

АКТИВНОСТЬ ПРОТЕОЛИЗА В МОЗГУ И КИНИНОВАЯ СИСТЕМА ЛИКВОРА И КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ АНТИТЕЛ К ОСНОВНОМУ БЕЛКУ МИЕЛИНА

МЕНДЖЕРИЦКИЙ А. М., ВОВЧЕНКО И. Б., КОЗЛОВА Л. С.

Взаимодействие противомозговых антител с антигенами мозга приводит к развитию повреждения НС [1, 2]. Механизм такого взаимодействия и его последствия для функционирования мозга изучены недостаточно. В модельных опытах действие противомозговых антител на мозг можно осуществить введением соответствующей иммунной сыворотки или ее фракций в желудочки мозга. Такой подход позволяет получить прямой контакт антител с антигенами мозга, минуя ГЭБ [3].

В работах [2, 4, 5] было показано, что интрацистернальное введение собакам противомозговых антител или антител к основному белку миеллина (ОБМ) приводит к развитию демиелинизирующего процесса, сопровождающегося нарушением метаболизма мозга. Развитие демиелинизации определяет активация протеолиза, начинающая цепь метаболических нарушений [6]. Комплекс протеолитических ферментов включает ряд физиологически активных систем, в том числе калликреин-кининовую систему (ККС) ликвора и крови, одним из эффектов активации которой является увеличение проницаемости ГЭБ, что существенно для развития процесса аутосенсibilизации к антигенам мозга [7].

В работе изучено состояние ККС ликвора при действии на мозг антител к ОБМ в сопоставлении с изменением активности кислой протениназы в белом веществе головного мозга.

Опыты были поставлены на взрослых беспородных собаках обоего пола массой 10—12 кг. Животным после взятия ликвора из четвертого желудочка (2 мл) вводили 2 мл фракции иммуно-G-глобулина, содержавшего антитела к ОБМ. 1 мл фракции содержал 14 мг белка. Через 48 ч у большинства животных развивались симптомы, сходные с таковыми при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите: инстагм, атаксия, паразезы и т. д. У собак с подобными неврологическими симптомами из четвертого желудочка брали ликвор, из бедренной вены—кровь для определения активности компонентов ККС [8]. Белое вещество головного мозга фракционировали на растворимую и обогащенную лизосомами фракции для определения в них активности кислой протениназы (К Ф.3.4.23), используя в качестве субстрата гемоглобин [9].

Контролем служил мозг практически здоровых животных. Для определения контрольного уровня активности компонентов ККС использовали ликвор и кровь животных до введения им антител. Материал обработан статистически с использованием критерия Стьюдента [10].

Таблица 1

Активность компонентов калликреин-кининовой системы в ликворе собак через 48 ч после внутривенного введения антител к ОБМ (в мед/мл ликвора)

| Показатели | Г р у п п ы ж и в о т н ы х | | |
|-----------------------------|-----------------------------|---|--|
| | интактные животные | введение иммуноглобулина G из сыворотки интактных собак | введение иммуноглобулина G, содержащего антитела к ОБМ |
| Калликреин | 1,21±0,77 (6) | 11,81±2,01 (6) p < 0,001 | 29,13±2,30 (6) p < 0,001 p < 0,001 |
| Прекалликреин | 30,32±3,34 (6) | 27,30±2,35 (6) p < 0,05 | 101,31±5,27 (6) p < 0,001 p < 0,001 |
| Общая эстеразная активность | 62,50±9,01 (6) | 86,25±16,90 (6) p < 0,01 | 86,67±10,34 (6) p < 0,01 p < 0,05 |

Примечание. В табл. 1, 2 в скобках указано число опытов

В ликворе интактных собак активность калликреина практически отсутствовала—1,29 мед/мл, а содержание предшественника—прекалликреина—составляло 30,32 мед/мл (табл. 1). Следовательно, ликвор содержит проферментную систему, способную при ее активации продуцировать брадикинин. В ликворе подопытных собак через 48 ч после интрацистернального введения антител к ОБМ активность калликреина возрастала до 29,13 мед/мл, а содержание прекалликреина—в 3,4 раза. Таким образом, прямое введение антител к ОБМ, приводившее к образованию иммунных комплексов, резко активировало ККС ликвора, что подтверждалось определением в нем общей эстеразной активности. Этот показатель даст информацию о состоянии суммы триптических протеаз, в том числе и калликрина. Общая эстеразная активность увеличивалась у подопытных собак в ликворе на 41,4%. Сопоставление степени активации калликреина и общей эстеразной активности в ликворе свидетельствовало о том, что антитела к ОБМ активировали, главным образом, ККС, не влияя на активность других триптических протеаз.

Одновременно была показана активация ККС и в периферической крови. Если у интактных собак активность калликреина в сыворотке крови составляла 10,31 мед/мл, содержание прекалликреина—126,79 мед/мл, то в сыворотке крови подопытных животных активность калликреина возрастала в 4,4 раза и на 70,4% увеличивалось содержание прекалликреина.

