

Автор статьи более 35 лет проводит совместно с коллегами из Москвы, Харькова, Курска, Белгорода и других городов научные и клинические эксперименты, которые в свое время увенчались описанием – впервые в мире – синдрома серотониновой недостаточности (см. «МГ» № 49 от 29.06.2005 – «Куда приводит открытие»). Работы ученых, проводимые в последние годы в ведущих клинических центрах, госпиталях и больницах, показали, что неизвестный прежде синдром можно эффективно лечить.

Представленное нашему читателю исследование показывает неизвестную ранее роль серотонина и его рецепторов в преобразовании энергии, адаптации, старении человека и животных, а также возможность использования новых патогенетически обоснованных методов продления нашей жизни.

### Что объясняет новая теория?

Расшифровка механизма старения человека и животных является одной из фундаментальных проблем всей современной науки. Понимание процессов старения позволит разработать новые методы, направленные на продление жизни человека. За последние десятилетия было предложено много теорий старения, тем не менее ни одна из них не объясняет убедительно механизм этого процесса. В литературе имеются различные определения, наиболее четко, на наш взгляд, это сформулировано в словаре физиологических терминов: «Старение – физиологический процесс, сопровождающийся закономерно возникающими в организме возрастными изменениями, имеющими в основе своей наследственно запрограммированный характер, ограничивающими его адаптационно-регуляторные механизмы и неизбежно приводящими к старости». Однако, несмотря на многочисленные работы, взаимосвязь биохимических и фармакологических процессов, лежащих в основе нарушения адаптации и старения человека, до настоящего времени не совсем была ясна.

Достижения биологии и медицины за последние 30 лет позволяют по-новому посмотреть на процесс старения и возможность его замедления. В частности, открытие нами синдрома серотониновой недостаточности, создание современной концепции стресса и адаптации, расшифровка генеза дисфункции гладкой мускулатуры и механизма эндогенной вазомоторики, описание серотонин-ферропротеиновых рецепторов, уточнение классификации гипоксических состояний, а также описание генеза возрастной и диабетической ангиопатии позволили нам расшифровать значение серотонина в жизнедеятельности, адаптации и старении человека. Результаты наших исследований воспроизведены более чем в 30 научных учреждениях, что подтверждает их объективность и значимость.

При изучении процесса старения необходимо учитывать, что все биологические объекты, включая человека, живут в основном благодаря сопряженному во времени и пространстве оптимальному преобразованию в них биохимической энергии в электрическую и механическую. Преобразование энергии в различных клетках и органах человека и животных в основном обеспечивается рецепторами и их медиаторами. Физиологи прямо указывают, что: «в результате протекания процессов рецепции энергия внешнего воздействия преобразуется в электрическую...» Фармакологи же отмечают, что «нарушение функции рецепторов есть причина патологии и смерти клеток.

### В клиниках и лабораториях

# Новый взгляд на старение

Исследование роли серотонина в организме человека и животных показывает, что неотвратимый процесс можно замедлить



В данном случае имеется в виду не какая-то чрезвычайная причина (инфекционная, механическая и др.), а физиологическая, то есть обычное старение».

Стареют все живые организмы, поэтому новая теория старения должна объяснять этот процесс как у одноклеточных (микробы и т.д.), так и у многоклеточных, включая человека. Одноклеточные получают питательные вещества из окружающей среды и выделяют в нее метаболиты, то есть в отличие от человека они не имеют систем, регулирующих (лимитирующих) поступление питательных веществ и удаление метаболитов. Органы человека представляют собой совокупность специализированных клеток, жизнедеятельность которых зависит от органного кровотока. Доставка кислорода и питательных веществ в клетки органов, а также удаление из них метаболитов регулируется сосудистой системой, которая зависит от функции гладкой мускулатуры (ГМ), состоящей из отдельных миоцитов. Расшифровка же генеза нарушения функции миоцитов ГМ и их восстановления (адаптации) есть модель старения как всей гладкомышечной системы, так и организма в целом.

Всё живое смертно, поэтому мы можем использовать ди-

хотомический принцип и разделить время жизни (рождение – смерть) на два раздела: физиологическое и не физиологическое (патологическое) старение. В частности, немецкие физиологи Р.Шмидт и Г.Тевс пишут: «Старение обычно рассматривали как постепенное замещение нормальных физиологических функций патологическими процессами». Физиологическое старение отдельной клетки и всего организма сопровождается плавным и медлен-

нопродуцирующими клетками головного мозга. В норме концентрация серотонина в крови колеблется от 20 до 300 мкг/л. Серотониновые рецепторы (СР) локализованы в основном в миоцитах ГМ, ЦНС, тромбоцитах, нейтрофилах.

