

Оглавление

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Краткая характеристика серотонина и его рецепторов и теоретическое обоснование поиска проявлений серотониновой недостаточности в организме человека и животных	8
1.1. Краткая характеристика серотонина и его рецепторов	8
1.2. Теоретическое обоснование поиска проявлений серотониновой недостаточности в организме человека и животных	10
1.3. Серотониновые циклы	11
1.4. Перечень патологических процессов (нарушений звеньев серотониновых циклов), которые могут приводить к появлению в организме животных и человека серотониновой недостаточности ..	14
Глава 2. Генез и диагностика синдрома серотониновой недостаточности у животных и человека	18
2.1. Генез синдрома серотониновой недостаточности	18
2.1.1. Моделирование относительной серотониновой недостаточности на гладкой мускулатуре животных	18
2.1.2. Моделирование дисфункции гладкой мускулатуры на изолированных отрезках кишок кролика	18
2.1.3. Влияние свободного гемоглобина и свободного миоглобина на выход серотонина из тромбоцитов и на их разрушение (моделирование абсолютной серотониновой недостаточности вне ЦНС)	26
2.1.4. Моделирование относительной серотониновой недостаточности в ЦНС (подавление электрической активности головного мозга антагонистом серотонина нембуталом и восстановление её серотонином)	29
2.2. Диагностика серотониновой недостаточности	32
Глава 3. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности вне ЦНС	34
3.1. Применение серотонина адипината для профилактики и лечения серотониновой недостаточности у больных с функциональной кишечной непроходимостью и сосудистой недостаточностью	34
3.2. Механизм эндогенной вазомоторики микроциркуляторного русла, или роль серотонина и его рецепторов в функционировании гладкой мускулатуры в норме	37

Глава 4. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови как проявление серотониновой недостаточности вне ЦНС	43
Глава 5. Клинические проявления синдрома серотониновой недостаточности	49
5.1. Нарушение сознания, функциональная кишечная непроходимость и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), возникающие при отравлении психофармакологическими веществами, как проявление синдрома серотониновой недостаточности всего организма	49
5.2. Уникальное наблюдение устранения серотониновой недостаточности серотонина адипинатом у больного, перенесшего длительную (45-минутную) сердечно-легочную реанимацию	52
Глава 6. Уточнение классификации гипоксических состояний на основе клинических проявлений синдрома серотониновой недостаточности	55
Глава 7. Роль серотониновой недостаточности в развитии диабетической и возрастной ангиопатии, ишемической болезни сердца, локальных нарушений микроциркуляции в области ран	60
7.1. Роль серотониновой недостаточности в развитии диабетической и возрастной ангиопатии	60
7.2. Применение серотонина адипината при ишемической болезни сердца ¹	66
7.3. Применение серотонина адипината при комплексном лечении ран	68
Глава 8. Современная концепция стресса и адаптации с учетом новых данных о генезе тканевой гипоксии	70
Глава 9. Современная теория старения с учетом новых данных о роли серотонина в организме человека и животных	81
Литература	89

¹ Раздел 7.2 написан совместно А.П. Симоненковым, В.М. Клюжевым, О.Ю. Врублевским

ГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА СЕРТОНИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

2.1. Генез синдрома серотониновой недостаточности

2.1.1. Моделирование относительной серотониновой недостаточности на гладкой мускулатуре животных

Гомеостаз организма в целом и отдельных его клеток поддерживается благодаря преобразованию биохимической энергии в электрическую и механическую. Так, А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев в монографии «Микроциркуляция» (1984) пишут: «В первую очередь необходимо выяснить, что понимается под термином «сокращение». Его смысл совершенно ясен, когда речь идет о функции специализированных (мышечных) элементов. Достижения молекулярной биологии и биофизики показали, что **причина и суть сокращения — это трансформация энергии химических связей в энергию механического движения**». Р. Шмидт, Г. Тевс в многократно переизданной классической монографии «Физиология человека» (1996) в главе, посвященной физиологии мышц, пишут: «Мышцы — это «машины», преобразующие химическую энергию непосредственно в механическую (работу) и теплоту».

Для моделирования относительной серотониновой недостаточности были проведены эксперименты на отрезках кишок кролика, сохранявших спонтанные сокращения (перистальтику), и на изолированных отрезках кишок морских свинок, не сокращавшихся спонтанно. Исследования были проведены в Центре химии лекарственных веществ Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. С. Орджоникидзе в лаборатории фармакологии, которую в то время возглавлял академик РАМН М.Д. Машковский. Исследования проводили по стандартной методике изучения лекарственных веществ на изолированных органах [Блаттнер Р. и др., 1983].

