

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

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

**Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии РАН,
197110 Санкт-Петербург, Россия*

ГЕРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА ЭПИФИЗА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (результаты лонгитудинального наблюдения)

Обследованы 79 пациентов в возрасте (65 ± 3) лет со стабильной стенокардией и низким ночным уровнем мелатонина в плазме крови (МПК), которые получали базисную терапию и были подразделены на 2 группы: больные 1 группы ($n = 40$) получали базисную терапию, больным 2 группы ($n = 39$) кроме базисной терапии в течение 3 лет вводили пептидный препарат эпифиза (ППЭ) эпиталамин (в мышцу 10 мг один раз в 3 суток, 5 инъекций в течение каждого курса, интервал между курсами 6 мес). После курсов введения ППЭ более чем в два раза повысился ночной уровень МПК, возросла физическая работоспособность, понизился повышенный уровень холестерина ЛПНП, нормализовалась нарушенная толерантность к глюкозе. Число пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе снизилось с 56 % до 24 %. У больных, которые не получали ППЭ, не выявлено положительных изменений. Через 15 лет после базисной терапии в живых осталось 40 % (16 из 40) пациентов, а после дополнительного введения ППЭ — 66,7 % (26 из 39) больных. Длительное использование ППЭ способствовало снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: эпиталамин, геропротектор, смертность от сердечно-сосудистой патологии.

В последние годы изучается связь возрастных изменений функционирования шишковидной железы (эпифиза) с развитием старения и ассо-

циированной с возрастом патологии [1, 2, 10, 13]. Снижение мелатонин-образующей функции эпифиза является одним из характерных проявлений старения [14–18]. Результаты наших предыдущих исследований показали, что у людей и приматов ночной пик концентрации мелатонина в плазме существенно уменьшается с возрастом [3, 7]. Около 70 % пожилых людей имеют нарушенную (сниженную) продукцию эндогенного мелатонина, о чем свидетельствует его низкий ночной уровень в плазме крови или низкая ночная экскреция с мочой 6-гидроксимелатонина сульфата [6, 7]. В то же время, у 30 % пожилых людей мелатонинообразующая функция эпифиза относительно сохранена, однако все же существенно ниже по сравнению с молодыми здоровыми людьми.

Функциональные исследования показали статистически значимые различия между группами пожилых людей со сниженной и сохраненной выработкой мелатонина [7]. Так, максимальная физическая работоспособность значительно выше у лиц с сохраненной мелатонинообразующей функцией. У них также менее выражена реакция артериального давления на психоэмоциональное стрессовое воздействие. Результаты определения функционального возраста показали ускоренное старение пожилых людей с нарушенной (сниженной) выработкой мелатонина, о чем свидетельствовало превышение функционального возраста обследованных по сравнению с их календарным. В то же время, у пожилых людей с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза функциональный и календарный возраст не различались, т. е. имело место физиологическое старение организма.

Представленные данные доказывают значимость возрастного снижения функциональной активности эпифиза в развитии старения. В то же время, повышение выработки эндогенного мелатонина у лиц пожилого возраста до уровня молодых людей рассматривается как новое и перспективное направление для предупреждения ускоренного старения и ассоциированной с возрастом патологии [4, 7].

Уменьшение выработки мелатонина при старении преимущественно связано с функциональными, а не структурными изменениями эпифиза [12, 14]. Поэтому сохраняется потенциальная возможность восстановления нарушенной функции эпифиза у пожилых и старых людей. В пользу этого свидетельствуют результаты экспериментальных исследований на животных, у которых после курсового введения пептидного препарата эпифиза существенно повысился ночной уровень мелатонина в крови [8, 11]. Эпиталамин как фармакологический препарат, содержащий комплекс пептидов эпифиза, разработан профессором В. Х. Хавинсоном в Санкт-Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии [5]. Многолетние экспериментальные исследования показали, что пептиды эпифиза замедляют возрастные изменения нейроэндокринной регуляции и репродуктивной функции, восстанавливают нарушенный антиоксидантный статус, уменьшают частоту развития злокачественных опухолей и увеличивают среднюю и максимальную продолжительность жизни животных [5, 7, 9], т. е. проявляют отчетливое геропротекторное воздействие.

