

# ДОКЛАДЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

---

АВТОРСКИЙ ОТТИСК

44-й ГОД ИЗДАНИЯ

Том 44, № 3

2000

УДК 612.828 +577.15

В. А. КУЛЬЧИЦКИЙ, О. А. АЗЕВ, В. Н. НИКАНДРОВ

**СПОСОБНОСТЬ ПЛАЗМИНОГЕНА И КАТАЛАЗЫ МОДУЛИРОВАТЬ  
ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ БУЛЬБАРНЫХ НЕЙРОНОВ**

(Представлено академиком В. Н. Гуриным)

Известна важная роль системы перичеселлюлярного протеолиза — «плазминоген—плазмин» в гистогенезе и деструкции нервной ткани, а также в миграции ее клеточных элементов [1]. На мембранах клеток мозга обнаружены рецепторы плазминогена (зимогена сериновой протеиназы плазмина) и его активаторов, являющихся узкоспецифичными протеиназами [2, 3]. Плазминоген присутствует в ликворе, где его концентрация может существенно изменяться при отдельных заболеваниях [4]. Между тем функционально-метаболические аспекты воздействия плазминогена на нервные и глиальные клетки остаются недостаточно ясными. Эти обстоятельства, а также целесообразность введения активаторов плазминогена в субарханоидальные пространства мозга при черепно-мозговых травмах, энцефаломиелитах и менингитах [4] диктуют необходимость исследования влияния плазминогена на активность нейронов.

Трансформация плазминогена в активную протеиназу может происходить при участии активных форм кислорода — по кислород-зависимому пути [5]. Такая активация частично подавляется доставками каталазы [5]. Более того, каталаза способна образовывать устойчивые эквимольные комплексы с плазминогеном [6].

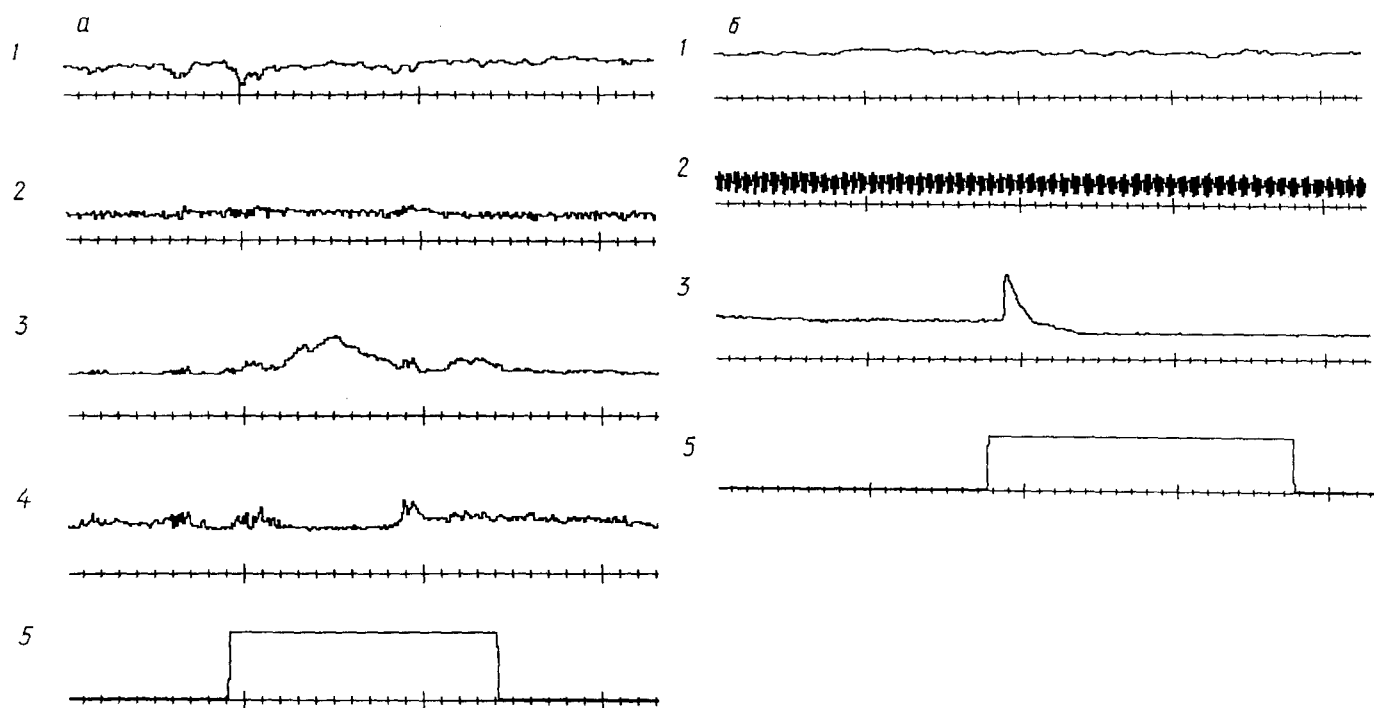
Таким образом, цель исследования — изучить особенности электрической активности бульбарных нейронов после внутрицентральной микроинъекции плазминогена или каталазы.