2.1.2. Моделирование дисфункции гладкой мускулатуры на изолированных отрезках кишок кролика

2.1.2.1. Моделирование относительной серотониновой недостаточности на гладкой мускулатуре изолированного отрезка подвздошной кишки кролика, в которой сохранялась спонтанная сократительная активность (перистальтика)

Опыты проводили на серо-коричневых кроликах-самцах (т.е. на заведомо не беременных животных) весом 1,5–2,0 кг. Животных забивали перерезанием сонной артерии, обескровливали. Для опытов брали отрезок подвздошной

или 12-перстной кишки длиной 4,0 см. После отмывания кишки отрезок длиной 1–1,5 см помещали в ванночку для изолированных органов с питательным раствором (раствор Тироде для работы с органами кроликов). Раствор непрерывно аэрировали смесью 95% кислорода и 5% углекислого газа с постоянной температурой в ванночке 37°C. В отрезке кишки кролика сохранялась спонтанная сократительная активность (перистальтика). Отрезок кишки кролика в данных условиях сокращался 5–9 раз в минуту (т.е. с частотой около 0,1 Гц). В питательный раствор с отрезком кишки кролика добавляли антагонисты серотонина (гентамицин и т.п.) в различных концентрациях.

В качестве агониста добавляли раствор серотонина адипината (лекарственная форма серотонина), который вводили через 5 минут после введения антагониста; перерыв между опытами составлял 10 минут, отмыв отрезка кишки проводили по стандартной методике (рис. 2.1). Учитывая, что у больных введение канамицина угнетало перистальтику кишечника, первые исследования на изолированном отрезке кишки кролика были проведены с гентамицином (антибиотиком из той же группы).

В клинической практике часто используют комбинации препаратов; поэтому была исследована смесь растворов новокаина и папаверина (рис. 2.2).

При лечении больных лекарственные препараты используют в различных дозировках, в зависимости от тяжести состояния, возраста, пола, веса больного. Поэтому решено было изучить влияние различных концентраций серотонина и его антагониста (димедрола) на функцию гладкой мускулатуры (рис. 2.3).

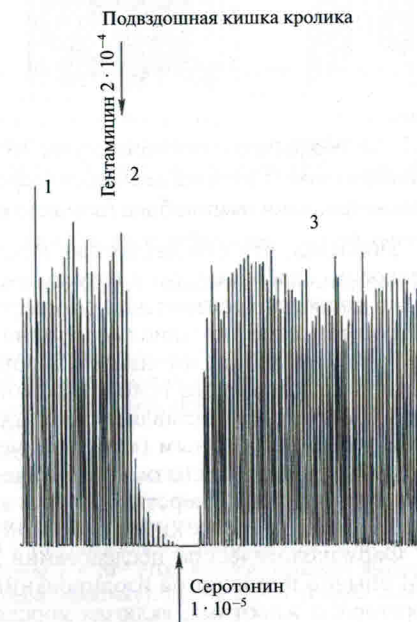


Рис. 2.1. Угнетение автоматизма и сократительной активности (перистальтики) гладкой мускулатуры гентамицином и ее восстановление серотонином.

1. Спонтанные сокращения гладкой мускулатуры (перистальтика) изолированного отрезка кишки кролика в питательном растворе в исходном состоянии (в норме).

2. В миоцитах гладкой мускулатуры (ГМ) гентамицин нарушает оптимальный процесс преобразования биохимической энергии в электрическую и механическую (биохимическая стадия), что приводит к угнетению автоматизма и сократительной активности ГМ (фармакологическая стадия). Угнетение перистальтики ГМ ведет к ее патологическому расслаблению, т.е. параличу — основному признаку функциональной кишечной непроходимости и сосудистой недостаточности (клиническая стадия).

