аппарата поджелудочной железы. В настоящее время доказана ведущая роль возрастных нарушений чувствительности периферических тканей к инсулину и β -клеток поджелудочной железы к глюкозе в развитии инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) [Аметов А. С., 2003; Kahn S. E., Porte D. Jr., 1990; Barbieri M. et al., 2002; Bellino F. L., Wise P. M., 2003; Berstein L. M., 2005]. Заболеваемость ИНСД в последние годы возрастает и является одной из причин преждевременной инвалидности и смертности лиц пожилого и старческого возраста. Однако, до сих пор остаются не изученными факторы, определяющие



чувствительность периферических тканей к инсулину и β -клеток островков Лангерганса к глюкозе. Не разработаны также эффективные и безопасные средства их нормализации при старении. Основными препаратами в лечении ИНСД до сих пор остаются производные сульфанилмочевины (сульфаниламиды), в основе гипогликемического действия которых лежит главным образом стимуляция секреции инсулина. Однако, как свидетельствуют литературные данные [Зефирова Г. С., 1996], продолжительное лечение сульфаниламидами вызывает понижение чувствительности к ним и ослабление активности β -клеток поджелудочной железы почти у трети больных. В этой связи весьма актуальны как исследования эндогенных и экзогенных причин возрастного понижения толерантности к глюкозе, так и поиски эффективных и нетоксичных средств повышения чувствительности периферических тканей к инсулину и β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы к глюкозе.

Анализ литературных данных по существующим в настоящее время подходам к коррекции возрастных нарушений гормональной функции эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы заставил обратить наше внимание на физиологически активные препараты эпифиза – эпиталамин и эпиталон [Кузник Б. И. с соавт. 1999; Khavinson V. Kh., 2002]. Эпиталамин представляет собой комплекс пептидов, выделенных из эпифиза животных, а тетрапептид эпиталон (Ala-Glu-Asp-Gly) синтезирован на основе анализа аминокислотного состава эпиталамина в лаборатории химии пептидов Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. Ранее было показано стимулирующее влияние эпиталамина на линеальную секрецию мелатонина у стареющих грызунов [Бондаренко Л. А., Анисимов В. Н., 1992; Anisimov V. N. et al., 1992], а также нормализующие эффекты этого препарата на базальные уровни глюкозы в крови и чувствительность периферических тканей к инсулину у больных с ИНСД [Бондаренко Л. А., Анисимов В. Н., 1992; Кузник Б. И. с соавт., 1999; Anisimov V. N. et al., 1992; Khavinson V. Kh., 2002]. Был выявлен также стимулирующий эффект эпигалона на уровень мелатонина в плазме периферической крови в вечернее время у старых обезьян [Гончарова Н. Д. с соавт., 2001; Khavinson V. Kh. et al., 2001]. В связи с вышесказанным, оценка возможного корригирующего влияния эпиталамина, а также эпигалона на возрастные нарушения функции эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы представляет существенный интерес.

Не менее актуальным является выбор экспериментальной модели для проведения подобного рода исследований. Подавляющее количество работ по изучению возрастных особенностей функционирования эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы было выполнено на грызунах [Reiter R. J. et al., 1980; Mazera R. C. et al., 2000; Sanchez-Campos S. et al., 2001; Pierpaoli W., Bulian D., 2001; Cano P. et al., 2002]. В то же время известно, что грызуны, в отличие от человека, являются ночными животными. Поэтому, хотя у грызунов, как и у человека, мелатонин секретируется главным образом в ночное время, биологическая значимость этого явления у человека и грызунов может быть различной. В отличие от человека, грызуны не болеют и спонтанным ИНСД. Кроме того, для различных звеньев эндокринной системы характерны выраженные видовые различия [Анциферова Н. Д., 1997; Гончаров Н. П. с соавт., 1977; Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П., 1989; Гончарова Н. Д., 1997; Гончарова Н. Д., Лапин В. А., 2005; Weinbauer G. F., Nieschlag E., 1999; Hornsby P. J., 1995; Barrou Z. et al., 1997; Miller B. A., 1999; Parker S. A. et al., 2000; Goncharova N. D., Lapin V. A., 2000, 2001]. Наиболее перспективной моделью для проведения обсуждаемых исследований, по-видимому, являются

лабораторные приматы, по физиологии и биохимии эндокринных процессов, а также спектру патологических процессов весьма сходные с человеком [Андиферова Н. Д., 1997; Гончаров Н. П. с соавт., 1977, 1987; Гончарова Н. Д., 1997; Гончарова Н. Д., Лапин В. А., 2005; Lapin V. A. et al., 1979; Weinbauer G. F., Nieschlag E., 1999; Goncharova N. D., Lapin V. A., 2000, 2001]. В частности, у обезьян, макак резусов, был отмечен спонтанный гиперинсулинемический сахарный диабет, по клинике и патогенезу сходный с ИНСД человека [Bodkin N. L. et al., 1991; Huang Ze et al., 1994].

Цель работы - изучение характера изменений функции эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы в процессе старения у лабораторных приматов и оценка возможности использования пептидных препаратов эпифиза (эпиталамина и эпиталона) для коррекции возрастных нарушений функций этих желез.

Основные задачи исследования

1. Изучение характера функционирования эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы при старении у самок макак резусов.
2. Изучение влияния пептидов эпифиза эпиталамина и эпиталона на гормональную функцию эпифиза и поджелудочной железы у самок макак резусов.
3. Оценка перспективности использования макак резусов в качестве экспериментальной модели при изучении характера и механизмов возрастных нарушений функции эпифиза и поджелудочной железы и их коррекции пептидными препаратами эпифиза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При старении у обезьян происходит снижение пинеальной продукции мелатонина в вечернее и ночное время.
2. В процессе старения у обезьян формируются выраженные нарушения в гормональной функции поджелудочной железы: понижается чувствительность периферических тканей к инсулину и β -клеток островкового аппарата к глюкозе, повышается продукция инсулина.
3. Пептидные препараты эпифиза (эпиталамин и эпиталон) восстанавливают вечернюю и ночную продукцию мелатонина, базальные уровни глюкозы и инсулина, а также чувствительность периферических тканей к инсулину и β -клеток островкового аппарата к глюкозе у старых обезьян
4. Макаки резусы - перспективная модель для изучения проблем старения эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы, а также средств коррекции возрастных нарушений их функций.

Научная новизна работы. Установлено, что концентрация мелатонина в плазме периферической крови у самок макак резусов, независимо от возраста, подвергается выраженному циркадианному ритму, сходному с циркадианным ритмом секреции мелатонина у человека (минимальный уровень – в 16.00, максимальный – в 22.00 и 3.00).

Сравнительное изучение циркадианного ритма концентрации мелатонина в плазме периферической крови у макак резусов разного возраста позволило выявить, что при старении у обезьян, подобно человеку, резко снижается продукция мелатонина в ночные часы (21.00; 22.00; 3.00; 4.00).

Впервые продемонстрирован стимулирующий эффект эпиталамина (внутримышечно в дозе 5 мг/животное/сутки в течение 10 дней) на пинеальную продукцию мелатонина у старых обезьян в ночное время. У молодых животных эпиталамин не оказывал влияния на уровень мелатонина в крови.

