

С. М. Зиматкин, Е. М. Федина, А. В. Заерко

ОНТОГЕНЕЗ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОННОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — д-р биол. наук проф. С. М. Зиматкин),
УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

Целью настоящего обзора является анализ данных литературы о развитии гистаминергической системы мозга в онтогенезе животных и человека.

На 13–17-е сутки эмбриогенеза крысы в среднем и заднем мозгу существует временная переходная гистаминергическая система, в нейронах которой гистамин колокализуется с серотонином. Первые гистаминергические нейроны в заднем гипоталамусе появляются на 16-е сутки эмбриогенеза. К моменту рождения они образуют в нем 5 скоплений ядер (E1–E5), характерных для взрослых позвоночных, достигая дефинитивных свойств к 20-м суткам постнатального развития. Развитие гистаминергической системы у крыс носит специфический характер, в то время как в онтогенезе рыбок *Danio rerio* и человека переходная гистаминергическая система не выявляется.

Ключевые слова: головной мозг, гистаминергические нейроны, развитие

Гистамин — биогенный диамин, широко распространённый в тканях животных и человека. Он является биологически активным соединением, участвующим в передаче межклеточных сигналов, в том числе и в нервной системе, где он выполняет функции нейромедиатора. В головном мозгу гистамин образуется, главным образом, в гистаминергических нейронах; небольшое его количество синтезируется в тучных клетках оболочек мозга и прослоек рыхлой соединительной ткани, а также в эпендимоцитах желудочков мозга и сосудистых сплетений. Гистаминергическая нейронная система мозга играет важную роль в регуляции многих физиологических функций, систем и реакций организма: нейроэндокринной и сердечно-сосудистой систем, регуляции мозгового кровотока, температуры тела, сна и бодрствования, пищевого и питьевого поведения, памяти и обучения, а также в патогенезе многих заболеваний [2, 11, 15, 16]. Тела гистаминергических нейронов мозга располагаются только в туберомамиллярной (ТМ) области заднего гипоталамуса. Там они образуют пять скоплений — ядер (E1 — E5), а их аксоны распространяются во все отделы мозга, участвуя в регуляции других нейротрансмиттерных и морфофункциональных систем центральной нервной системы. В наших предыдущих исследованиях показана чёткая пространственная организация гистаминергических нейронов в мозгу крысы, дана их морфометрическая, гистохими-

ческая и электронно-микроскопическая характеристика [3–5]. Гистамин реализует свое действие в мозгу благодаря четырем типам рецепторов H1–H4, которые широко и гетерогенно распределены в мозгу и принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белками [2, 11, 15, 16].

Гистаминергическая нейронная система головного мозга в филогенезе впервые выявляется ещё у моллюсков. При этом в филогенетическом ряду от моллюска до человека она характеризуется довольно сопоставимым расположением и функциональным значением [16], хотя количество нейронов в этой системе может различаться. В человеческом мозгу насчитывается около 64 000 гистаминергических нейронов [6], а в мозгу крысы — около 4600 таких нейронов [13]. Гистаминергические нейроны расположены в серобугорно-сосцевидном ядре (ССЯ) у всех позвоночных [2, 16]. Даже у рыбок *Danio rerio*, широко используемых для нейрогенетических исследований, как гистаминергические нейроны, так и рецепторы к гистамину, очень похожи на таковые у млекопитающих [27, 34, 35]. Вместе с тем, недостаточно понятным и противоречивым остаётся развитие гистаминергической системы мозга в онтогенезе животных и человека.

Целью настоящего обзора является анализ данных литературы по этой проблеме.

Первые исследования по изучению гистамина в развивающемся головном мозгу были начаты

Сведения об авторах:

Зиматкин Сергей Михайлович (e-mail: smzimatkina@mail.ru), Федина Екатерина Михайловна, Заерко Анастасия Викторовна, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», 230015, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80

еще в 1962 г., при этом с применением биохимических методик изучались только отдельные периоды эмбриогенеза. Были проанализированы уровни гистамина и активность его синтезирующих и метаболизирующих ферментов — гистидиндекарбоксилазы (ГДК) и гистамин-N-метилтрансферазы, соответственно, — в мозгу эмбрионов и плодов крыс, морских свинок и цыплят [18, 33, 37]. Было измерено содержание гистамина в мозжечке, полушариях головного мозга, таламусе и эпифизе [22]. Полученные данные показали, что гистамин появляется в мозгу еще на ранних стадиях эмбриогенеза, и его уровни в полушариях большого мозга и таламусе до рождения даже выше, чем у взрослых [29]. Из-за отсутствия доказательств существования в мозгу гистаминергических нейронов, которые его производят, детальные исследования были затруднены. Только с получением антител против ГДК и самого гистамина стали возможными прямая гистохимическая демонстрация гистаминергических нейронов [29, 39, 40] и точное описание их локализации во взрослом и развивающемся мозгу.