3. Введение серотонина восстанавливает оптимальное преобразование энергии и нарушенную функцию ГМ

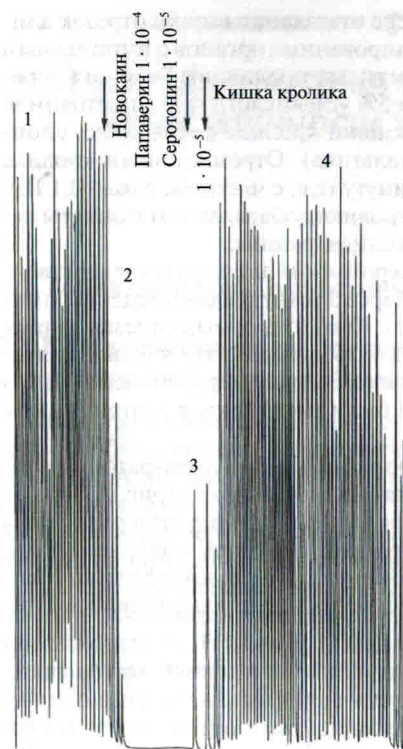


Рис. 2.2. Угнетение автоматизма и сократительной активности (перистальтики) гладких мышц новокаином и папаверином и их восстановление серотонином.

1. Спонтанные сокращения ГМ (перистальтика) изолированного отрезка подвздошной кишки кролика в питательном растворе (автоматизм и сократительная активность ГМ) исходно (в норме).
2. Нарушение автоматизма и сократительной активности ГМ (перистальтики) раствором новокаина + папаверина.
3. Частичное восстановление автоматизма и сократительной активности ГМ после введения первой дозы серотонина.
4. Восстановление (нормализация) автоматизма и сократительной активности ГМ после повторного введения серотонина (дозозависимый эффект).

2.1.2.2. Моделирование патологических сокращений гладкой мускулатуры изолированного отрезка двенадцатиперстной кишки кролика возрастающими концентрациями гемоглобина (агониста серотонина)

Учитывая, что при различных заболеваниях возникает не только патологическое расслабление, но и патологическое сокращение (спазм) ГМ, было решено провести исследования с веществами, способными вызывать спазм. При остром гемолизе, независимо от причин его развития, у различных животных и у человека возникает спазм микроциркуляторного русла, степень которого зависит от количества гемолизированных эритроцитов. До 90% сухого вещества эритроцитов составляет гемоглобин, поэтому мы провели серию экспериментов со свободным (кристаллическим) гемоглобином — как веществом, способным вызвать спазм ГМ. В качестве модели использовали ГМ изолированного отрезка 12-перстной кишки кролика (рис. 2.4) и ГМ изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки.

Фармакологические исследования действия лекарственных препаратов на ГМ обычно проводят на изолированных отрезках кишок различных видов лабораторных животных, включая морских свинок. Дальнейшие исследования по

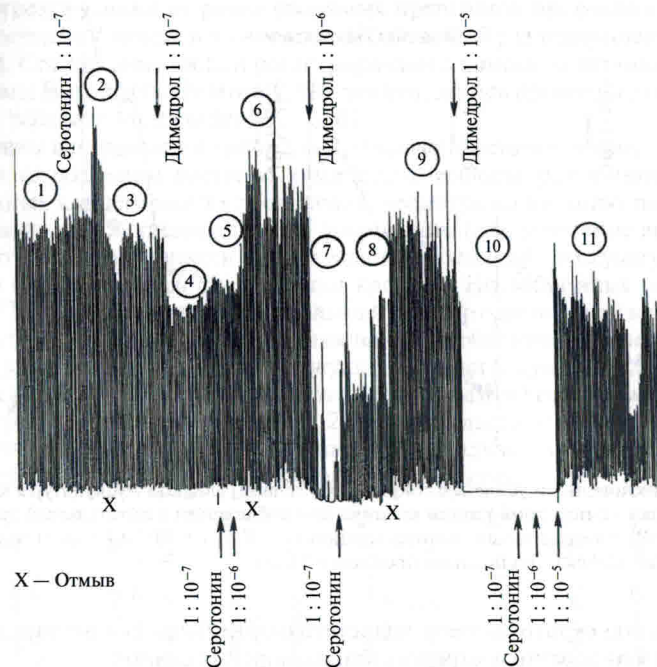


Рис. 2.3. Действие серотонина и димедрола в различных комбинациях на автоматизм и сократительную активность (перистальтику) гладких мышц.