Показано, что 10-дневное внутримышечное введение эпیتالона в дозе 10 мкг/животное/сутки приводит к увеличению концентрации мелатонина в крови у старых обезьян в ночное время и не оказывает влияния на уровень мелатонина у молодых животных.

Получены данные о существовании взаимосвязи между нарушениями гормональной функции поджелудочной железы и возрастными изменениями ряда антропометрических показателей у обезьян. В частности, установлено, что базальные уровни глюкозы и инсулина в крови положительно коррелируют с массой тела животных и окружностью тела в абдоминальной области. В то же время у старых обезьян масса тела и окружность в области живота достоверно выше, чем у молодых животных.

Впервые установлена способность эпیتالона и эпیتالамина к восстановлению у старых обезьян нарушенной толерантности к глюкозе, а также чувствительности β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы к глюкозе. Выявлено, что восстанавливающий эффект 10-дневного введения чрезвычайно низких доз эпیتالона (10 мкг/животное/сутки) на гормональную функцию поджелудочной железы частично сохраняется в течение 1-2 мес. после отмены препарата.

Теоретическое и практическое значение работы. Результаты исследования вносят существенный вклад в понимание основных закономерностей нарушений функции эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы при старении и роли этих нарушений в формировании возрастных инволютивных процессов, а также развития возрастной патологии.

Обосновано использование макак резусов в качестве адекватной биологической модели для изучения проблем физиологического старения человека и возрастной патологии.

Теоретический и практический интерес представляют данные о восстанавливающих эффектах эпیتالона и эпیتالамина на нарушающиеся с возрастом функции пинеальной железы и островкового аппарата поджелудочной железы. Теоретическое значение обусловлено важностью этих данных как для понимания биологической значимости пептидов эпифиза и возрастных особенностей их продукции, так и существующих функциональных взаимосвязей между пинеальной железой и островковым аппаратом поджелудочной железы. Практическое значение обусловлено перспективностью клинического применения эпیتالона и эпیتالамина для коррекции возрастных нарушений функции эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы.

Как практический, так и теоретический интерес представляют выявленные у животных корреляции между показателями функциональной активности островкового аппарата поджелудочной железы и такими антропометрическими показателями как масса тела и окружность тела в абдоминальной области. Увеличение массы тела и окружности живота указывают на повышение вероятности повреждения толерантности к глюкозе и повышения базальных уровней глюкозы и инсулина в периферической крови.

Результаты работы используются в лекционном курсе по эндокринологии и физиологии для студентов биологического факультета Сочинского филиала Российского университета дружбы народов и факультета физической культуры Сочинского государственного университета туризма и курортного дела.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на V Международном симпозиуме «Биологические механизмы старения» (Харьков, 2002), VI Европейском конгрессе по клинической геронтологии (Москва, 2002), Научно-практической конференции «Медицина будущего» (Краснодар-Сочи, 2002), III Европейском конгрессе по биogerонтологии (Италия, 2002), Международном экологическом форуме «Окружающая среда и здоровье человека» (Санкт-Петербург, 2003), Всероссийской конференции по нейроэндокринологии (Санкт-Петербург, 2003), Третьем Российском конгрессе по патофизиологии (Москва, 2004), Международной конференции «Стареющий народ» (Италия, 2004), XIX Съезде физиологического общества им. И. П. Павлова (Екатеринбург, 2004). По материалам диссертации опубликовано 15 работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов и 2-х глав собственных исследований. Список цитированной литературы включает 42 отечественных и 183 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 15 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Общая характеристика экспериментальных животных

Объектом исследования явились 66 клинически здоровых самок макак резусов (*Macaca mulatta*), с массой тела 4 – 6 кг, содержащихся в питомнике ГУ ИИИ медицинской приматологии РАНН (г. Сочи-Адлер). В зависимости от возраста животные были распределены в две группы. 1-ю группу составили 32 животных в возрасте 6 – 8 лет (молодые половозрелые), 2-ю группу – 34 животных в возрасте 20 – 27 лет (старые животные).

Все эксперименты проходили в летне-осеннее время (июнь-сентябрь) в период с 2002 по 2003 г включительно. Животные обычно содержались в вольерах или клетках с групповым содержанием, а на время эксперимента были отсажены в индивидуальные метаболические клетки в изолированную комнату с контролируемым освещением (с 7.00 ч до 19.00 ч). Температура воздуха в комнате колебалась от 20 до 25⁰С. Животные получали сбалансированное питание в виде брикетированного корма, изготавливаемого по технологии западногерманской фирмы Altromin (Германия), а также дополнительно свежие овощи, фрукты и воду в неограниченном количестве. До проведения экспериментов животные проходили курс адаптации к условиям пребывания в метаболических клетках и процедуре взятия крови, по крайней мере, в течение 4-х недель.

Описание экспериментов

Изучение возрастных изменений гормональной функции эпифиза и влияния пептидных препаратов эпифиза на пинеальную продукцию мелатонина

Для изучения возрастных изменений гормональной функции эпифиза и влияния пептидных препаратов эпифиза на пинеальную продукцию мелатонина были проведены эксперименты 1 и 2.

Эксперимент 1. В эксперименте проводилась оценка возрастных изменений гормональной функции эпифиза. В опытах было использовано 26 самок макак резусов двух возрастных групп 6 – 8 лет (13 животных) и 20 – 26 лет (13 животных). После адаптационного периода у всех животных определяли базальные уровни мелатонина с учетом циркадианного ритма его секреции. У 12 обезьян (6 старых и 6 молодых животных) взятие образцов крови проводили 5 раз в сутки через каждые 6 часов, начиная с 10.00 утра (10.00; 16.00; 22.00; 4.00 и 10.00 следующих суток). У остальных 14 обезьян (7 молодых и 7 старых животных) взятие образцов крови проводили 5 раз в сутки через каждые 6 часов, начиная с 9.00 утра, то есть в 9.00; 21.00; 3.00 и 9.00 следующих суток.

Эксперимент 2. В эксперименте изучали влияние пептидов эпифиза (эпиталона и эпиталамина) на пинеальную продукцию мелатонина. Фармакопейный препарат эпиталамин представляет собой комплекс пептидов, полученных методом уксуснокислой экстракции из пинеальных желез крупного рогатого скота, разработан в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (рег. № Р 90.250.6) [Кузник Б. И. с соавт., 1998; Khavinson V. Kh., 2002]. Эпиталон – тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly, синтезированный на основе анализа аминокислотного состава эпиталамина в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН [Кузник Б. И. с соавт., 1998; Khavinson V. Kh., 2002].

Для изучения влияния эпиталона на функцию эпифиза в опытах использовали 9 молодых и 9 старых самок макак резусов. После адаптационного периода у всех животных определяли базальные уровни мелатонина. Для этого взятие образцов крови проводили в 10.00; 16.00; 22.00; 4.00 и 10.00 следующих суток. Через 2 недели 6 молодым и 6 старым животным в течение 10 последовательных дней вводили эпиталон в дозе 10 мкг/животное в сутки. Параллельно контрольным животным (3 молодым и 3 старым) вводили плацебо (0,9% раствор хлористого натрия в воде). Взятие образцов крови проводилось 2 раза в сутки (10.00 и 22.00) на 7-й и 10-й дни после начала введения эпиталона либо плацебо.