Однако до настоящего времени не были изучены эффекты длительного применения пептидов эпифиза у людей с ускоренным типом старения. В связи с этим нами, во-первых, оценивалось влияние курсового применения пептидного препарата эпифиза на суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови людей пожилого возраста. Во-вторых, изучены и проанализированы отдаленные результаты длительного применения пептидов эпифиза у пожилых больных с ИБС и ускоренным типом старения сердечно-сосудистой системы (ССС).

Обследуемые и методы. Протокол и программа исследования были утверждены локальным этическим комитетом Института геронтологии. Все участники исследования получили детальную информацию об исследовании и дали свое письменное согласие.

В исследовании приняли участие 79 пожилых людей в возрасте 60–69 лет. Критериями отбора были следующие: 1) наличие ишемической болезни сердца (ИБС) со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса, 2) наличие ускоренного старения ССС, 3) низкий уровень мелатонина в плазме крови (ниже 40 нг/л в 3 ч ночи).

Отобранные больные в 1992 г. были рандомизированы в две группы, которые существенно не отличались по исходным показателям (возраст, количество мужчин и женщин, функциональный возраст ССС, толерантность к физической нагрузке, тяжесть заболевания и др.) и с 1992 по 2007 г. получали однотипное базисное лечение по поводу основного заболевания (ИБС): ацетилсалициловую кислоту (100–125 мг/сут, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, малые дозы бета-адреноблокаторов и статинов, при необходимости — нитраты. В отличие от больных 1 группы (40 чел.) на фоне этой базисной терапии больные 2 группы (39 чел.) в течение 3 лет (с 1992 по 1996 гг.) получали по 6 курсов эпиталамина. Пептидный препарат вводили по следующей схеме: 10 мг в 2 мл физиологического раствора внутримышечно, 1 раз в 3 суток, 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 [2, 4]. Курсовая доза эпиталамина составила 50 мг, а общая доза — 300 мг.

Эффективность лечения в обеих группах оценивали по изменению значений таких показателей, как функциональный возраст ССС, степень постарения ССС, мощность пороговой физической нагрузки, уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), концентрация глюкозы натощак и через 2 ч стандартного глюкозотолерантного теста, концентрация мелатонина в плазме крови. Кроме того, в период с 1992 по 2007 г. регистрировали даты смертельных исходов и устанавливали их причины.

Концентрацию мелатонина в плазме крови определяли радиоиммунным методом (компания *DPC*, США) в разное время суток (9 ч утра, 3 ч дня, 9 ч вечера и 3 ч ночи). Мощность пороговой физической нагрузки (в Вт) определяли методом велоэргометрии с использованием

общепринятых диагностических критериев [4]. Функциональный возраст ССС рассчитывали по предложенной нами методике, согласно которой определяются показатели мощности пороговой нагрузки и гемодинамики на высоте нагрузки [4]. Вычисляли также показатель степени постарения ССС — разницу между функциональным и календарным возрастом.

Пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) с 75 г глюкозы проводили по стандартной методике в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли натощак и через 2 ч ГТТ глюкозооксидазным метом. Концентрацию в сыворотке крови ОХ и ХС ЛПНП определяли общепринятыми биохимическими методами.

Полученные данные обработаны параметрическим методом с использованием критерия *t* для оценки достоверности различий между группами и достоверности изменений значений 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 и их обсуждение. В исходном состоянии больные обеих групп имели низкие уровни мелатонина в плазме крови (табл. 1), что свидетельствует о нарушении мелатонинобразующей функции эпифиза. Курсовое применение пептидов эпифиза привело к статистически значимому двукратному повышению ночного уровня мелатонина в плазме и нормализации суточного ритма мелатонина. Эти благоприятные изменения произошли после 1-го курса и сохранились в период длительного применения эпиталамина. В то же время, не отмечено существенных изменений концентрации мелатонина в плазме крови у больных 1 группы (базисная терапия), которые не получали эпиталамин (см. табл. 1).