Мы расшифровали и описали механизм эндогенной вазомоторики, благодаря которой обеспечивается тканевой обмен. В здоровом организме (в норме) происходят периодические ...сокращения – расслабления

– сокращения... ГМ микроциркуляторного русла, называемые: «эндогенная вазомоторика», «вазомоция», «перистальтика сосудов» и т.п. Эндогенная вазомоторика (ЭВ) осуществляется следующим образом: серотонин, вырабатываемый энтерохромаффинными клетками кишечника, адсорбируется тромбоцитами, которые, проходя через микрососуды, выделяют серотонин. Этот серотонин, взаимодействуя с СР миоцитов ГМ, преобразует биохимическую энергию в электрическую и механическую, вызывая и поддерживая автоматизм и сократительную активность ГМ микроциркуляторного русла с характерной для ЭВ клинической и электромиографической картиной.

Изменение тканевого метаболизма происходит под воздействием различных стресс-факторов независимо от того, куда направлен вектор стрессора от зоны физиологических параметров (в зону гипо – или гипероксии, гипо – или гипертермии и т.п.). Другими словами, пользуясь терминологией выдающегося канадского патолога Ганса Селье, любое предъявляемое к организму требование (любой стрессор) изменяет метаболизм как отдельной клетки, так и организма в целом. Изменение тканевого метаболизма ведет к появлению в крови человека фармакологически активных веществ. Часть этих веществ связываются с СР миоцитов ГМ, это лиганды СР. Лиганды СР делятся на агонисты и антагонисты. Антагонисты серотонина, взаимодействуя с СР, вызывают патологическое расслабление (паралич) ГМ. Лиганды, вызывающие патологическое сокращение (спазм) ГМ, называются агонистами серотонина. Антагонисты и/или агонисты нарушают нормальное (физиологическое) преобразование энергии, которое происходит в миоцитах ГМ при взаимодействии серотонина с СР, что ведет к дисфункции ГМ, нарушению ЭВ и появлению тканевой гипоксии и органной недостаточности. Лиганды СР,

включая физиологические и/или патофизиологические метаболиты, взаимодействуя с СР, изменяют их. Количество в крови физиологических концентраций серотонина становится недостаточным, чтобы поддерживать нормальную функцию ГМ и ЭВ, так в организме возникает относительная серотониновая недостаточность, ведущая к тканевой гипоксии. Для серотониновой недостаточности характерны следующие стадии: лиганды СР нарушают оптимальное (физиологическое) преобразование биохимической энергии в электрическую и механическую в миоцитах ГМ (**биохимическая стадия**), что ведет к дисфункции миоцитов ГМ, которая регистрируется снижением амплитуды электромиограммы и кимограммы вплоть до прямой линии (**фармакологическая стадия**); локальная дисфункция ГМ микроциркуляторного русла ведет к тканевой гипоксии и нарушению преобразования энергии уже в тканях различных органов, с последующей их недостаточностью. Дисфункция ГМ всего организма ведет к сосудистой недостаточности и/или функциональной кишечной непроходимости, тотальной тканевой гипоксии и смерти (**клиническая стадия**).

Биохимическими методами определить относительную серотониновую недостаточность пока нельзя, потому что нам необходимо знать не только содержание серотонина в крови, но и выраженность деградации СР миоцитов. Тромбоциты обеспечивают транспортировку серотонина в крови, поэтому наличие тромбоцитопении и локальной, органной или тотальной дисфункции ГМ свидетельствует уже об абсолютной серотониновой недостаточности, которая устраняется экзогенным введением серотонина и тромбоцитов.

Внутривенное и/или внутримышечное введение серотонина адипината (химическая формула лекарственной формы серотонина) устраняет относительную серотониновую недостаточность, нормализует преобразование энергии в миоцитах ГМ и восстанавливает функцию ГМ. Устранение дисфункции ГМ ведет к восстановлению кровотока, устранению тканевой гипоксии, нормализации в органе преобразования энергии и восстановлению его функции. Общий 30-летний опыт применения серотонина адипината более чем у 5 тыс. больных, с разными заболеваниями, свидетельствует о том, что его доза зависит от количества и степени выраженности дисфункции миоцитов ГМ, а также от длительности получаемого клинического эффекта.