Для изучения влияния эпиталамина на функцию эпифиза в опытах использовали 7 молодых и 7 старых обезьян. После адаптационного периода у всех животных определяли базальные уровни мелатонина, для чего взятие образцов крови проводили в 9.00; 21.00; 3.00 и 9.00 следующих суток. Через 2 недели 4-м молодым и 4-м старым животным в течение 10 последовательных дней вводили эпиталамин в дозе 5 мг/животное в 1 сутки. Контрольным животным (3 молодым и 3 старым) вводили плацебо (0,9% раствор хлористого натрия). Взятие образцов крови проводилось на 10-й день введения эпиталамина либо плацебо в различное время суток (9.00; 21.00; 3.00 и 9.00 следующих суток).

Изучение возрастных изменений гормональной функции поджелудочной железы и влияния пинеальных пептидов (эпиталона и эпиталамина) на функцию островкового аппарата поджелудочной железы

Для изучения возрастных изменений гормональной функции поджелудочной железы и влияния пептидов эпифиза (эпиталона и эпиталамина) на функцию островкового аппарата поджелудочной железы были проведены эксперименты 3 и 4

Эксперимент 3. В данном эксперименте проводилась оценка возрастных изменений гормональной функции поджелудочной железы. С этой целью было использовано 28 животных (14 молодых и 14 старых). У всех животных взятие образцов крови проводили натощак в 9.00 - 9.30 ч. утра для последующей оценки

базальных уровней глюкозы и инсулина. Кроме этого у 7 молодых и 7 старых животных проводили глюкозотолерантный тест, для чего всем животным натощак в 9.00 – 9.30 ч. утра внутривенно вводили 40% раствор глюкозы из расчета 300 мг/кг массы тела. Взятие образцов крови проводили до введения глюкозы (0) и через 5, 15, 30, 60 и 90 мин. после ее введения. Четырнадцать других животных (7 самок в возрасте 6-8 лет и 7 самок в возрасте 20-27 лет) использовали для проведения инсулинотолерантного теста. Тест проводили по Цлафу (Цлохно З.И. с соавт., 1981.). Для этого инсулин короткого действия ("Актрапид" фирмы "Ново Нордиск", Дания) вводили обезьянам внутривенно в дозе 0,1 ЕД/кг массы тела в 1 мл физиологического раствора в 9.00 ч. утра. Взятие образцов крови проводили до введения инсулина (0) и через 30, 90 и 120 мин. после его введения.

Эксперимент 4. В эксперименте изучалось влияние пептидов эпифиза (эпиталона и эпиталамина) на гормональную функцию поджелудочной железы у макак резусов разного возраста. Все животные, у которых проводился глюкозотолерантный тест в базальных условиях, были использованы для изучения влияния эпиталона на гормональную функцию поджелудочной железы. Животные, у которых в базальных условиях проводился инсулинотолерантный тест, были использованы для изучения влияния эпиталамина на гормональную функцию поджелудочной железы.

Для изучения влияния эпиталона на гормональную функцию поджелудочной железы использовали 7 молодых и 7 старых обезьян. У всех животных проводили глюкозотолерантный тест по вышеуказанной схеме (см. эксперимент 3) 4 раза на протяжении эксперимента: до введения эпиталона, на 9-й день введения, а также через 1 мес. и 2 мес. после его отмены.

Для изучения влияния эпиталамина на эндокринную функцию поджелудочной железы в опытах использовали 7 молодых и 7 старых обезьян. Эпиталамин вводили 4-м молодым и 4-м старым животным в дозе 5 мг в 1 сутки на одно животное в течение 10-ти последовательных дней. Параллельно контрольным животным (3 молодым и 3 старым) вводили плацебо (0,9% раствор хлористого натрия). Инсулинотолерантный тест проводили по указанной выше схеме (см. эксперимент 3) 2 раза в течение эксперимента: за 1 мес. до начала введения эпиталамина или плацебо и на 10-й день введения эпиталамина или плацебо.

Определение концентрации гормонов и глюкозы в плазме периферической крови

Взятие всех образцов крови проводили из локтевой или бедренной вены с использованием гепарина или ЭДТА в качестве антикоагулянтов. После забора кровь центрифугировали при 2000g и температуре 4°C. Плазму отделяли и хранили при температуре -70°C до проведения анализа.

Определение уровня мелатонина и инсулина в плазме проводили не позже, чем через 1 мес. после забора образцов крови. Концентрацию мелатонина определяли иммуноферментным методом, включающим предварительную очистку гормона на хроматографических колонках, с помощью наборов реактивов «Melatonin-ELISA» (IBL, ФРГ) Концентрацию инсулина измеряли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (DSL, США). Коэффициент вариации значений мелатонина в пределах одной и разных реакций не превышал 15%. Коэффициент вариации значений инсулина в пределах одной и разных реакций не превышал соответственно 10 и 12%. Для оценки циркадианного ритма концентрации

мелатонина в плазме периферической крови рассчитывали среднесуточную концентрацию мелатонина (пг/мл) и амплитуду циркадианного ритма. Амплитуда циркадианного ритма мелатонина рассчитывалась как разность между его максимальным уровнем (в 22.00) и минимальным (в 16.00) в пг/мл. Дополнительно, амплитуда циркадианного ритма мелатонина рассчитывалась в процентах от его среднесуточной концентрации.

Наряду с мелатонином и инсулином в ряде образцов плазмы крови проводилось определение уровня эстрадиола, дегидроэпиандростерона (ДГА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГАС) и максимальной связывающей способности секс-стероидсвязывающего глобулина (SHBG). Концентрацию эстрадиола, ДГА и ДГАС определяли иммуноферментными методами с использованием коммерческих наборов (DSL, СИА), а SHBG - методом конкурентного связывания [Гончарова Н. Д. с соавт., 1986].

Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидантным методом. Для оценки толерантности к глюкозе рассчитывали показатель скорости «исчезновения» глюкозы из циркуляции в течение первых 15 мин. после внутривенного введения стандартной дозы глюкозы (300 мг/кг массы тела). Скорость «исчезновения» глюкозы рассчитывали, исходя из данных, что объем циркулирующей крови приблизительно составляет 7% от массы тела [Лапин Б. А. с соавт., 1987]. Поскольку масса тела обследуемых самок макак резусов составляла в среднем 5 кг., то рассчитанный объем крови составлял приблизительно 650 мл. Скорость «исчезновения» глюкозы рассчитывали в процентах от исходного общего уровня глюкозы в 1 мин.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили общепринятыми статистическими методами с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционного и регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гормональная функция эпифиза при старении.

Анализ уровня мелатонина в плазме периферической крови у самок макак резусов двух возрастных групп (6-8 лет - молодые половозрелые и 20-27 лет - старые животные) позволил установить, что концентрация мелатонина у обезьян любого возраста подвергается выраженному циркадианному ритму с максимальными значениями в ночное время (22 00 - 4.00) и минимальными значениями в 16.00. Так, концентрация мелатонина в 22 00 составляла $87,6 \pm 6,9$ пг/мл у молодых животных и $56,8 \pm 4,6$ пг/мл у старых животных, а в 16 00 - соответственно $9,00 \pm 2,0$ пг/мл у молодых и $9,6 \pm 1,0$ пг/мл у старых животных (рис 1).

