

ВКЛАД ПРОФЕССОРА В. Л. КОЖУРЫ В РАЗВИТИЕ РЕАНИМАТОЛОГИИ

И. С. Новодержкина, Л. В. Молчанова, Г. Г. Порошенко

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Contribution of Professor V. L. Kozhura to the Development of Reanimatology

I. S. Novoderzhkina, L. V. Molchanova, G. G. Poroshenko

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Статья посвящена научному наследию профессора Вячеслава Леонтьевича Кожуры, заместителю директора по научной работе НИИ общей реаниматологии РАМН с 1998 по 2007. Основные достижения ученого связаны с изучением роли нейрохимических изменений в патогенезе постреанимационных энцефалопатий. **Ключевые слова:** памятная дата.

The paper is dedicated to the scientific heritage of Professor Vyacheslav Leontyevich Kozhura, Deputy Director in Researches of the Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, from 1998 to 2007. The scientist's fundamental achievements are associated with the studies of a role of neurochemical changes in the pathogenesis of postresuscitation encephalopathies. **Key words:** memorable data.

Профессор Вячеслав Леонтьевич Кожура проработал в Научно-Исследовательском Институте Общей Реаниматологии РАМН более 40 лет.

Основным направлением его работ было изучение патологических процессов, происходящих в мозге после острой кровопотери, сопровождающейся длительной гипотензией (от 1 до 4 часов) и последующим исследованием нарушений, развивающихся после реинфузии крови в течение 3–4 месяцев.

Результаты проведенных исследований показали, что в ткани серого вещества мозга при нарушении церебрального метаболизма формируется ряд патологических реакций. Эти реакции включают в себя: активацию лизосомальных гидролаз и ферментов другой внутриклеточной локализации; изменение физико-химических свойств белковых молекул, таких как подвижность в электрическом седмencionном поле, полимеризации; нарушение проницаемости плазматических мембран и мембран субклеточных структур. В постреперфузионном периоде отмеченные реакции достоверно усиливаются. При удлинении гипотензии до 4-х часов установлено снижение РНК и нарушение физико-химических свойств белка, что коррелирует со снижением величины энергетического потенциала системы адениннуклеотидов [1–3].

Анализ нейрохимических данных позволил сделать вывод о недостаточной активности биосинтетических процессов и продолжающейся активации катаболических реакций. Им так же обнаружено, что в

ближайшем постреперфузионном периоде (14–21-е сутки) в коре головного мозга наряду с углублением и нарушением отдельных компонентов пластического обмена формируются новые, отсроченные изменения, которые отсутствовали в период гипотензии, а именно снижение содержания ДНК.

Нейрохимические изменения через 3–4 месяца после реинфузии носят двойственный характер — восстановительный и деструктивный. Нормализуется активность лизосомальных ферментов, восстанавливается содержание общей РНК, но происходит дальнейшее снижение ряда белковых фракций (преальбуминов, постальбуминов, церуллоплазминов) и в патологии ядерного матрикса на первый план выступает не только снижение уровня ДНК, сколько нарушение структуры ее нитей. Снижение уровня ДНК в этот период совпадает с периодом формирования обширных очагов выпадения нейронов в коре мозга [4–6], вызванных активацией прижизненного протеолиза. Для выявления причины падения уровня ДНК была выполнена работа, показавшая, что, помимо лизосомальной гибели нейронов происходит разрушение структуры ДНК без воспалительной реакции. В этом случае в основе повреждения ДНК лежит активация Са-Mg-зависимой эндонуклеазы. Она участвует в деструкции хроматина, расщепляя геномную ДНК на структурные субъединицы — нуклеосомы. Фрагментация ДНК, как известно, лежит в основе апоптоза [7–11].

Феномен запрограммированной гибели нервных клеток в постреанимационном периоде после острой кровопотери и продолжающейся 4 часа гипотензии В. Л. Кожура рассматривал как процесс активной самодеструкции клеток, ограничивающие формирование мутаций [6, 12].

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Порошенко Геннадий Григорьевич
E-mail: ggp204@mail.ru

В. Л. Кожурой были выявлены некоторые механизмы повреждения клеток мозга после перенесенной острой кровопотери и показано как роль протолитических ферментов в запуске механизмов некроза, так и роль Са-Mg-зависимых эндонуклеаз, участвующих в механизмах апоптоза [11, 13]. Он показал, что блокаторы ионов кальция в клетке (верапамил) оказывает положительное влияние на процесс фрагментации ДНК хроматина клеточных ядер ишемизированного мозга [2, 9, 14].

Кроме повреждения ДНК происходит и нарушение структуры хромосом. Как известно, абберрации хромосом можно анализировать лишь в делящихся клетках, поэтому для анализа повреждения хромосом при острой кровопотере и реперфузии был использован микроядерный тест (малое ядро, которое служит показателем мутагенного — кластогенного воздействия на клетку). Было установлено, что после реперфузии значительно повышается (в 8 раз) количество полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в клетках костного мозга, что свидетельствует о существенном повреждении хромосомного аппарата клеток [15–18], т. е. повреждается геном не только в нейронах, но и в клетках костного мозга, о чем косвенно свидетельствует ускоренное старение эритроцитов после реперфузии [19].