Таблица 1

Концентрация мелатонина в плазме крови у пожилых больных ИБС с ускоренным старением ССС до и после лечения эпиталамином, нг/л ($M \pm m$)

Группа больных	Время суток	До лечения	Сдвиг после лечения
Базисная терапия	9 ⁰⁰	4,3 ± 0,9	0,9 ± 0,7
	15 ⁰⁰	3,8 ± 0,7	0,8 ± 0,6
	21 ⁰⁰	14,6 ± 3,8	1,2 ± 2,1
	3 ⁰⁰	24,8 ± 4,9	1,4 ± 1,9
	9 ⁰⁰	4,9 ± 0,8	0,7 ± 0,6
Базисная терапия и эпиталамин	9 ⁰⁰	4,6 ± 0,9	4,9 ± 2,3*
	15 ⁰⁰	4,5 ± 1,0	2,3 ± 1,5
	21 ⁰⁰	16,2 ± 4,3	2,1 ± 1,9
	3 ⁰⁰	25,5 ± 5,2	32,9 ± 9,3*#
	9 ⁰⁰	5,6 ± 1,1	4,0 ± 1,9*

Примечания: * — достоверность сдвига под влиянием лечения — $<0,05$; # — $P < 0,05$ по сравнению с базисной терапией.

Как отмечалось выше, до применения эпиталамина функциональный возраст ССС пожилых больных ИБС значительно превышал календарный возраст (на 10 лет и более), что свидетельствует об ускоренном старении ССС. Через 3 года функциональный возраст ССС в группе людей, получавших эпиталамин, существенно не отличался от исходного (табл. 2), и поэтому степень постарения ССС (разница между функциональным и календарным возрастом) уменьшилась на $(3,6 \pm 1,7)$ года ($P < 0,05$). В то же время, функциональный возраст 1 группы больных, не получавших эпиталамин, в течение 3 лет увеличился, а степень постарения ССС за этот период возросла на $(4,5 \pm 2,2)$ года ($P < 0,05$), что свидетельствует об ускорении процесса старения ССС.

Функциональный возраст ССС у больных обеих групп определяли повторно через 10 лет. Оказалось, что в 2005 г. степень постарения ССС у больных, которые в 1992–1995 гг. получали эпиталамин, была достоверно ниже, чем у больных, которые не получали ранее пептидный препарат (см. табл. 2). Эти результаты, несомненно, свидетельствуют о геропротекторном действии пептидного препарата эпифиза у людей с ускоренным старением ССС.

Таблица 2

Функциональный возраст и степень постарения ССС у пожилых больных ИБС в процессе 3-летнего применения эпиталамина и последующего длительного наблюдения, лет ($M \pm m$)

Показатель	Год обследования	Базисная терапия	Базисная терапия + эпиталамин
Календарный возраст (КВ)	1992	$65,1 \pm 1,1$	$64,5 \pm 0,9$
	1995	$68,3 \pm 1,0$	$67,6 \pm 1,0$
	2005	$77,8 \pm 1,1$	$77,4 \pm 1,2$
Функциональный возраст (ФВ) ССС	1992	$86,2 \pm 1,8$	$89,1 \pm 1,7$
	1995	$93,9 \pm 1,9^*$	$88,7 \pm 1,8^a$
	2005	$102,2 \pm 2,1^{*#}$	$96,2 \pm 2,0^{*#a}$
Степень постарения ССС (ФВ – КВ)	1992	$21,1 \pm 1,5$	$24,6 \pm 1,3^a$
	1995	$25,6 \pm 1,9^*$	$21,0 \pm 1,7^{*a}$
	2005	$24,4 \pm 1,7^*$	$19,8 \pm 1,9^{*a}$

Примечания: * — $P < 0,05$ по сравнению с 1992 г. данной группы, # — $P < 0,05$ по сравнению с 1995 г. данной группы, ^a — $P < 0,05$ по сравнению с базисной терапией соответствующего года.

Необходимо отметить также благоприятные изменения физической работоспособности в процессе курсового и длительного применения эпиталамина (рис. 1). Так, после 1-го курсового введения эпиталамина мощностью пороговой нагрузки увеличилась в среднем на 21 % и эффект наблюдался почти у 60 % пациентов. В то же время, в группе больных, которые не получали эпиталамин, физическая работоспособность возросла лишь у 7 % обследованных. В период 3-летнего применения эпиталамина физическая работоспособность сохранялась на более высоком уровне, тогда как в контрольной группе она существенно уменьшилась.