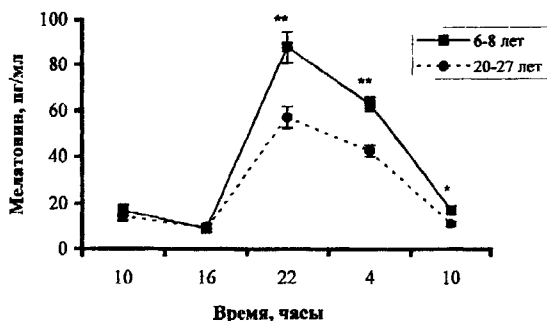


Рис. 1. Концентрация мелатонина в плазме периферической крови в различное время суток у самок макак резусов разного возраста ($M \pm m$, пг/мл).

* $P < 0,01$, ** $P < 0,001$ – по отношению к соответствующим показателям у старых обезьян

Уровни мелатонина в ночное время у старых обезьян были статистически ниже по сравнению с соответствующими значениями у молодых животных (рис 1). Среднесуточная концентрация мелатонина у старых животных была также ниже по сравнению с молодыми животными: $30,0 \pm 2,5$ пг/мл и $44,2 \pm 4,0$ пг/мл, соответственно ($P < 0,01$). Выраженным изменениям в процессе старения подвергалась и амплитуда циркадианного ритма уровня мелатонина в крови, как в абсолютных, так и относительных единицах. Так, абсолютные значения амплитуды циркадианного ритма у молодых животных составляли $78,6 \pm 7,0$ пг/мл в сравнении с $47,2 \pm 5,0$ пг/мл у старых животных ($P < 0,001$), а относительные (в процентах от среднесуточной концентрации мелатонина) – соответственно, $77,8 \pm 6,0$ % у молодых и $57,3 \pm 3,0$ % у старых животных ($P < 0,01$). Таким образом, при старении животных наблюдается тенденция к сглаживанию циркадианных ритмов концентрации мелатонина.

Аналогичные данные были ранее получены для человека [Touitou Y. et al., 1981; Touitou Y., Naus E., 2000; Ferrari E. et al., 1996, 2001; Reiter R. J. et al., 2002] и грызунов [Greenberg L. H., Weiss B., 1978; Reiter R. J. et al., 2002]. Возрастные изменения в пинальной секреции мелатонина могли быть обусловлены как нарушением чувствительности супрахиазматического ядра гипоталамуса (СХЯ) и/или сетчатки глаза к стимулам, так и, возможно, адренергической регуляции секреции мелатонина. В пользу 1-го предположения указывают данные о развитии при старении в СХЯ и сетчатке человека и животных структурных и функциональных изменений [Watanabe A. et al., 1995; Asai M. et al., 2001]. Второе предположение поддерживается данными о выраженном понижении уровня норадреналина в различных отделах головного мозга у старых макак резусов [Beal M. F., 1993], а также о понижении плотности бета-адренорецепторов на пинеалоцитах у старых крыс [Greenberg L. H., Weiss B., 1978].

Таким образом, полученные экспериментальные данные указывают как на принципиальное сходство циркадианных ритмов концентрации мелатонина в крови, так и характера возрастных изменений секреции мелатонина у человека и обезьян. Это дало нам основание для использования макак резусов в качестве

экспериментальной модели для изучения эффектов эпителина и эпителинамина на пинсальную секрецию мелатонина.

Эффекты эпителина и эпителинамина на уровень мелатонина в плазме крови у самок макак резусов разного возраста.

Введение эпителина не оказывало влияния на уровень мелатонина в плазме крови у молодых обезьян (табл. 1). В то же время, у старых животных отмечалось выраженное повышение уровня мелатонина (в 1,7-1,8 раза) в 22.00 ч на 7-й и 10-й дни введения эпителина по сравнению как с исходным уровнем, так и с соответствующими значениями мелатонина в контрольной группе. При этом концентрация мелатонина у старых животных на 7-й и 10-й дни введения эпителина достигала уровней мелатонина у молодых животных (табл. 1).

Таблица 1

Динамика концентрации мелатонина в ответ на введение эпителина (10 мкг/животное/сутки в течение 10 суток, внутримышечно) или плацебо у самок макак резусов разного возраста

Возраст, лет	(M±m, пг/мл)					
	До введения эпителина		На 7-й день введения эпителина		На 10-й день введения эпителина	
	Время суток, час					
	10.00	22.00	10.00	22.00	10.00	22.00
6-8 (n=6)	13,9±4,1	86,0±7,2	14,0±0,9	84,0±4,1	12,8±1,5	89,6±7,0
20-27 (n=6)	10,3±0,9	44,8±8,0	15,8±3,8	75,5±8,9 ^{ab}	20,0±6,5	80,7±9,0 ^{ab}
	До введения плацебо		На 7-й день введения плацебо		На 10-й день введения плацебо	
6-8 (n=3)	15,0±1,2	78,6±6,0	15,0±1,9	80,0±4,0	13,8±1,1	79,6±6,0
20-27 (n=3)	12,3±0,9	40,8±6,0	14,8±2,5	39,5±4,9	15,0±2,5	41,1±6,0

^a P<0,05 - по отношению к значениям мелатонина до введения эпителина; ^b P<0,01 по отношению к значениям мелатонина у контрольных животных, n - количество животных

Введение плацебо не оказывало влияния на уровни мелатонина в плазме крови, как молодых, так и старых животных.

Введение эпителинамина, так же как и эпителина, практически не оказывало влияния на концентрацию мелатонина в крови у молодых обезьян. В то же время, у старых обезьян на 10-й день введения эпителинамина отмечалось статистически достоверное повышение уровня мелатонина в плазме крови в 21.00 ч и 03.00 ч. по сравнению с исходным уровнем (соответственно, 77±9 пг/мл и 71±6 пг/мл против 43±6 пг/мл и 53±6 пг/мл до начала введения эпителинамина, P<0,05).

Выявленное стимулирующее влияние эпителина и эпителинамина на концентрацию мелатонина в плазме крови у старых обезьян хорошо согласуется с результатами работ, показавших аналогичный эффект эпителинамина у крыс [Бондаренко Л. А., Анисимов В. Н., 1992; Anisimov V. N. et al., 1992], и стимулирующий эффект эпителина у обезьян в 21.00 ч. [Гончарова Н. Д. с соавт., 2001; Khavinson V. Kh. et al., 2001]. В основе стимулирующего влияния пептидов эпифиза может лежать как повышение снижающей с возрастом чувствительности сетчатки глаза и СХЯ к стимулам, так и восстановление катехоламинергической регуляции функции эпифиза. Было показано, что введение эпителинамина нормализует уровни нейромедиаторов в гипоталамусе у старых мышей [Лабунец И. Ф. с соавт., 2003].

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на выраженное ослабление с возрастом функциональной активности эпифиза.

Десятидневное внутримышечное введение низких доз пептидов эпифиза эпیتالамина и эпیتالона приводило к восстановлению нарушенной секреции мелатонина у старых обезьян и не оказывало влияния на панкреальную функцию у молодых животных. Можно предположить, что данные препараты являются перспективными средствами коррекции возрастных нарушений функции эпифиза.

Гормональная функция островкового аппарата поджелудочной железы при старении

Базальные уровни глюкозы в плазме крови и уровни глюкозы в различные интервалы времени после введения стандартной дозы глюкозы (5, 15, 30 и 60 мин.) выше у старых животных по сравнению с молодыми (табл. 2). Базальные уровни инсулина и уровни инсулина через 30 и 60 мин после введения глюкозы также были выше по сравнению с молодыми животными (рис. 2). Однако, в противоположность повышению уровня глюкозы, концентрация инсулина через 5 мин после введения глюкозы у старых животных была ниже по сравнению с молодыми животными (рис. 2).