1. Автоматизм и сократительная активность ГМ (спонтанные сокращения, перистальтика) изолированного отрезка подвздошной кишки кролика в питательном растворе.
2. Усиление амплитуды спонтанных сокращений ГМ после добавления в питательный раствор серотонина в дозе 1×10^{-7} г/мл.
3. Спонтанные сокращения ГМ после отмыва.
4. Угнетение амплитуды спонтанных сокращений ГМ после добавления в питательный раствор димедрола в дозе 1×10^{-7} г/мл.
5. Усиление амплитуды спонтанных сокращений ГМ после добавления в питательный раствор серотонина адипината (СА) в возрастающей дозировке 1×10^{-7} и 1×10^{-6} г/мл.
6. Спонтанные сокращения ГМ после отмыва.
7. Угнетение амплитуды и автоматизма спонтанных сокращений ГМ до появления единичных сокращений после добавления в питательный раствор димедрола в дозе 1×10^{-6} г/мл.
8. Частичное восстановление амплитуды спонтанных сокращений ГМ после добавления в питательный раствор СА в дозе 1×10^{-7} г/мл.
9. Спонтанные сокращения ГМ после отмыва.
10. Угнетение амплитуды и автоматизма спонтанных сокращений (перистальтики) ГМ до полного прекращения автоматизма и сократительной способности ГМ (прямая линия). Концентрация димедрола (1×10^{-5} г/мл) в 100 раз превышает первоначальную.
11. Действия серотонина в дозах 1×10^{-7} и 1×10^{-6} г/мл для восстановления перистальтики недостаточно. Добавление серотонина в дозе 1×10^{-5} г/мл восстанавливает амплитуду и автоматизм спонтанных сокращений (перистальтику), причем этот эффект дозозависимый.



Рис. 2.4. Возникновение и усиление сокращений (спазм) гладкой мускулатуры изолированного отрезка 12-перстной кишки кролика при добавлении в питательный раствор гемоглобина (HV) в возрастающих концентрациях (1×10^{-8} , 1×10^{-7} и 1×10^{-6} г/мл); выявлен дозозависимый эффект. Экспозиция препарата 5 мин

моделированию серотониновой недостаточности были спланированы и проведены на изолированных отрезках кишок морских свинок.

2.1.2.3. Моделирование относительной серотониновой недостаточности на лишенной спонтанных сокращений гладкой мускулатуре изолированного отрезка подвздошной кишки морской свинки

Опыты проводили на морских свинках-самцах весом 200–250 г. Животных забивали и обескровливали, перерезая сонную артерию. Брюшную полость вскрывали от лонного сочленения до грудины. Для опыта брали отрезок подвздошной кишки длиной 4,0 см. Отрезок кишки промывали, отрезали участок кишки длиной 2–2,5 см и помещали в ванночку емкостью 20,0 мл для изолированных органов с питательным раствором (раствор Тироде для работы с органами морских свинок). Раствор непрерывно аэрировали смесью 95% кислорода и 5% углекислого газа с постоянной температурой в ванночке 37°C . Отрезок кишки растягивали на половину исходной длины (длины покоя), т.е. отрезок длиной 2 см растягивали до 3 см. В этом случае при возникновении сокращения его амплитуда достигает максимума.

Испытываемые препараты (промедол, папаверин, свободный гемоглобин и т.п.) вводили в ванночку по 0,5 мл раствора однократно за 3 минуты до введения серотонина адипината. В ванночку с изолированным отрезком не имеющей собственных сокращений кишки морской свинки в качестве агониста (вещества, вызывающего сокращение отрезка) добавляли раствор серотонина адипината. Перерыв между опытами составлял 10 минут, отмыв изолиро-

ванного отрезка кишки от ранее вводимых препаратов проводили раствором Тироде в течение 7 минут в количестве 100,0 мл (в 5 раз превышавшем объем ванночки). Сокращение кишки регистрировали с помощью датчиков и усилителей фирмы Hugo Sachs Elektronik, HF modem, запись проводили на самописце фирмы Watanabe Multicorder MC-6602.

Результаты исследований (рис. 2.1–2.3) свидетельствуют о том, что при появлении в питательном растворе химических веществ различного строения и в различных концентрациях происходит, несмотря на аэрацию питательного раствора смесью 95% кислорода и 5% углекислого газа, угнетение автоматизма и сократительной активности (перистальтики) гладкой мускулатуры изолированного отрезка подвздошной кишки кролика. Нормализация нарушенной функции ГМ при добавлении в питательный раствор серотонина свидетельствует о том, что он восстанавливает оптимальное преобразование биохимической энергии в электрическую и механическую, что регистрируется как усиление автоматизма и сократительной активности (перистальтики) гладкой мускулатуры.