Из табл. 2 видно, что в мозгу интактных собак отношения активности кислых пептидгидролаз во фракции, обогащенной лизосомами,

были в 2,7 раза выше, чем в растворимой, что соответствует литературным данным [11].

Через 48 ч после внутрицеребрального введения фракции иммуноглобулинов G, содержавшей антитела к ОБМ, в белом веществе мозга собак с неврологической симптоматикой происходило резкое возрастание общей активности кислых протенназ (150,9 мкг тирозина/мг белка вместо 49,9 мкг тирозина/мг белка в мозгу интактных собак). Истинный прирост протеолиза в белом веществе головного мозга при

Таблица 2

Активность кислой протенназы в белом веществе головного мозга собак после внутрицеребрального введения антител к ОБМ (в мкг тирозина/мг белка/ч)

| Фракции | Г р у п п ы ж и в о т н ы х | | |
|-------------|-----------------------------|---|--|
| | интактные животные | введение иммуноглобулина G из сыворотки интактных собак | введение иммуноглобулина G, содержащего антитела к ОБМ |
| Лизосомная | 36,0±3,7 (7) | 38,8±3,0 (8) p<0,05 | 62,0±7,2 (6) p<0,01 |
| Растворимая | 13,4±2,1 (7) | 37,7±3,8 (6) p<0,01 | 88,9±5,8 (6) p<0,001 |
| Сумма | 49,4±3,9 | 76,5±6,3 p<0,01 | 151,9±7,8 p<0,001 |

введении иммуно-G-глобулинов проявлялся в увеличении активности кислой протенназы в растворимой фракции, которая была в 6,6 раза выше, чем в этой же фракции у интактных собак. Во фракции, обогащенной лизосомами, активность фермента возросла на 72%, и соотношение ее к активности в растворимой фракции составляло 1,45:1. В белом веществе головного мозга интактных собак это соотношение было равно 2,7:1. Его снижение по сравнению с контролем отражало повышение активности фермента во фракции лизосом за счет увеличения их количества в клетках мозга. Подобное утверждение может также основываться на проведенных ранее электронномикроскопических исследованиях ткани мозга после внутрицеребрального введения иммуно-G-глобулина, содержавшего антитела к ОБМ [12].

Прямое действие антител к ОБМ, вводимых в мозг, минуя ГЭБ, влечет за собой резкое возрастание протеолитической активности в белом веществе, прилежащем к ликворным путям. Этот эффект связан с образованием иммунных комплексов, обладающих цитотоксическим действием, проявляющимся в активации протеолиза и развивающимся в дальнейшем процессе демиелинизации. Следовательно, иммунные комплексы, образующиеся при введении антител к ОБМ, активируют протеолиз в мозгу и одновременно ККС ликвора и крови, что создает условия для развития аутоенсибилизации к антигенам мозга и дальнейших структурно-метаболических сдвигов, ведущих к демиелинизации.

EFFECT OF ANTIBODIES TO MYELIN BASIC PROTEIN ON THE PROTEOLYTIC ACTIVITY IN BRAIN AND KALLIKREIN-KININE SYSTEM IN LIQUOR AND SERUM

MENDZHERITSKY A. M., VOVCHENKO I. B., KOZLOVA L. S.

Medical School, Rostov-on-Don

The intracisternal administration of antibodies to myelin basic protein leads to the formation of immune complexes activating intracellular proteolysis in the brain and kallikrein-kinine system in liquor and serum, thus evidently initiating the processes of autosensibilization and demyelination.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Штарк М. Б. Иммунонейрофизиология, Л., Медицина, с. 175, 1978.
2. Менджеричкий А. М., Вовченко И. В., Вилков Г. А., Трапезонцева Р. А. Биохимия животных и человека, Киев, Наукова думка, вып. 4, с. 40—47, 1980.
3. Янкович Б. Д., Ракич Л. Вестн. АМН СССР, 4, 44—51, 1969.
4. Менджеричкий А. М., Вовченко И. Б. Укр. биохим. ж., 50, 5, 586—588, 1978.
5. Киров Р. И., Менджеричкий А. М., Вилков Г. А. Вопросы мед. химии, 28, 2, 49—52, 1982.
6. Einstein E. R., Datal K. B., Csijtey I. J. Neurol. Sci., 11, 2, 109—114, 1973.
7. Милютин Л. В., Вилков Г. А., Трапезонцева Р. А. Вопросы мед. химии, 21, 3, 254—258, 1975.
8. Пасхина Т. С., Кринская А. В.—В кн.: Современные методы в биохимии (под ред. В. Н. Ореховича), М., Медицина, с. 157—163, 1977.
9. Лизосомы. Методы исследования (под ред. Дж. Дингла), М., Мир, 1980.
10. Бейли Н. Статистические методы в биологии, М., Мир, 1962.
11. Покровский А. А., Тутельян В. А. Лизосомы, М., Медицина, 1979.
12. Вилков Г. А., Бардахчян Э. А., Вовченко И. Б., Менджеричкий А. М. Ж. невропат. и психиатр. 82, 12, 1781—1784, 1982.

Ростовский медицинский институт, ЦНИЛ

Поступила 16. VII 1982