Площади под кривыми изменений уровня глюкозы в крови в ответ на введение стандартной дозы глюкозы у старых животных в базальных условиях были выше по сравнению с молодыми животными — $479,6 \pm 38,0$ ммоль/л×мин против $294,9 \pm 9,3$ ммоль/л×мин, $P < 0,001$ (табл. 2) Скорость «исчезновения» глюкозы у старых животных была статистически значимо ниже по сравнению с молодыми животными ($4,3 \pm 0,1$ % в 1 мин. против $5,3 \pm 0,05$ % в 1 мин., $P < 0,001$).

Таблица 2

Динамика уровня глюкозы и площадь под кривой ответа концентрации глюкозы на введение стандартной дозы глюкозы (300 мг/кг м. т. в/в) у самок макак резусов разных возрастных групп до введения эпیتالона, на фоне введения эпیتالона и через 1 и 2 месяца после его отмены

Возраст животных, лет	Время после введения глюкозы, мин					Площадь ответа, ммоль/л×мин	
	0	5	15	30	60		90
(M±m, ммоль/л)							
Концентрация глюкозы, ммоль/л							
До введения эпیتالона							
6-8 лет	3,8±0,1	9,2±0,4	5,6±0,2	3,9±0,4	3,4±0,1	3,5±0,2	294,9±9,3
20-27 лет	4,0±0,4	12,0±0,5	9,8±0,6	7,8±0,9	5,0±0,4	4,1±0,5	479,6±38,0
		P<0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001		P<0,001
На фоне введения эпیتالона							
6-8 лет	3,6±0,3	8,9±0,7	6,1±0,6	3,9±0,6	3,8±0,3	3,7±0,5	343,3±48,2
20-27 лет	3,8±0,4	8,4±0,6	6,8±0,8	5,7±0,9	3,9±0,4	3,1±0,2	388,9±43,6
		P<0,001	P<0,01		P<0,05		
Через 1 месяц после отмены эпیتالона							
6-8 лет	3,8±0,2	8,2±0,3	7,2±0,6	4,9±0,5	3,4±0,1	4,1±0,1	353,0±19,9
20-27 лет	4,1±0,3	9,5±0,7	8,4±0,8	7,7±0,6	5,2±0,5	4,5±0,7	480,0±55,0
		P<0,001		P<0,01	P<0,01		P<0,05
Через 2 месяца после отмены эпیتالона							
6-8 лет	3,7±0,3	8,4±1,1	5,9±0,5	4,1±0,56	3,2±0,17	3,1±0,1	293,2±25,0
20-27 лет	4,2±0,4	8,6±0,7	8,1±0,6	7,4±1,0	5,3±0,9	4,1±0,6	451,0±46,0
		P<0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,05		P<0,01

P — достоверность различий по отношению к соответствующим значениям у молодых животных.
P¹ — достоверность различий по отношению к соответствующим значениям до введения эпیتالона

В ответ на введение инсулина у старых животных уровень глюкозы через 15 и 30 мин снижлся по сравнению с молодыми животными, и его восстановление происходило медленнее, чем у молодых животных. Так, если у молодых животных концентрация глюкозы возвращалась к исходным значениям через 120 мин после введения инсулина, то у старых животных в этот промежуток времени она составляла лишь $61,8 \pm 2,6\%$ от исходного уровня.

Представленные данные указывают на то, что вопреки отсутствию значимых различий в базальных уровнях инсулина выраженные возрастные нарушения гормональной функции поджелудочной железы выявляются в условиях активации островкового аппарата поджелудочной железы. По-видимому, речь идет о снижении чувствительности периферических тканей к инсулину. Это подтверждается данными о снижении скорости «исчезновения» экзогенной глюкозы у старых животных по сравнению с молодыми, а также результатами инсулинотолерантного теста.

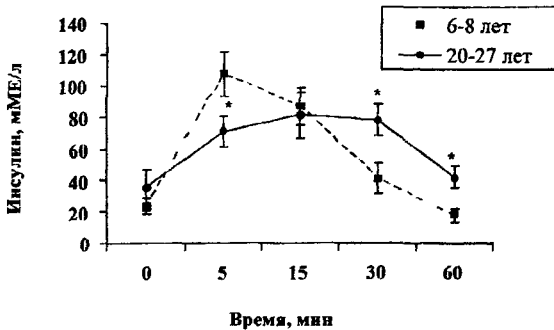


Рис. 2. Динамика уровня инсулина в плазме периферической крови у самок макаков разного возраста в ответ на введение стандартной дозы глюкозы (300 мг/кг массы тела, внутривенно) ($M \pm m$, мМЕ/л).

* $P < 0,05$ по отношению к соответствующим значениям у молодых животных

Однако, параллельно снижению чувствительности периферических тканей к инсулину у старых животных, по-видимому, имеет место понижение чувствительности β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы к глюкозе. Это подтверждается установленным фактом, что концентрации глюкозы и инсулина у старых животных изменяются в противоположных направлениях через 5 мин. после введения глюкозы. Аналогичные изменения в функции островкового аппарата поджелудочной железы при старении у обезьян и человека были отмечены и другими исследователями [Аметов А. С., 2002; Roth G. S. et al., 2001; Bellino F. L., Wise P. M., 2003; Gresl T. A. et al., 2003].

Следует отметить, что в работе была выявлена положительная корреляция между базальными значениями концентрации глюкозы в крови и массой тела ($r = +0,525$), базальной концентрацией глюкозы и окружностью в области живота ($r = +0,706$), базальными уровнями инсулина в крови и массой тела ($r = +0,665$), а также базальными уровнями инсулина и окружностью живота животных ($r = +0,764$). Эти

корреляции наиболее четко прослеживались в группе старых обезьян. Они указывают на существующую ассоциацию возрастных нарушений функции островкового аппарата поджелудочной железы с возрастными изменениями ряда антропометрических показателей (массы тела, окружности тела в абдоминальной области). Таким образом, полученные экспериментальные данные указывают на принципиальное сходство возрастных изменений функции β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы у человека и макак резусов. Это дало нам основание для использования макак резусов в качестве экспериментальной модели для изучения эффектов пептидов эпифиза на эндокринную функцию поджелудочной железы.

Эффекты эпиталона и эпиталамина на функцию островкового аппарата поджелудочной железы у самок макак резусов разного возраста.

В ответ на введение эпиталона у старых животных выявлена тенденция к понижению базальных уровней глюкозы ($3,8 \pm 0,4$ ммоль/л против $4,0 \pm 0,4$ ммоль/л до введения эпиталона) и изменения в динамике уровня глюкозы (табл. 2). На фоне введения эпиталона уровень глюкозы у старых животных снижался через 5, 15 и 60 мин. после введения стандартной дозы глюкозы. В то же время, у молодых животных на фоне введения эпиталона не отмечалось выраженных изменений ни в базальном уровне глюкозы, ни в динамике уровня глюкозы в ответ на введение стандартной дозы глюкозы.