### Внимание: гладкая мускулатура

Следует особо отметить, что при совершении одной и той же работы ГМ потребляет в 100-500 раз меньше кислорода, чем поперечнополосатая мышца. Другими словами, ГМ сокращается в основном благодаря взаимодействию серотонина с его рецепторами. Исходя из этого, мы решили уточнить классификацию гипоксических состояний, разделив циркуляторную гипоксию на гипоксию, определяемую дисфункцией сердечной мышцы, и гипоксию, обусловленную дисфункцией ГМ сосудистого русла. Уточненная классификация гипоксии выглядит так: 1) экзогенная; 2) респираторная; 3) обуслов-

### Возникновение и стадии серотониновой недостаточности

Выявленная нами неизвестная ранее роль серотонина и его рецепторов в генезе тканевой гипоксии, а также их роль в генезе стресса и адаптации позволяют нам по-новому посмотреть на старение человека. У человека серотонин вырабатывается энтерохромаффинными клетками кишечника и серото-

ленная дисфункцией сердечной мышцы; 4) обусловленная дисфункцией гладкой мускулатуры сосудистого русла; 5) гемическая; 6) тканевая; 7) смешанная. Это уточнение дало нам возможность искать заболелания, при которых тканевая гипоксия является проявлением лишь дисфункции ГМ. Мы предположили, что в основе диабетической и возрастной ангиопатии (старения) лежит относительная серотониновая недостаточность. С возрастом в сосудах уплотняется интима, атрофируется мышечный слой, снижается эластичность, что определяет их недостаточную способность, как к расширению, так и к сужению, то есть старение нашего организма сопровождается нарушением ЭВ. Это нарушение ЭВ объясняется тем, что только один физиологический метаболит – свободный гемоглобин (его норма в крови 20-40 мг/л), являясь лигандом СР, циркулируя в крови в течение всей жизни, способен, взаимодействуя с СР миоцитов ГМ, вызывать деградацию СР и дисфункцию ГМ человека. При нарушении же углеводного обмена, ангиопатия более выражена.

Мы впервые показали еще в 1997 г., что у больных с диабетической и возрастной ангиопатией (n=28), имевших диабетическую стопу, во время внутривенного введения раствора серотонина адипината со скоростью 5-10 мг/ч происходило усиление электрической активности ГМ с одновременным уменьшением исходной тканевой гипоксии и улучшением в дальнейшем репаративных процессов в ране. Улучшение микроциркуляции с последующим уменьшением тканевой гипоксии под действием только одного экзогенно вводимого серотонина еще раз подтверждает правильность нашего понимания генеза дисфункции миоцитов ГМ. Результаты этих исследований были в дальнейшем также воспроизведены и в других лечебных учреждениях.

### О взаимосвязи стресса и адаптации

Понимание генеза дисфункции ГМ и опыт ее коррекции серотонином позволили нам расшифровать генез стресса и адаптации. По литературным данным, ранее только посмертно, а сейчас, с развитием диагностической техники, и прижизненно в 0,9-20% случаев у практически здоровых людей обнаруживают очаги некроза миокарда и мелкие кисты мозга. Это следы бессимптомных («немых») инфарктов и инсультов как результат локального нарушения микроциркуляции и активации эндогенных адаптационных (антигипоксических, антистрессовых) процессов. Анализируя литературные и наши данные, мы пришли к выводу, что циркулирующие в крови метаболиты-лиганды СР вызывают дисфункцию ГМ и нарушение микроциркуляции с последующим гемолизом и появлением свободного гемоглобина в крови, который активирует выброс серотонина из тромбоцитов. Под действием этого дополнительного эндогенного серотонина происходят восстановление преобразования энергии в миоцитах ГМ, улучшение микроциркуляции, устранение гипоксической зоны и (или) локализация (ограничение) очага некротизированной

ткани. Восстановление функции этого органа лишь локальным выбросом эндогенного серотонина из тромбоцитов и есть суть адаптации. Мы пришли к выводу, что экзогенное введение серотонина при лечении тканевой гипоксии, всего лишь моделирует повышение концентрации эндогенного серотонина, как материального субстрата адаптации. Различное количество серотонина у человека объясняет индивидуальную особенность процессов адаптации.

Исходя из этого, были проведены следующие исследования: больным в возрасте от 45 до 88 лет (n=53) с различными формами ишемической болезни сердца, имевшим зоны гипокинезии, исходно выполняли эхокардиографическое исследование с регистрацией размеров полостей сердца и кинетики миокарда. Затем этим больным в течение 30-60 минут внутривенно вводили 10 мг серотонина адипината, растворенного в 200-400 мл физиологического раствора. Затем повторно проводили эти же исследования, сравнительные результаты которых свидетельствовали об усилении сократительной активности части гипокинетических зон миокарда, что достоверно сопровождалось увеличением ударного объема и возрастанием фракции выброса. Восстановление сократительной активности части кардиомиоцитов гипокинетических зон миокарда лишь одним серотонином, можно рассматривать как функциональное омоложение миокарда. Другими словами, у больных с гипокинезией миокарда мы многократно воспроизвели механизм эндогенной (естественной) адаптации. Единственным ее отличием от искусственной является то, что у больных с «немыми» инфарктами миокарда серотонин появляется в зоне нарушения микроциркуляции из эндогенного источника – из разрушенных тромбоцитов, а при искусственном (лечебном) моделировании адаптации он вводится нами извне.