Одним из объяснений достигнутого клинического эффекта может быть влияние пептидного препарата эпифиза на липидный и углеводный

обмен. Если до начала исследования у 56 % пожилых больных было выявлено нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме через 2 ч стандартного глюкозотолерантного теста — от 7,8 до 11,1 ммоль/л), то через 3 года применения эпیتالамина такое нарушение сохранялось только у 24 % пациентов ($P < 0,05$). В контрольной группе частота нарушенной толерантности к глюкозе не изменилась (48 и 42 % случаев, соответственно).

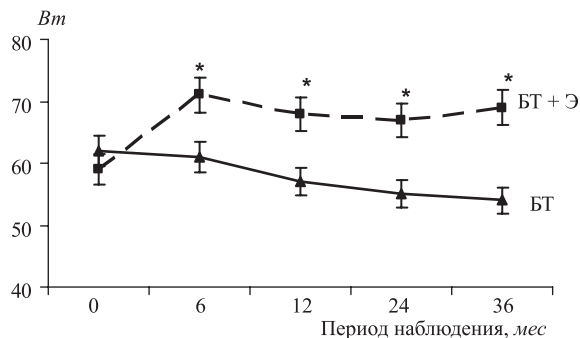


Рис. 1. Изменения физической работоспособности пожилых больных ИБС с ускоренным старением ССС при базисной терапии (БТ) и при добавлении эпیتالамина (БТ + Э); * — $P < 0,05$ по сравнению с БТ.

Наряду с нормализацией толерантности к глюкозе при длительном применении эпیتالамина произошли благоприятные изменения и в липидном спектре сыворотки крови — постепенно снижался уровень ОХ и ХС ЛПНП (рис. 2).

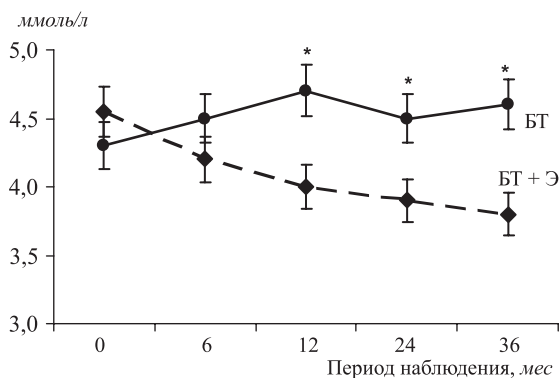


Рис. 2. Изменения концентрации в сыворотке крови ХС ЛПНП у пожилых больных ИБС с ускоренным старением ССС при базисной терапии (БТ) и при добавлении эпیتالамина (БТ + Э); * — $P < 0,05$ по сравнению с БТ.

Эти изменения наблюдались уже после 1-го курса и усиливались в дальнейшем, достигая максимальной выраженности эффекта через 1-

2 года после начала применения эпиталамина. У больных 1 группы, которые не получали пептидный препарат эпифиза, концентрация в сыворотке ОХ и ХС ЛПНП за 3-летний период существенно увеличилась.

После окончания 3-летнего применения пептидного препарата с 1995 по 2007 г. проводилось длительное наблюдение за группами больных, которые в этот период продолжали получать препараты базисной терапии. В 2007 году были живы 16 из 40 (40 %) больных 1 группы и 26 из 39 (66,7 %) больных, которые ранее получали эпиталамин. Построение таблиц жизни и кривых выживания *Kaplan — Meier* (рис. 3) позволило установить статистически значимое снижение риска смертельного исхода в группе больных, получавших пептидный геропротектор, по сравнению с группой базисной терапии.