Площадь под кривыми изменений уровня глюкозы в крови в ответ на введение стандартной дозы глюкозы у старых животных, получавших эпиталон, слегка снижалась ($388,9 \pm 43,6$ ммоль/л \times мин против $479,6 \pm 38,0$ ммоль/л \times мин до введения эпиталона), приводя к сглаживанию выраженных возрастных различий в площадях под кривыми изменений уровня глюкозы, выявленных у этих же животных в базальных условиях (табл. 2). Введение эпиталона приводило также к статистически значимому повышению скорости «исчезновения» глюкозы у старых животных ($5,0 \pm 0,2\%$ в 1 мин против $4,3 \pm 0,1\%$ в 1 мин до введения эпиталона, $P < 0,01$) и не вызывало изменений в случае молодых животных ($5,2 \pm 0,2\%$ в 1 мин против $5,3 \pm 0,05\%$ в 1 мин, $P > 0,05$).

Через 1 и 2 мес. после отмены эпиталона базальные уровни глюкозы, уровни глюкозы, измеренные через 30, 60 и 90 мин. после введения стандартной дозы глюкозы, а также площадь под кривой ответа уровня глюкозы в крови возвращались к исходным значениям (табл. 2). Однако пониженные в результате введения эпиталона уровни глюкозы через 5 и 15 мин после введения стандартной дозы глюкозы не возвращались к исходным значениям (табл. 2). Тенденцию к повышению выявляла и скорость «исчезновения» экзогенной глюкозы ($4,7 \pm 0,3\%$ в 1 мин через 1 месяц после отмены эпиталона и $4,96 \pm 0,20\%$ в 1 мин через 2 мес после отмены эпиталона против $4,3 \pm 0,1\%$ в 1 мин в базальных условиях).

Базальные уровни инсулина после введения эпиталона снижались, а динамика уровней инсулина в ответ на введение стандартной дозы глюкозы у старых животных была сравнима с таковой у молодых животных. Следует однако отметить, что относительное увеличение концентрации инсулина у старых животных через 5 мин. после введения глюкозы резко увеличивалось ($320 \pm 29\%$ против $198 \pm 40\%$ до введения эпиталона, $P < 0,05$), а через 60 мин статистически значимо снижалось ($69 \pm 8\%$ против $117 \pm 20\%$ до введения эпиталона, $P < 0,05$). Повышение концентрации инсулина у

старых животных через 5 мин после введения глюкозы при одновременном понижении содержания глюкозы указывает на восстанавливающее влияние эпیتالона, прежде всего, на первую фазу секреции инсулина, связанную с пиком инсулина быстрого реагирования. По-видимому, эпیتالон повышает чувствительность β -клеток островков Лангерганса к высоким концентрациям глюкозы. Наряду с восстанавливающим эффектом эпیتالона на раннюю фазу секреции инсулина, эпیتالон оказывает также влияние и на 2-ю фазу секреции инсулина, делая ее более пластичной. Так, достоверное понижение уровней инсулина отмечалось у старых животных через 30 и 60 мин после нагрузки глюкозой по сравнению с соответствующими значениями у тех же животных до введения эпیتالона (рис. 3). Восстановление уровней инсулина через 30 и 60 мин, по-видимому, обусловлено повышением чувствительности периферических тканей к инсулину. Об этом свидетельствуют данные об одновременном понижении у старых животных уровней инсулина и глюкозы в эти промежутки времени, полученные при проведении глюкозотолерантного теста на фоне введения эпیتالона (рис. 3, табл. 2). Повышение толерантности к глюкозе у старых животных частично сохранялось через 1 мес и даже 2 мес после отмены эпیتالона.

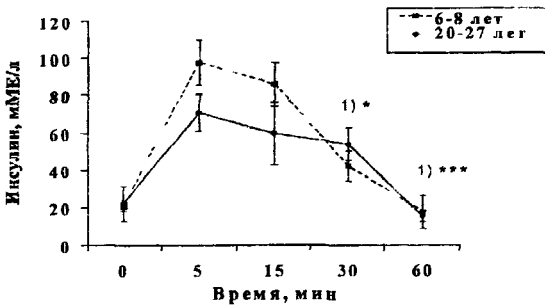


Рис. 3. Динамика уровня инсулина в плазме периферической крови у самок макаков разного возраста в ответ на введение стандартной дозы глюкозы (300 мг/кг массы тела, внутривенно) на 9-й день введения эпیتالона ($M \pm m$, мМЕ/л).

1)* $P < 0,05$, 1)*** $P < 0,001$ - по отношению к соответствующим значениям до введения эпیتالона.

Эксперименты с изучением влияния эпیتالона на функцию островкового аппарата поджелудочной железы позволили выявить частично восстанавливающий эффект этого препарата на чувствительность периферических тканей к инсулину у старых животных и отсутствие влияния на чувствительность последних к инсулину у молодых животных. Так, у старых животных в результате применения эпیتالона отмечалась тенденция к понижению базальных уровней глюкозы ($3,8 \pm 0,7$ ммоль/л на 10-й день введения эпیتالона против $4,4 \pm 0,3$ ммоль/л до введения эпیتالона) и значимое понижение концентрации глюкозы через 30 мин после введения стандартной дозы инсулина ($1,2 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л в контрольной группе, $P < 0,05$).

Восстанавливающий эффект пептидов эпифиза на функцию поджелудочной железы может быть обусловлен их стимулирующим влиянием на секрецию мелатонина. Действительно, в поджелудочной железе обнаружены специфические рецепторы к мелатонину [Peschke E et al., 2000; Kemp D M. et al., 2002]. Введение мелатонина здоровым крысам среднего возраста вызывало понижение у них базального уровня инсулина до значений, регистрируемых у молодых животных [Rasmussen D. D., et al. 1999]. Введение мелатонина пинализотомированным крысам вызывало более значительное повышение уровня инсулина в крови в ответ на прием пищи [la Fleur S. E. et al., 2001]. Имеются также доказательства возможности прямого ингибирующего влияния мелатонина на функциональную активность β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы [Peschke E. et al., 1997].

Восстанавливающий эффект мелатонина на функцию островкового аппарата поджелудочной железы может быть обусловлен стимуляцией секреции гормона роста и соматомединов. Действительно, рядом авторов было показано, что мелатонин усиливал индуцированную физической нагрузкой секрецию соматотропного гормона и соматомедина С у здоровых мужчин [Meeking et al., 1999]. Кроме того, известно, что при старении резко снижаются в крови уровни как соматотропного гормона, так и соматомедина С [Ferrari et al., 2000; Touitou Y. Haus E., 2000; Khan et al., 2002]. Можно предположить также, что пептиды эпифиза восстанавливают функцию островкового аппарата поджелудочной железы путем нормализации тонуса симпатических и парасимпатических нервных путей, участвующих в ее регуляции, в частности путем нормализации синтеза соответствующих нейромедиаторов и/или модулирования активности их рецепторов. В этой связи следует отметить, что старение обезьян сопровождается нарушением уровня ряда нейромедиаторов в тканях мозга, в том числе норадреналина и ацетилхолина [Beal M. F., 1993; Birtheimer A. et al., 2003], а эпиталамин способен частично восстанавливать дисбаланс нейромедиаторов в мозге [Лабунец И Ф с соавт., 2003]. В любом случае эпиталон и эпиталамин могут быть перспективными средствами для коррекции возрастных эндокринных дисфункций у приматов.

