



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **27784** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61B 5/0205

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТИМУСА ТА КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ЛЮДЕЙ ЛІТНЬОГО ВІКУ

1

2

(21) u200708346

(22) 20.07.2007

(24) 12.11.2007

(72) ЛАБУНЕЦЬ ІРИНА ФЕДОРІВНА, UA,
АНТОНЮК-ЩЕГЛОВА ІВАННА АНАТОЛІЇВНА, UA,
ХОЛОДОВА ТАМАРА МИХАЙЛІВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ГЕРОНТОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ", UA

(56)

(57) Спосіб корекції циркадіанних ритмів функціонального стану тимуса та кори надниркових залоз у людей літнього віку шляхом застосування лікарських засобів, який **відрізняється** тим, що за 30 хв. до сну людина приймає мелатонін у дозі 1,5 мг щодня протягом 3 місяців.

Корисна модель належить до медицини, а саме до фізіології, кардіології і геріатрії і може знайти практичне застосування для відновлення порушень біоритмів функцій центрального органу імунної системи тимуса та кори надниркових залоз при старінні та асоційованих із віком серцево-судинних захворюваннях (ССЗ).

Циркадіанні біоритми функціонування імунної системи віддзеркалюють її адаптивні можливості. З віком біоритми цієї системи змінюються, що сприяє формуванню захворювань серцево-судинних та онкологічних.

Стан ендокринної функції тимуса в значній мірі визначає темпи вікових змін периферичної ланки імунної системи і сприяє її ефективному відновленню. В реалізації ендокринної функції тимус взаємодіє із корою надниркових залоз. Глюкокортикоїди відіграють важливу роль в адаптивних реакціях організму. Встановлено, що у молодих здорових людей впродовж доби між коливаннями рівня одного із істинних гормонів тимуса - тимічного сироваткового фактору (ТСФ) - і кортизолу складаються певні циркадіанні відносини. Віковий десинхроноз функціонування тимуса та надниркових залоз може спричинити дисфункцію імунної системи, а також змінити характер стресових реакцій організму. Не тільки зменшення амплітуди ритмів, але й їх зростання може погіршити адаптивні можливості організму і призвести до ускладнення здоров'я людей літнього віку. Це зумовлює актуальність пошуку засобів, здатних не тільки відновити порушені циркадіанні біоритми функцій тимуса та кори

надниркових залоз, але й сприяти їх довготривалому збереженню.

Відомо, що мелатоніну епіфіза належить важлива роль у формуванні циркадіанних ритмів багатьох фізіологічних процесів організму. Цей гормон впливає на ритмічність функціонування тимуса, імунної системи та кори надниркових залоз. З віком вміст мелатоніну в епіфізі та крові зменшується.

Відомий "Спосіб лікування та попередження порушень діяльності серцево-судинної системи стресового походження у людей літнього віку" [Патент України №55668А] за допомогою двохтижневого курсу мелатоніну у добовій дозі 3,0мг. Недоліком цього способу є невизначеність: циркадіанних коливань рівня кортизолу у сироватці крові людей літнього віку, характер яких віддзеркалює адаптивні можливості функціонування надниркових залоз; впливу курсового введення мелатоніну на ритмічність змін концентрації кортизолу.

Відомий "Лікарський засіб на основі мелатоніну для лікування небажаних побічних ефектів, пов'язаних із вживанням бензодіазепінових лікарських засобів" [Патент України №63878 С2]. Недоліком цього способу є невизначеність: впливу прийому фармакологічної дози 1,0г мелатоніну (впродовж 3 тижнів) на біоритми функцій тимуса та надниркових залоз у літніх людей; крім того великі дози цього гормону можуть спричинити небажаний ефект внаслідок вікових змін чутливості організму літніх людей.

За прототип прийнята стаття Лабунец І.Ф. "Влияние мелатонина на биоритмы

(13) **U**
(11) **27784**
(19) **UA**

функціонального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей" //Проблемы старения и долголетия, 2005. - Т.14, №4. - С.313-322. Спосіб полягає у прийомі мелатоніну у дозі 3,0мг, щоденно, за 30хв до сну впродовж 2 тижнів, в результаті чого у крові людей літнього віку вміст ТСФ зростає у вечірні години доби, тоді як рівень кортизолу - зменшується. Недоліком цього способу є короткий строк зберігання синхронізуючого ефекту мелатоніну на циркадіанні ритми функції тимуса та кори надниркових залоз; крім того, доза мелатоніну 3,0мг небажана для літніх людей впродовж тривалого застосування у зв'язку із віковими змінами чутливості їх організму.