В острых экспериментах ( $n = 23$ ) на наркотизированных смесью нембутала и уретана крысах регистрировалась как электрическая активность отдельных нейронов, так и мультиклеточная активность в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва (ДМЯБН) или в ростральных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга (РВОПМ). Локальные микроинъекции 200 нл плазминогена или каталазы осуществлялись в ядро солитарного тракта (ЯСТ) или в каудальные участки вентролатеральных отделов продолговатого мозга (КВОПМ). В литературе имеются сведения о моносинаптических связях нейронов каудальных участков ЯСТ с ДМЯБН [7] и ЯСТ и РВОПМ с КВОПМ [8, 9]. Растворы вводили с помощью нанолитровой помпы со скоростью 100 нл/мин в течение 2 мин.

В работе использовали очищенные образцы каталазы печени быка (Reanal, Венгрия). Образцы плазминогена выделены методом аффинной хроматографии на лизинсефарозе. Способ очистки и характеристика полученных образцов подробно описаны в статье [10]. Перед инъекцией белки диализовали в течение суток при 4°C против 0,06 М фосфатного буфера (рН 7,4). Концентрацию белков в растворе учитывали по абсорбции при 280 нм, принимая значения  $A_{1\text{ см}}^{1\%}$  равными 17,0 и 15,8 (276) для плазминогена и каталазы соответственно [6].

Как видно на рисунке *а*, кратковременная инъекция 1 мкг каталазы в каудальные участки ЯСТ сопровождалась выраженным приростом электрической активности одного из двух нейронов в ДМЯБН. Относительно стабильный уровень электрической активности у второго нейрона может быть обусловлен отсутствием функциональных связей между этим нейроном и структурами ЯСТ. Обращает также внимание тенденция к приросту числа сердечных сокращений после инъекции каталазы.

На рисунке *б* представлено изменение электрической активности нейрона ДМЯБН после микроинъекции плазминогена в ЯСТ. Наблюдается выраженное увеличение электрической активности нейрона (особенно в начальный период наблюдения) с последующим падением



Изменение электрической активности нейрона, расположенного в ДМЯБН, при инъекции каталазы (1 мкг в 200 нл раствора) (а) и плазминогена (0,2 мкг в 200 нл раствора) (б) в каудальные участки ЯСТ: 1 — интегрированная кривая числа сердечных сокращений; 2 — электромиограмма наружных межреберных мышц; 3, 4 — нейронеграмма ДМЯБН; 5 — от-метка введения веществ (в течение двух мин)

частоты разрядов ниже исходного уровня. Изменений числа сердечных сокращений и активности дыхательных мышц после введения плазминогена не зарегистрировано (рисунок б).