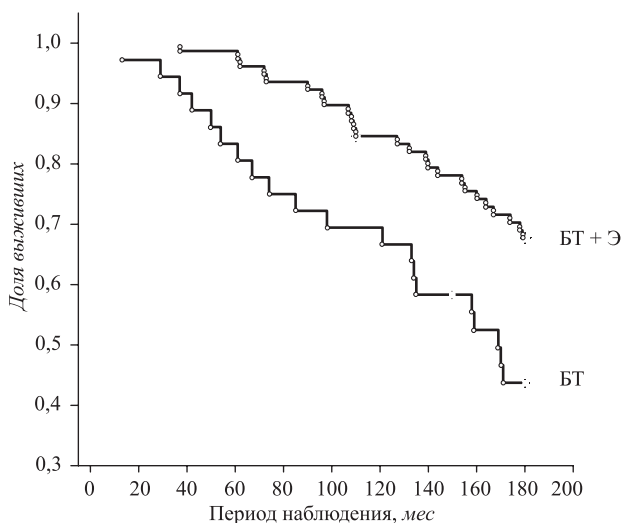


Рис. 3. Кумулятивные кривые выживания пожилых больных ИБС с ускоренным старением ССС, получавших базисную терапию (БТ) и с добавлением эпиталамина (БТ + Э).

Среди умерших в группе больных, получавших эпиталамин, инфаркт миокарда и инсульт были причиной смерти 6 из 13 чел (46,2 %), в то время как в контрольной группе — 20 из 24 чел (83,3 %). Следовательно, длительное введение пептидного препарата существенно уменьшило количество смертей, связанных с сердечно-сосудистой патологией. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии эпиталамина на отдаленный прогноз у пожилых больных ИБС с ускоренным старением ССС.

Выводы

1. Пептидный препарат эпифиза эпиталамин при курсовом введении и длительном применении восстанавливает суточный ритм выра-

ботки эндогенного мелатонина у пожилых больных ИБС с нарушенной мелатонинообразующей функцией эпифиза.

2. Длительное применение пептидного препарата эпифиза замедляет ускоренное старение ССС у пожилых больных ИБС.

3. Курсовое и длительное (в течение 3-х лет) применение пептидов эпифиза уменьшает возраст-зависимое снижение физической работоспособности и оказывает нормализующее влияние на углеводный и липидный обмен.

4. Существенное уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности в группе больных, получавших эпителин, свидетельствует о геропротекторном эффекте пептидов эпифиза у больных пожилого возраста.

5. Пептидный препарат эпифиза эпителин целесообразно вводить в комплексную терапию больных ИБС для повышения эффективности лечения и улучшения отдаленного прогноза.

Список использованной литературы

1. *Анисимов В. Н.* Мелатонин и его место в современной медицине // Рус. мед. журн. — 2006. — **14**, № 4. — С. 269–273.
2. *Коркушко О. В., Бондаренко Л. А., Шатило В. Б.* и др. Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия (экспериментальное исследование) // Журн. АМН України. — 2008. — **14**, № 2. — С. 373–382.
3. *Коркушко О. В., Гончарова Н. Д., Хавинсон В. Х.* и др. Коррекция нарушений суточного ритма мелатонинообразующей функции эпифиза у старых обезьян и людей пожилого возраста // Журн. АМН України. — 2007. — **13**, № 2. — С. 275–290.
4. *Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б.* Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. — СПб.: Наука, 2002. — 202 с.
5. *Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.* Пептидные биорегуляторы и старение. — СПб.: Наука, 2003. — 223 с.
6. *Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А., Бондаренко Е. В.* Эффективность лечения мелатонином нарушений сна у пожилых людей и перспективы его применения в гериатрической практике // Пробл. старения и долголетия. — 2007. — **16**, № 1. — С. 86–94.
7. *Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А., Бондаренко Е. В., Турта М. И.* Передумови застосування мелатоніну у пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 4. — С. 18–25.
8. *Anisimov V. N., Bondarenko L. A., Khavinson V. Kh.* Effect of pineal peptide preparation (epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1992. — **673**. — P. 53–57.
9. *Anisimov V. N., Mylnikov S. V., Khavinson V. Kh.* Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice, and rats // Mech. Ageing Dev. — 1998. — **103**, № 2. — P. 123–132.
10. *Girotti L., Lago M., Ianovsky O.* Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease // J. Pineal Res. — 2000. — **29**, № 3. — P. 138–142.
11. *Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. Kh., Lapin B. A.* Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Exp. Gerontol. — 2005. — **40**, № 1–2. — P. 51–57.