ВЫВОДЫ

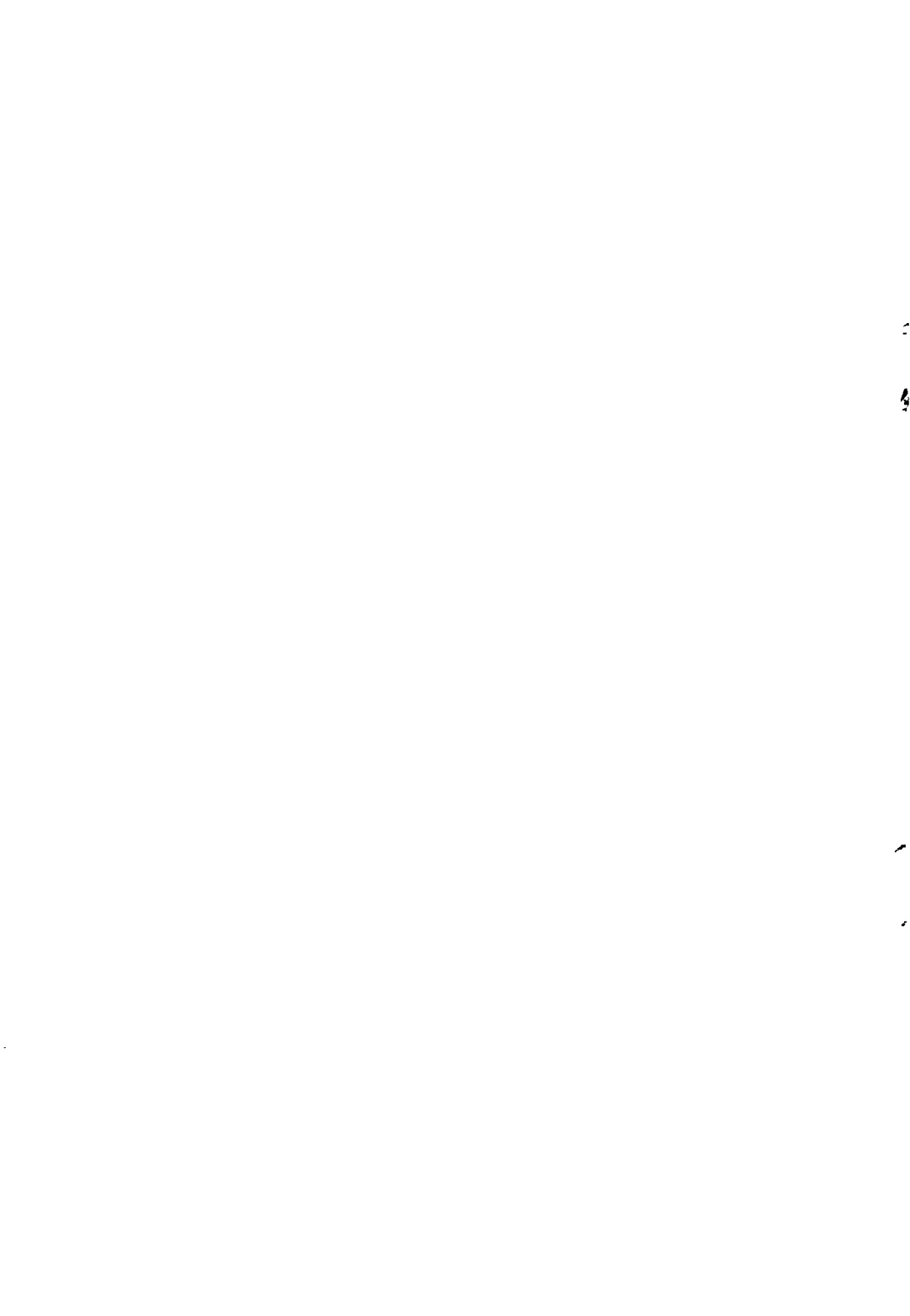
1. При старении у обезьян снижаются содержание мелатонина в вечерние и в ночные часы, среднесуточная концентрация мелатонина и амплитуда циркадианного ритма уровней мелатонина в периферической крови.
2. Функция островкового аппарата поджелудочной железы у обезьян подвергается выраженным изменениям в процессе старения: понижается чувствительность периферических тканей к инсулину и β -клеток островкового аппарата к глюкозе, повышаются базальные уровни инсулина и глюкозы в периферической крови.
3. При старении увеличиваются масса тела животных и окружность тела в абдоминальной области, что положительно коррелирует с повышением базальных уровней инсулина и глюкозы в крови, а также понижением толерантности к глюкозе.
4. Пептидный препарат эпифиза эпиталон восстанавливает нарушенную при старении у обезьян вечернюю и ночную продукцию мелатонина, базальные уровни глюкозы и инсулина в крови, а также чувствительность периферических тканей к инсулину и β -клеток островкового аппарата к глюкозе.
5. Пептидный препарат эпифиза эпиталамин восстанавливает нарушенные при старении у обезьян уровни мелатонина в плазме периферической крови в вечерние и ночные часы, концентрацию глюкозы, а также чувствительность периферических тканей к инсулину.
6. Макаки резусы - перспективная модель для изучения проблем старения эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы, а также средств коррекции возрастных нарушений их функций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эпиталон и эпиталамин перспективны для коррекции возрастных нарушений функции эпифиза и островкового аппарата поджелудочной железы.
2. Установленные нормативные значения уровней мелатонина, глюкозы и инсулина в крови, а также параметры глюкозо- и инсулинотолерантного тестов у самок макак резусов рекомендуется использовать как при проведении экспериментальных работ с обезьянами, так и для выявления животных с нарушенной толерантностью к глюкозе и больных сахарным диабетом.
3. Выявленные у животных корреляции между уровнями инсулина и глюкозы в крови, с одной стороны, и массой тела и окружностью тела в абдоминальной области, с другой стороны, следует использовать ветеринарным врачам при практической работе с макаками резусами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возрастные изменения гормональной функции поджелудочной железы и регуляции уровня глюкозы в крови у обезьян / Н. Д. Гончарова, А. А. Венгерин, Т. Э. Оганян, Б. А. Лапин // Бюлл. эксп. биологии и медицины – 2004. – Т. 137, № 3. – С. 317-320
2. Возрастные изменения регуляции уровня глюкозы в крови у обезьян / А. А. Венгерин, Н. Д. Гончарова, С. А. Смелкова, Б. А. Лапин // Альманах «Геронтология и гериатрия» – 2004. – Вып. 3. – С. 66-69.
3. Пептидная коррекция возрастных нарушений гормональной функции поджелудочной железы у обезьян / Н. Д. Гончарова, А. А. Венгерин, В. Х. Хавинсон, Б. А. Лапин // Бюлл. экперим. биологии и медицины – 2004 – Т. 137, № 7. - С. 94-97.
4. Пептидная коррекция возрастных нарушений функции эпифиза у обезьян / Н. Д. Гончарова А. А. Венгерин, А. В. Шмалый, В. Х. Хавинсон // Успехи геронтологии - 2003 - Т 11, Вып. 12. – С. 121-128.
5. Функция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в процессе старения у приматов / Н. Д. Гончарова, Т. Э. Оганян, А. А. Венгерин, Б. А. Лапин // Альманах «Геронтология и гериатрия» – 2003. – Вып. 2. – С. 66-70.
6. Эндокринные дисфункции при старении / Н. Д. Гончарова, Т. Э. Оганян, А. А. Венгерин, Б. А. Лапин // Клиническая геронтология – 2003 – Т 9 - С 161-162.
7. Возрастные нарушения функции эпифиза и возможные пути их коррекции / Н. Д. Гончарова, Т. Э. Оганян, А. А. Венгерин, В. Х. Хавинсон // Материалы Всероссийской конф «Нейроэндокринология» Санкт-Петербург – 2003. - С. 61.
8. Возрастные нарушения эндокринных функций и перспективы их коррекции / Н. Д. Гончарова, Т. Э. Оганян, А. А. Венгерин, Б. А. Лапин, В. Х. Хавинсон // V Международный симпозиум «Биологические механизмы старения» Тезисы Харьков. – 2002. – С. 28.
9. Гончарова Н. Д. Нарушения эндокринных функций эпифиза и поджелудочной железы в процессе старения. Возможные пути коррекции / Н. Д. Гончарова, А. А. Венгерин, Б. А. Лапин // Третий Российский конгресс по патофизиологии. Дисрегуляторная патология органов и систем (экспериментальная и клиническая патофизиология). Тезисы докладов Москва - 2004. 9-12 ноября. – С 97
10. Гончарова Н. Д. Эндокринные функции эпифиза и поджелудочной железы при старении. Исследования на обезьянах / Н. Д. Гончарова, А. А. Венгерин, Б. А. Лапин // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова – 2004 - Т 90, № 8. - С. 86.
11. Характер эндокринных дисфункций при старении / Н. Д. Гончарова, Т. Э. Оганян, А. А. Венгерин, А. В. Шмалый // Сборник материалов научно-практической конференции «Медицина будущего» Краснодар-Сочи – 2002. - С. 88
12. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal function of hormonal functions of the pineal gland and the pancreas / N. D. Goncharova, A. A. Vengerin, V. Kh. Khavinson, B. A. Lapin // Experimental Gerontology – 2005. – Vol. 40, - P. 51-57.
13. Age disorders of the endocrine functions and perspectives of their corrections / N. D. Goncharova, B. A. Lapin, T. E. Oganian, A. A. Vengerin, V. Kh. Khavinson // Тезисы VIth European Congress of Clinical Gerontology Moscow – 2002 – Jun 18-20 Клиническая геронтология – 2002. – Т. 8, № 5 – С. 59.
14. Age-related changes of pineal function and possible ways of their overcoming / N. D. Goncharova, T. E. Oganian, A. A. Vengerin, B. A. Lapin V Kh. Khavinson // In: Works of Int. Ecology Forum "Environment and Human Health." St. Peterburg – 2003. – P. 512.
15. Aging of the endocrine system in primates / N. D. Goncharova, T. E. Oganian, A. A. Vengerin, B. A. Lapin // Международный экологический форум «Окружающая среда и здоровье человека» Санкт-Петербург. - 2003. – С. 78.