С помощью электронной микроскопии им было установлено, что после длительной (4 часа) гипотензии, когда имеются четко выраженные нарушения гемодинамики (длительно продолжающийся синдром низкого сердечного выброса, а так же имеются значительные нарушения реологических свойств крови — повышение вязкости и гематокрита, снижение деформируемости эритроцитов) и состояние организма соответствует терминальной стадии, развивается отек мозга. В это время активный транспорт жидкости посредством пиноцитозных везикул полностью отсутствуют. Отмечено разрушение астроцитов с образованием ламеллярных структур. Разрушение астроцитов создает условие для выхода воды в межклеточное пространство паренхимы мозга. Установлено, что в начальных стадиях процесса в нейронах жидкость скапливается в органеллах, лишь расширяя их просвет, в дальнейшем с нарастанием ишемии происхо-

дят разрушения мембран органелл. Глубокие циркуляторные сдвиги приводят к нарушению нейроваскулярных отношений. Было установлено, что мембраны всех клеточных типов нервной и сосудистой тканей мозга обнаруживают ряд существенных и одинаковых по своей природе дефектов (образование ламиллярных структур, отсутствие репаративных процессов). Мембраны всех клеточных типов нервной ткани представляют монослой веществ средней электронной плотностью [8, 20–22].

Одним из этапов исследования мозга было изучение роли холинэргических систем мозга в генезе ранних и отсроченных постреперфузионных энцефалопатий [6, 11] было показано, что в постреперфузионном периоде происходит перестройка рецепторных систем нейронов на ранних этапах (1-е сутки) и имеет место блокада МХР на поздних этапах (40-е сутки). Увеличение параметров связывания х-ХР с лигандом, увеличение рецепторного поля, повышение работы синапсов и в то же время снижение работы активности ацетилхолинэстеразы, т. е. развивается активность холинэргической системы мозга [13, 23, 24]. Но длительное сохранение этой гиперактивности может привести к развитию постгипоксической дисфункции нейронов и формированию на базе поврежденных нейронов, устойчивых патологических систем, нарушающих интегративную деятельность всего мозга.

В. Л. Кожурой была предпринята попытка защитить геном мозга при кровопотере применением регуляторных пептидов (семакс в/в 7,5 мкг/кг/мин — 20 мин), применяя их сразу при реинфузии, что приводило к частичному восстановлению параметров обучения [24–27].

Поэтому изучение тонких механизмов, ответственных за гибель нейронов при ишемическом поражении мозга при массивной кровопотере имеет важное значение для практической реаниматологии. Исследования молекулярных механизмов дистрофического повреждения и смерти нейронов определяют новые подходы для внедрения специальных фармакологических препаратов — цитопротекторов — в комплексе реаниматологических мероприятий, препятствующих дегенерации нервных клеток.

Литература

1. Кожура В. Л. Энергетический потенциал коры головного мозга в преаргальном и постреанимационном периоде после острой кровопотери. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1977; 88 (11): 569–570.
2. Кожура В. Л. Пластический обмен мозга при смертельной гиповолемической гипотензии и в постреанимационном периоде: Дис. ... докт. мед. наук. 1981. 37.
3. Кожура В. Л. Пластический обмен мозга при смертельной гиповолемической гипотензии и в постреанимационном периоде: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 1981. 37.
4. Кожура В. Л. Актуальные проблемы нейробиологии массивной кровопотери. Вестник РАМН 1997; 10: 10–13.
5. Кожура В. Л. Особенности изменения содержания общей РНК и ДНК в коре головного мозга и внутренних органах (сердце, печень) после длительной гиповолемической гипотензии и в постреанимационный период. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1981; 91 (2): 144–146.
6. Кожура В. Л. Макромолекулярные механизмы формирования постреанимационной патологии мозга. Фундаментальные проблемы реаниматологии. Тр. ин-та. Мороз В. В., Кожура В. Л., Чурляев Ю. А. (ред.). М.: 2000. т. 1. 165–172.
7. Кожура В. Л. Изменение биосинтеза нуклеиновых кислот в коре мозга при длительном геморрагическом шоке и в постреанимационном периоде. Анестезиология и реаниматология 1986; 4: 41–44.
8. Кожура В. Л. Актуальные проблемы нейробиологии массивной кровопотери. Реаниматология на рубеже XXI века. Междунар. симпозиум, посвящ. 60-летию НИИ ОР РАМН, 2–4 декабря 1996. 41–43.
9. Кожура В. Л., Носова Н. В., Новодержкина И. С. Влияние верапамила на активность Са²⁺, Mg²⁺-зависимых эндонуклеаз в клеточных ядрах гипоталамуса при длительном гиповолемическом шоке. Патол. физиология и эксперим. терапия 1998; 2: 13–15.
10. Кожура В. Л., Носова Н. В., Новодержкина И. С. ДНК-эндонуклеолиз в клеточных ядрах мозга и печени при умирании от кровопотери и после реанимации: общие закономерности и различия. Патол. физиология и эксперим. терапия 1999; 2: 5–7.
11. Кожура В. Л., Носова Н. В. Апоптоз как механизм отсроченной постгипоксической энцефалопатии. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000; приложение 2: 30–32.
12. Кожура В. Л. Нейробиологические механизмы массивной кровопотери. Анестезиология и реаниматология 2001; 6: 58–60.