12. *Greenberg L. H., Weiss B.* Beta-adrenergic receptors in aged rat brain: reduced number and capacity of pineal to develop supersensitivity // *Science*. — 1978. — **201**. — P. 61–63.
13. *Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N.* Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients // *Blood Press*. — 2003. — **12**, № 1. — P. 19–24.
14. *Karasek M.* Melatonin, human aging, and age-related diseases // *Exp. Gerontol*. — 2004. — **39**, № 11–12. — P. 1723–1729.
15. *Magri F., Sarra S., Cinchetti W.* Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians // *Pineal Res*. — 2004. — **36**, № 4. — P. 256–261.
16. *Skene D. J., Swaab D. F.* Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease // *Exp. Gerontol*. — 2003. — **38**, № 1–2. — P. 199–206.
17. *Touitou Y.* Human aging and melatonin. Clinical relevance // *Exp. Gerontol*. — 2001. — **36**, № 7. — P. 1083–1100.
18. *Zhou J. N., Liu R. Y., Van Heerikhuizen J.* Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age // *J. Pineal Res*. — 2003. — **34**, № 1. — P. 11–16.

**ГЕРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТУ
ЕПІФІЗА У ЛІТНІХ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ
ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ
(результати лонгітудинального спостереження)**

**О. В. Коркушко, В. Х. Хавінсон*, В. Б. Шатило,
І. А. Антонюк-Щеглова**

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ
*Санкт-Петербурзький інститут біорегуляції і геронтології
РАМН, 197110 Санкт-Петербург, Росія

Обстежено 79 пацієнтів віком (65 ± 3) років зі стабільною стенокардією та низьким нічним рівнем мелатоніну в плазмі крові (МПК), які отримували базисну терапію і були розподілені на 2 групи: хворі 1 групи ($n = 40$) отримували базисну терапію, хворі 2 групи ($n = 39$) крім базисної терапії протягом 3 років вводили пептидний препарат епіфіза (ППЕ) епіталамін (внутрішньом'язово 10 мг один раз на 3 доби, 5 ін'єкцій протягом кожного курсу, інтервал між курсами 6 міс). Після курсів введення ППЕ більше ніж в 2 рази підвищився нічний рівень МПК, зросла фізична працездатність, знизився підвищений сироватковий рівень холестерину ЛПНГ і нормалізувалась порушена толерантність до глюкози. Число хворих із порушеною толерантністю до глюкози зменшилось від 56 % до 24 %. У групі хворих, які не отримували епіталамін, позитивних змін не виявлено. Через 15 років після базисної терапії були живі 40 % (16 з 40) хворих, а після додаткового введення ППЕ — 66,7 % (26 з 39) пацієнтів. Тривале застосування ППЕ сприяло зниженню смертності від серцево-судинних захворювань.

**GEROPROTECTING EFFECT OF PINEAL GLAND PEPTIDE
PREPARATION IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC
ISCHEMIC HEART DISEASE
(results of longitudinal observation)**

**O. V. Korkushko, V. Kh. Khavinson*, V. B. Shatylo,
I. A. Antoniuk-Scheglova**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS of Ukraine", 04114 Kyiv

*St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,
Russian AMS, 197110 St. Petersburg

Seventy nine patients aged (65 ± 3) with stable angina, having low nocturnal plasma melatonin level (PML) received basic therapy and were divided in 2 groups: group 1 ($n = 40$) received basic therapy, group 2 ($n = 39$) — in addition to basic therapy patients received pineal gland peptide (PGP) "Epithalamin" for 3 years (i/m., 10 mg once in 3 days, 5 injections during each course, with 6-month intervals between courses.) The 1st group patients ($n = 40$). The 2nd group patients ($n = 39$) in addition to basic therapy received pineal gland peptide (PGP) "Epithalamin" for 3 years (i.m. 10 mg once in 3 days, 5 injections during each course, with intervals between courses 6 months). After completion of PGP treatment the nocturnal PML increased two-fold, the physical working capacity increased, the increased LDL cholesterol level decreased, the disturbed glucose tolerance returned to normal. The number of patients with disturbed glucose tolerance decreased from 56 % to 24 %. Patients, who did not receive PGP showed no improvements. After 15 years on a basic therapy only 16 out of 40 of patients from group 1 (40 %) survived compared to 26 out of 39 of patients (66.7 %) from group 2. Prolonged use of PGP has reduced cardiovascular mortality.