Учитывая, что основным признаком старения человека, как говорилось выше, является нарушение его адаптационно-регуляторных механизмов, то для расшифровки механизмов старения нам необходимо вначале рассмотреть созданную нами концепцию стресса и адаптации для различных биологических объектов. На наш взгляд, наиболее обоснованным является следующее определение стресса для одноклеточных и человека: 1) стресс одноклеточных возникает в результате нарушения оптимального преобразования энергии в клетке при воздействии на нее различных факторов (стрессоров), ведущих к транзитному нарушению в ней одной или нескольких динамических функций характерных для живой природы (питания, дыхания, выделения, раздражимости, роста, размножения, подвижности); 2) стресс у человека возникает в результате нарушения оптимального преобразования энергии в организме при воздействии на него различных факторов (стрессоров), ведущих к появлению транзитных нарушений микроциркуляции и тканевой гипоксии в различных органах и временным снижением их функции с последующей активацией в них эндогенных адаптационных процессов и самостоятельного восстановления микроциркуляции нормального тканевого обмена и функции. Возникновение же «немых» или

«не немых» инфарктов в органе (сердце, головной мозг, надпочечники и т.д.) свидетельствует о переходе так называемых неспецифических проявлений стресса в специфические с характерной органной симптоматикой пораженного органа. Следует акцентировать внимание на том факте, что биохимическая и фармакологическая стадии стресса являются общими как для отдельных клеток (микробов и т.д.), так и для животных и человека. Клиническая же стадия характерна для человека и животных с развитой ЦНС, в этом и есть принципиальное различие между стрессом у человека и у одноклеточных.

Эта концепция отображена в виде взаимосвязи стресса, тканевой гипоксии и адаптации с формированием биохимической, фармакологической стадий, одинаковых для одноклеточных и человека, и формированием клинической стадии, характерной в основном для человека и животных с развитой ЦНС.

В своей работе Г.Селье также пишет о проявлении не только «общего адаптационного синдрома», но и местного, который возникает в случае местной травмы, с развитием некроза, воспаления, заживления ран. Экспериментальные исследования, проведенные совместно с сотрудниками Харьковского медуниверситета показали, что применение серотонина адипината у крыс со «стрессовыми язвами», вызванными 24-часовой мягкой фиксацией в положении на спине, улучшало микроциркуляцию и ускоряло сроки их заживления по сравнению с контрольными группами. Положительное влияние серотонина адипината на заживление ран у больных и экспериментальных животных воспроизведено также другими исследователями.

Жизнь биологических объектов – это непрерывный динамический процесс перехода физиологических процессов, под воздействием различных стрессорных факторов, в зону патофизиологических процессов, которые, в свою очередь, и запускают материальные механизмы адаптации и возвращают их в зону физиологических процессов. Процессы стресса и адаптации взаимосвязаны и переходят друг в друга, повторяясь многократно не только в течение всей жизни человека и животных, но иногда и в течение минут и часов. По своей сути динамика этих взаимных переходов и есть сам процесс жизни человека, поэтому их нельзя изучать отдельно. Здесь мы имеем частный случай проявления философского закона единства и борьбы противоположностей.

### Сквозь призму преобразования энергии

Результаты изучения роли серотонина и его рецепторов в жизнедеятельности человека и животных свидетельствуют о том, что благодаря количественному накоплению серотонина и СР во время онтогенеза в результате их взаимодействия происходит первый процесс преобразования энергии, который ведет к возникновению первоначальных сокращений ГМ и сердца, и первоначальной электрической активности головного мозга, с последующим поддержанием их функций в течение всей жизни. Здесь же

мы имеем частный случай проявления философского закона перехода количества в качество.

Нарушение физиологического взаимодействия серотонина и СР под действием экзо – и/или эндогенных лигандов СР ведет к нарушению оптимального преобразования энергии в начале в миоцитах ГМ, а затем в органах и тканях, в результате возникновения в них гипоксии. При тканевой гипоксии в кровь поступает дополнительное количество патофизиологических метаболитов-лигандов СР миоцитов, которые усиливают и расширяют зону тканевой гипоксии, что ведет к дисфункции этого органа, моно – и полиорганной недостаточности. Экзогенное введение серотонина нормализует нарушенную функцию ГМ, устраняет тканевую гипоксию, нормализует в тканях и органах оптимальное преобразование энергии с восстановлением их нарушенной функции.