2

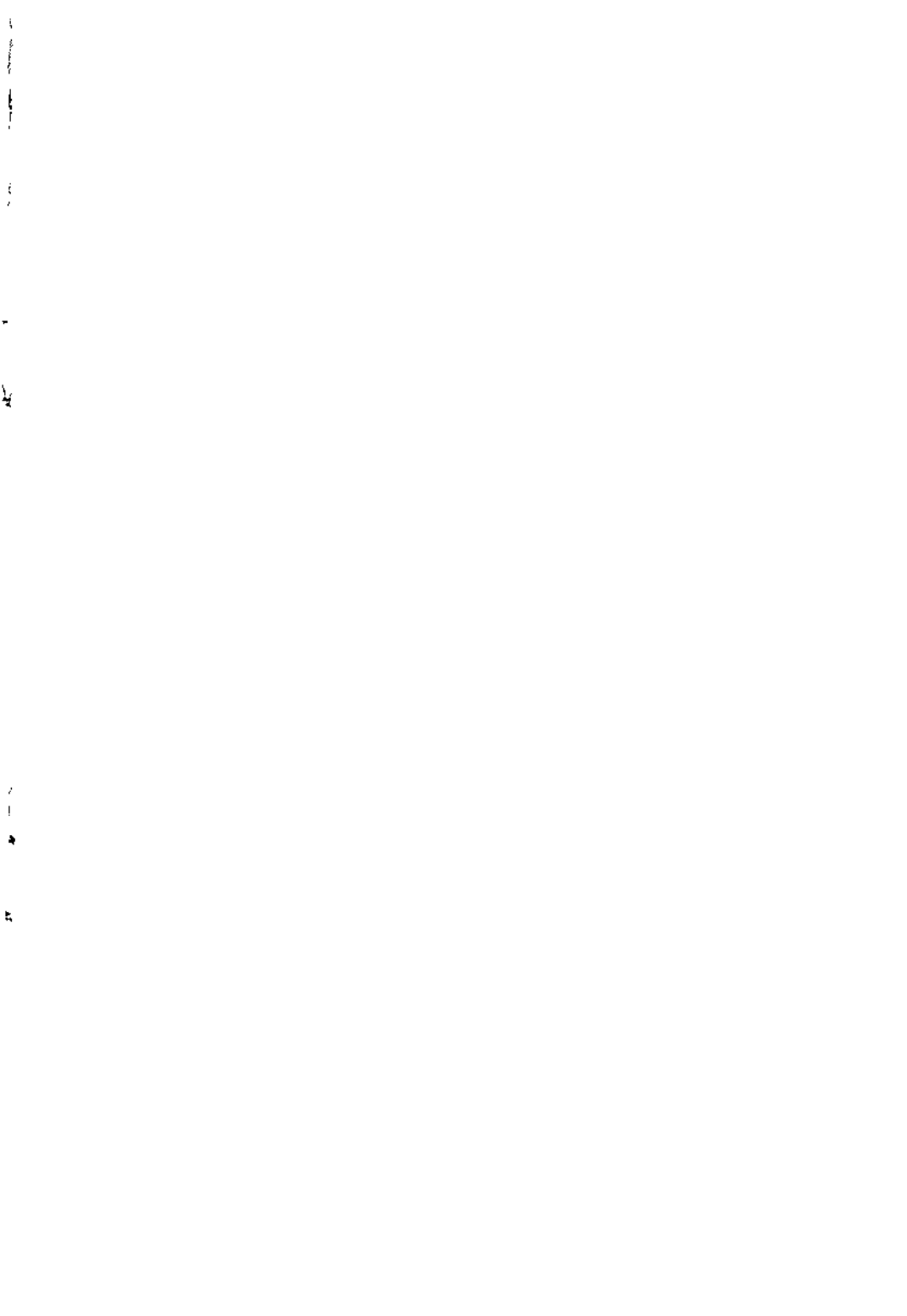
3

4

5

ВЕНГЕРИН А.А. Возрастные изменения функций эпифиза и поджелудочной железы у обезьян и их коррекция пептидными препаратами // Автореф. дис. канд. биол. наук: 14.00.53 – СПб., 2005. – 20 с.

Формат 60x84 1/8 Объем 1,0 усл. п.л.
Тираж 100 экз Заказ 03-08. Бесплатно
Подписано к печати 17 10 2005
Отпечатано с готового оригинал-макета
Издательство «Система»



№ 21157

РНБ Русский фонд

2006-4
20890