Внутрибульбарная микроинъекция 200 нл раствора (без каталазы и плазминогена) не сопровождалась достоверными сдвигами электрической активности нейронов продолговатого мозга.

В процессе проведенного исследования впервые удалось зарегистрировать факт изменения электрической активности бульбарных нейронов после микроинъекции каталазы или плазминогена в ЯСТ или КВОПМ. Обнаруженный факт принципиально важен со следующих точек зрения. Во-первых, предшественник активной протеиназы и разрушающий  $H_2O_2$  энзим при попадании в мозг способны модулировать электрическую активность нервных клеток. Теоретически можно предположить, что подобное локальное влияние на функциональное состояние нервных клеток продолговатого мозга может отразиться на системных функциях, что, кстати, отмечено ранее при внутрибульбарном введении возбуждающих аминокислот или их аналогов [8, 9]. Правомерность высказанной точки зрения подтверждается фактом изменения числа сердечных сокращений после инъекции каталазы в ЯСТ (рисунок а). Во-вторых, способность указанных белков после попадания в мозг возбуждать или угнетать электрическую активность нейронов желательного учитывать при внутрицентральной введении аналогичных энзимов. Особую актуальность подобное заключение приобретает при инъекции белков в ликворную систему головного мозга, в базальных отделах которого находятся центры, контролируемые витальные функции. Наконец, в нейрофизиологическом эксперименте получено еще одно подтверждение высказанной ранее точки зрения [3, 11] о том, что система плазминоген—плазмин, помимо специфических функций, обладает еще рядом других (влияние на рост и дифференцировку тканей, контроль метаболизма и межклеточных взаимодействий). В частности, в ЦНС элементы системы плазминоген—плазмин способны выступать в качестве субстанций, выполняющих функции межклеточных посредников и модуляторов нейрофизиологических процессов.

Авторы выражают благодарность О. Н. Мурашко за предоставленные очищенные образцы плазминогена.

## Summary

Electrophysiological investigations of anesthetized rats after microinjections of catalase or plasminogen to the solitary tract nucleus or caudal ventrolateral medulla revealed an increase in electrical activity of neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus. It is concluded that plasminogen-plasmin, besides the specific role, can perform in the CNS functions of intercellular messengers and modulators of synaptic processes.

## Литература

1. Rosenblatt D. E., Cotman C., Nieto-Sampedro M. et al. // Brain Res. 1987. Vol. 415. P. 40—48.
2. Hall S. W., Vanden Berg S. R., Gonias St. L. // Brain Res. 1989. Vol. 495. P. 373—376.
3. Verrall Sh., Seeds N. S. // J. Cell Biol. 1989. Vol. 109. P. 265—271.
4. Fletcher A. P. // J. Clin. Invest. 1954. Vol. 33, N 1. P. 69—76.
5. Nikandrov V. N. // Int. J. Biochem. 1992. Vol. 24, N 1. P. 47—53.
6. Никандров В. Н., Воробьева Г. В., Мурашко О. Н. // Докл. АН Беларуси. 1997. Т. 41, С. 69—75.
7. Norgren R. // Neurosci. 1978. Vol. 3. P. 207—218.
8. Кульчицкий В. А. Функции вентральных отделов продолговатого мозга. Мн., 1993.
9. Koulchitsky S. V., Levkovets V. S., Tchitchkan D. N. et al. // Life Sci. 1999. Vol. 64, N 1. P. 37—43.
10. Nikandrov V. N., Vorobyova G. V., Jankovskaya G. S., Demidchik N. V. // Int. J. Biol. Macromol. 1992. Vol. 14, N 8. P. 229—234.
11. Коначова М., Hucho F., Schleuning W. D. // Eur. J. Biochem. 1998. Vol. 253, N 2. P. 421—429.

*Институт физиологии  
НАН Беларуси*

*Поступило 16.07.1999*