В основу винаходу покладено завдання створити спосіб, який дозволяє у людей літнього віку відновлювати і довготривало підтримувати біоритми ендокринної функції тимуса в результаті збереження її циркадіанних відносин із глюкокортикоїдною функцією кори надниркових залоз. Спосіб досягається за рахунок того, що за 30хв. до сну людина приймає мелатонін у дозі 1,5мг щодня впродовж 3 місяців.

Даний спосіб застосований у 12 людей літнього віку, у яких були порушення циркадіанного ритму функціонального стану тимуса (монотонність коливань, інверсія ритму, зниження амплітуди). Група порівняння (10 людей літнього віку) отримувала мелатонін у добовій дозі 3,0мг щодня впродовж 3 місяців [Лабунець І.Ф. "Механізми впливу епіфіза на вікові зміни біоритмів ендокринної функції тимуса" //Буковинський медичний вісник. - 2006. - №4. - С.96-99]. Впродовж прийому мелатоніну (через 1 місяць) та після його завершення (через 3 місяці) в крові людей літнього віку вранці та ввечері визначали вміст ТСФ та кортизолу.

Результати впливу прийому різних доз мелатоніну на циркадіанний ритм рівня ТСФ (\log_2) у крові людей літнього віку наведені в табл. 1. Встановлено, що у літніх людей до лікування вміст тимічного гормону в крові вранці та ввечері істотно не відрізнявся. Через 1 місяць прийому мелатоніну в дозі 1,5мг з'явилась добова різниця значень показника за рахунок їх зростання ввечері, що характерно для молодих здорових людей. Через 3 місяці різниця між рівнем ТСФ вранці та ввечері зберігалась.

циркадіанний ритм титру ТСФ у людей літнього віку. Добова доза 1,5мг виявилась більш ефективною у довготривалому збереженні відновленого ритму тимічного гормону порівняно із традиційною дозою 3,0мг. Результати є підґрунтям для корекції традиційних схем призначення мелатоніну людям літнього віку.

Результати впливу прийому різних доз мелатоніну на концентрацію кортизолу (нмоль/л) у сироватці крові людей літнього віку в залежності від часу доби, наведені в табл. 2. Встановлено, що у людей літнього віку до лікування різниця між концентрацією кортизолу вранці та ввечері склала 3,4 рази, що більше, ніж у молодих людей у цей час доби (1,7 раз). Після довготривалого прийому мелатоніну в дозі 1,5мг різниця концентрації гормону вранці та ввечері зменшилась до 2 разів.

Час доби	До прийому мелатоніну	Через 3 міс після
		1,5мг (основна гр)
Ранок	290,3+24,1	439,2+47,6**
Вечір	85,9+11,4*	221,4+82,5*

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно із показником вранці;

** - $p < 0,05$ порівняно із показником до прийому мелатоніну

Тобто, перевагою довготривалого прийому мелатоніну у добовій дозі 1,5мг порівняно із дозою 3,0мг є збереження у людей літнього віку циркадіанних відносин глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз та ендокринної функції тимуса.

При черговому обстеженні людей літнього віку у разі виявлення змін циркадіанних ритмів функції тимуса та кори надниркових залоз відновити курс лікування згідно запропонованому способу.

Таким чином, використання запропонованого способу дозволяє відновити та довготривало підтримувати циркадіанні ритми функціонального стану центрального органу імунної системи тимуса і кори надниркових залоз при старінні та асоційованих із віком ССЗ.

Таблиця 1

Час доби	Основна група (1,5мг мелатоніну)			Група порівняння (3,0мг мелатоніну)		
	До прийому мелатоніну	Через 1міс прийому мелатоніну	Через 3міс прийому мелатоніну	До прийому мелатоніну	Через 1міс прийому мелатоніну	Через 3міс прийому мелатоніну
Ранок	4,70±0,60	4,96±0,37	4,90±0,22#	5,22±0,71	5,20±0,43	6,5±0,54
Вечір	4,21±0,46	6,29±0,28*,**	6,2±0,43*,**	4,33±0,35	6,5±0,43*,**	6,7±0,54**

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно із показником вранці;

** - $p < 0,05$ порівняно із показником до лікування;

- $p < 0,05$ порівняно із дозою 3,0мг

Таким чином, отримані результати свідчать про синхронізуючий вплив мелатоніну на