13. Кожура В. Л., Малыгин В. В., Махаева Г. Ф. и соавт. Изучение роли рецепторной и ферментативной патологии в механизме формирования ранних и отсроченных постреанимационных энцефалопатий. Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти 2006; 2 (1–2): 86–89.
14. Kozhura V. L., Nosova N. V., Novoderzhkina I. S., Solovyeva J. V. Effect of hemorrhagic shock duration on the activity of nuclear $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$ -dependent DNA-endonucleases in canine cerebral cortex. Resuscitation 1994; 27 (1): 67–71.
15. Тлатова Т. А., Кожура В. Л., Кондакова Н. В. и соавт. Обнаружение феномена микроядер в эритроцитах костного мозга крыс при острой массивной кровопотере. Критические и терминальные состояния. Патифизиология и терапия. Тез. докл. Междунар. конф., посвящ. 50-летию 1-й Всесоюз. Конф., 13–15 ноября 2002 г. Москва. М.; 2002. 84–85.
16. Тлатова Т. А., Кожура В. Л., Кондакова Н. В. и соавт. Количественная оценка влияния мексидола на образование микроядер в клетках костного мозга в раннем постреанимационном периоде при острой массивной кровопотере. X Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», 7–11 апреля 2003 г., Москва: тез. докл. М.; 2003. 671.
17. Тлатова Т. А., Кожура В. Л., Кондакова Н. В., Кирсанова А. К. Дестабилизация генома клеток костного мозга при острой массивной кровопотере и реинфузии. Реаниматология. Ее роль в современной медицине. Мат. конф. 13–15 мая 2004 г., Москва. М.; 2004. 239–242.
18. Кожура В. Л., Кондакова Н. В., Заичкина С. И., Розанова О. М. Дестабилизация генома при действии ионизирующей радиации и острой кровопотери. Общая реаниматология 2007; III (1): 5–11.
19. Новодержкина И. С., Кожура В. Л., Березина Т. Л., Кирсанова А. К. Об ускоренном старении эритроцитов при смертельном кровопотере. Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии. Мат. Междунар. симпоз., 1999г., Москва. М.; 1999. 39–40.
20. Кожура В. Л., Соловьева Ж. В., Новодержкина И. С., Носова Н. В. Молекулярные и клеточные механизмы ишемического повреждения мозга при геморрагическом шоке. Анестезиология и реаниматология 1994; 3: 24–28.
21. Кожура В. Л., Соловьева Ж. В., Новодержкина И. С., Носова Н. В. Нейрохимические, молекулярные и ультраструктурные механизмы формирования скрытой постреанимационной энцефалопатии. Анестезиология и реаниматология 1996; 5: 52–56.
22. Kozhura V. L., Solovyeva J. V., Novoderzhkina I. S., Smirnova N. V. Metabolic and ultrastructural characteristics of biosynthetic processes in the cerebral cortex 3 month following a prolonged hemorrhagic shock. Resuscitation 1991; 21 (1): 89–102.

Поступила 05.05.09

The Department of Anesthesiology of the
Mount Sinai School of Medicine, New York, N.Y.

presents the

**28th Annual Symposium: Clinical Update in Anesthesiology,
Surgery and Perioperative Medicine**

with International Faculty and Industrial Exhibits

Course Directors: George Silvay, MD, PhD & Marc Stone, MD

*January 17-22, 2010
The Atlantis Resort
Paradise Island,
Bahamas*



Abstracts will be accepted for poster discussion presentation in the following areas:
new surgical, anesthetic, perfusion and perioperative techniques; monitoring; new
pharmacologic agents; interesting case reports and series; basic science research
related to anesthesia and surgery.

The deadline for abstract submission is Friday, October 16, 2009.
**Abstract presenters must be registered for the meeting in order to
present their work. Meeting tuition will not be waived for poster
presenters.**

For information and abstract forms contact:
Helen Phillips, Box 1010, The Mount Sinai School of Medicine
One Gustave L. Levy Place, New York, NY 10029-6574
Phone: 212-241-7630; Fax: 212-426-2009
E-mail: helen.phillips@mountsinai.org