Результаты исследований (рис. 2.5, 2.6) свидетельствуют о том, что и в этих опытах антагонисты серотонина нарушают оптимальное преобразование биохимической энергии в электрическую и механическую.

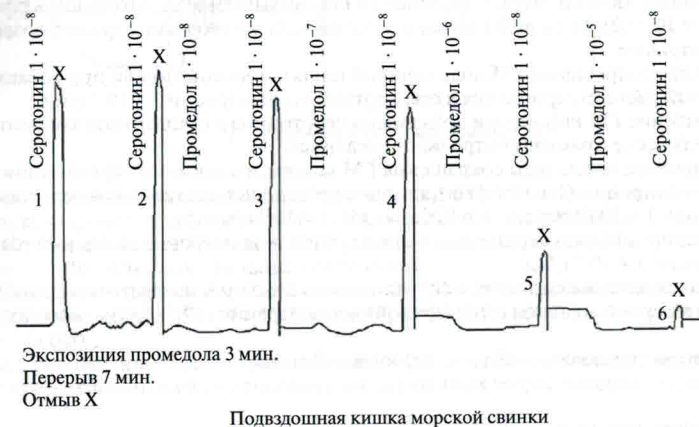


Рис. 2.5. Уменьшение амплитуды сокращений ГМ, вызываемых серотонином в стандартной дозе (1×10^{-8} г/мл), при добавлении в питательный раствор промедола в возрастающей концентрации.

1. Исходное сокращение ГМ подвздошной кишки морской свинки при добавлении серотонина в стандартной концентрации 1×10^{-8} г/мл.
 2. Сокращение ГМ кишки при добавлении серотонина в стандартной концентрации (1×10^{-8} г/мл) после отмыва (контрольное введение).
 - 3–5. Уменьшение амплитуды сокращения ГМ кишки под действием серотонина в стандартной концентрации, вызываемое добавлением в питательный раствор промедола в нарастающей концентрации: 1×10^{-8} г/мл (3), 1×10^{-7} г/мл (4), 1×10^{-6} г/мл (5).
 6. Отсутствие эффекта от введения серотонина в стандартной дозе на фоне добавления промедола в концентрации 1×10^{-3} г/мл.
- Экспозиция промедола — 3 мин, перерыв — 7 мин.

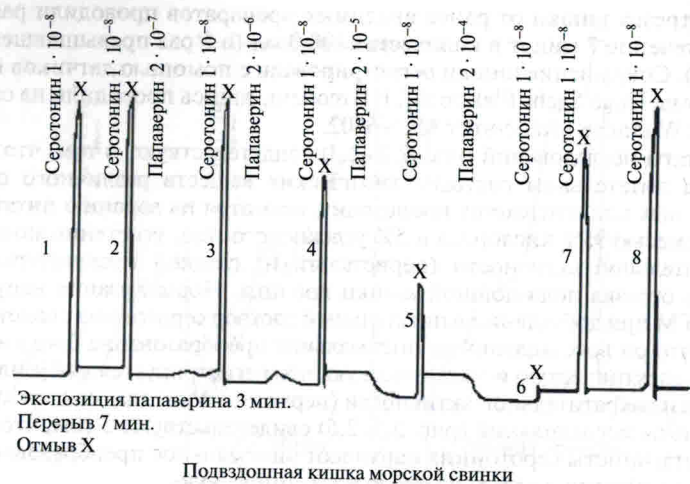


Рис. 2.6. Уменьшение амплитуды сокращений ГМ, вызываемое серотонином в стандартной дозе (1×10^{-8} г/мл) при добавлении в питательный раствор папаверина в возрастающей концентрации.

1. Исходное сокращение ГМ подвздошной кишки морской свинки при добавлении в питательный раствор серотонина в стандартной концентрации 1×10^{-8} г/мл.
2. Сокращение ГМ кишки при добавлении серотонина в стандартной концентрации (1×10^{-8} г/мл) после отмыва (контрольное введение).
- 3–5. Снижение амплитуды сокращения ГМ кишки, вызываемое серотонином в стандартной концентрации (1×10^{-8} г/мл), на фоне добавления папаверина в нарастающей концентрации: 1×10^{-7} г/мл (3), 1×10^{-6} г/мл (4), 1×10^{-5} г/мл (5).
6. Отсутствие эффекта серотонина в стандартной дозе на фоне добавлений папаверина в концентрации 1×10^{-4} г/мл.
- 7, 8. Восстановление амплитуды сокращения до исходной после отмыва и добавления серотонина в первоначальной (стандартной) концентрации (10^{-8} г/мл) — контрольные введения.