Используя в клинической практике серотонин, мы устраняем им тканевую гипоксию и восстанавливаем нарушенные процессы адаптации и тем самым препятствуем возрастной (старческой) дисфункции отдельных органов и организма человека в целом, с сохранением его функциональных возможностей. Схематично процесс старения можно представить в следующем виде: во время жизнедеятельности нашего организма образуются физиологические метаболиты-лиганды СР, которые нарушают оптимальное преобразование энергии в миоцитах ГМ; дисфункция ГМ микроциркуляторного русла ведет к нарушению ЭВ и тканевой гипоксии. Тканевая гипоксия ведет к нарушению аэробных процессов с генерацией нового количества патофизиологических метаболитов-лигандов СР, которые усиливают и расширяют дисфункцию ГМ и зону нарушения микроциркуляции. Далее процесс происходит по типу эффективной и неэффективной адаптации, описанной выше.

Таким образом, расшифровав генез нарушений и способ экзогенной активации процесса адаптации, мы тем самым расшифровали вышеназванные адаптационно-регуляторные механизмы, неизбежно приводящие к старости. Соответственно процесс старения полностью остановить нельзя, но замедлить его и восстановить ранее нарушенную функцию отдельных органов уже возможно. Учитывая, что все биологические объекты для своей жизнедеятельности используют различные виды преобразования энергии, то рано или поздно они будут стареть и умирать. Другими словами, процесс старения детерминирован тем, что любое преобразование энергии происходит с коэффициентом полезного действия (КПД) менее 100%, а согласно законам физики, любое устройство (неживое, живое) преобразующее энергию, не может быть вечным. У человека и других биологических объектов КПД преобразования энергии одного вида в другой в лучшем случае достигает 35%.

Понимание значимости преобразования энергии в старении человека в будущем позволит разработать новые количественные методы, измеряющие КПД в различных его структурах (рецепторы, клетки, органы, межмолекулярные взаимодействия и т.д.). В частности, измеряя КПД взаимодействия отдельных

рецепторов с их медиаторами, можно будет диагностировать и устранять их нарушения, препятствуя на самых ранних этапах появлению тканевой гипоксии, с вытекающими отсюда последствиями. Другими словами, профилактика и лечение тканевой гипоксии является биохимической и фармакологической основой замедления процессов старения как отдельных органов, так и всего организма в целом. Без наших новых данных о роли серотонина в организме человека и животных невозможно было расшифровать генез стресса и адаптации, а следовательно и невозможно было аргументированно объяснить механизм старения человека и животных.

### О сроках продления жизни

Использование серотонина адипината для профилактики и лечения явной и скрытой тканевой гипоксии в различных органах в совокупности с устранением морфологических причин, ведущих к тканевой гипоксии, позволит замедлить неизбежный процесс старения человека, увеличить среднюю продолжительность его жизни с сохранением умственных и физических способностей. В выступлении Президента РАМН в Госдуме еще в 1997 г. было отмечено, что профилактика и лечение синдрома серотониновой недостаточности позволит продлить среднюю продолжительность жизни людей на 20-30 лет, по нашим же данным – на 30-50 лет.

Наши данные не противоречат ранее известным научным данным, а только их углубляют и расширяют. Кроме того, следует акцентировать внимание на том факте, что известные ранее теории старения, если их рассматривать через процесс преобразования энергии, описанный нами выше, являются всего лишь частными проявлениями нарушения различных видов преобразования энергии в органах, клетках и их молекулярных структурах.

Таким образом, на основе новых данных мы показали, что старение человека сопровождается накоплением метаболитов в организме, которые нарушают физиологические процессы преобразования энергии в тканях. Генез этих процессов показан нами на примере нарушений взаимодействия серотонина с его рецепторами, ведущих к серотониновой недостаточности, дисфункции миоцитов гладкой мускулатуры, нарушению микроциркуляции, возникновению тканевой гипоксии и нарушению преобразования энергии в тканях, с последующей моно – и полиорганной недостаточностью.

Экзогенное введение серотонина восстанавливает нарушенные ранее физиологические процессы, что ведет к каскадному восстановлению преобразования энергии в тканях различных органов, переводя патофизиологические процессы в физиологические, восстанавливая функциональные возможности человека и замедляя тем самым процесс старения.

**Алексей СИМОНЕНКОВ,**  
доктор медицинских наук,  
профессор.

**Институт хирургии  
им. А.В.Вишневского.**