Экспозиция папаверина — 3 мин, перерыв — 7 мин.

При добавлении в питательный раствор свободного гемоглобина происходит патологическое сокращение ГМ (рис. 2.7), отличающееся по характеру амплитуды от физиологических сокращений, вызываемых серотонином в стандартной дозировке. Это также свидетельствует о нарушении оптимального (физиологического) преобразования энергии. Добавление серотонина в возрастающей концентрации восстанавливает оптимальное преобразование энергии, которое регистрируется как восстановление амплитуды сокращения ГМ, аналогичной амплитуде при добавлении стандартной дозы серотонина при контрольных введениях (без добавления гемоглобина).

Всего было проведено исследований на гладкой мускулатуре при моделировании относительной серотониновой недостаточности: с гентамицином — 18; папаверином — 10; димедролом — 19; промедолом — 10; новокаином — 10;

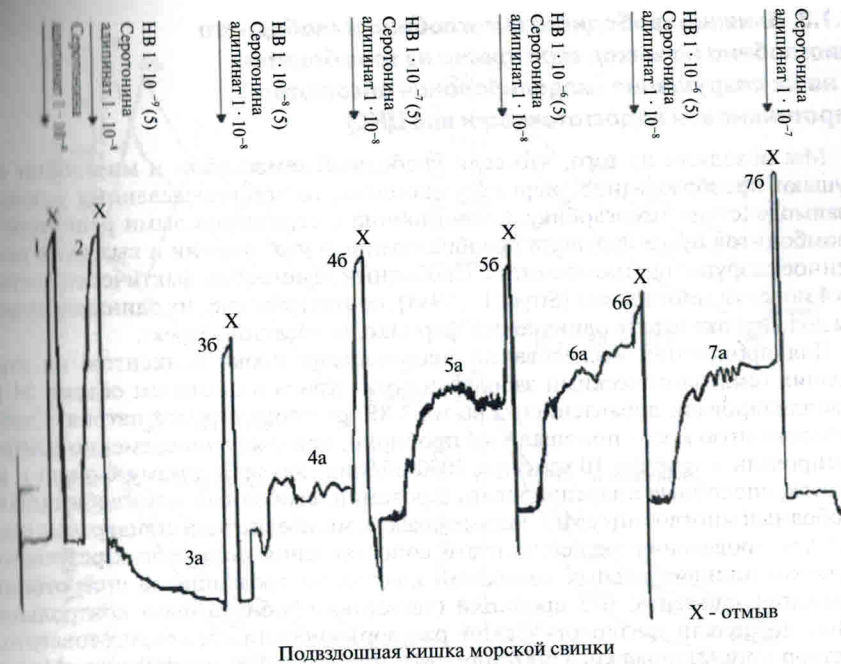


Рис. 2.7. Восстановление сократительной активности ГМ повышенной концентрацией серотонина на фоне патологического спазма, вызванного гемоглобином.

- 1–2. Физиологическое сокращение ГМ под действием серотонина в стандартной концентрации 1×10^{-8} г/мл (контрольные сокращения).
- 3a–7a. Усиление патологических сокращений ГМ под действием возрастающих концентраций гемоглобина (НВ): 1×10^{-9} г/мл (3a), 1×10^{-8} г/мл (4a), 1×10^{-7} г/мл (5a), 1×10^{-6} г/мл (6a).
- 36–66. Уменьшение амплитуды сокращений ГМ под действием серотонина в стандартной концентрации на фоне сокращений, вызванных возрастающими концентрациями НВ.
76. Усиление ответа на серотонин в концентрации (1×10^{-7} г/мл), превышающей стандартную (66), на фоне максимальной концентрации (1×10^{-6} г/мл) НВ (7a).

папаверином+новокаином — 16; свободным гемоглобином — 89; свободным миоглобином — 41; ацетилхолином — 19; серотонина адипинатом — 239.

Таким образом, при появлении лигандов серотониновых рецепторов (антагонистов или агонистов серотонина) происходит нарушение взаимодействия серотонина с его рецепторами, что ведет к дисфункции ГМ. Учитывая, что серотонин и СР содержатся также и в тромбоцитах (Тр), полученные результаты исследований на ГМ стали для нас основанием изучить действие свободного гемоглобина и миоглобина на тромбоциты [Симоненков А.П., 1992].