В 1988 г. S. Auvinen и P. Panula иммуногистохимически при помощи антител к гистамину, конъюгированному с карбодимидом, исследовали развитие гистаминергической системы в головном мозгу крысы. В дальнейшем эти результаты были подтверждены и дополнены данными, полученными другими учеными [20, 21, 32, 38], что позволило показать точную локализацию нейро-

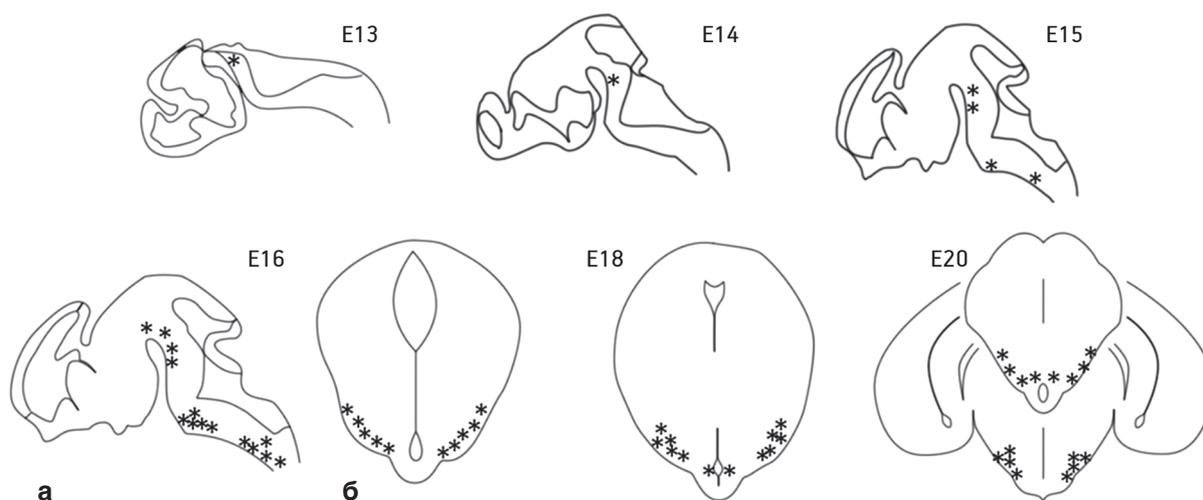
нов и волокон, содержащих гистамин, в онтогенезе животных и человека.

Эмбриональное развитие гистаминергических нейронов мозга у крысы

У крысы гистаминиммунореактивные нейроны впервые обнаруживаются в головном мозгу 13-дневных эмбрионов на границе среднего и заднего мозга (рисунки).

Время появления этих нейронов хорошо коррелирует со сроками созревания других аминергических систем мозга [10] (см. рисунок). На 14-е сутки пренатального развития гистаминиммунореактивные нейроны ограничены той же областью, что и в предыдущий день: они располагаются вентрально от водопровода мозга по обеим сторонам вентральной части нервной трубки [10, 38]. Там же можно увидеть гистаминиммунореактивные волокна, собранные в два нервных пучка, расходящихся в ростральном и каудальном направлениях [38]. При этом в мосту, таламусе, желудочковом нейроэпителии и кортикальной пластинке отмечается высокий уровень экспрессии H1-гистаминовых рецепторов [21].

На 15-е сутки эмбриогенеза гистаминиммунореактивные нейроны обнаруживаются также в области среднемозгового изгиба задней части вентрального отдела среднего мозга, в заднем мозгу и на каудальной стороне мостового изгиба продолговатого мозга (см. рисунок). Эти клетки посылают гистаминиммунореактивные волокна в ростральном направлении вокруг теменного изгиба в области среднего мозга на сосцевид-



Схематическое изображение срезов головного мозга крысы с расположением групп гистаминергических нейронов на 13–20-е сутки эмбриогенеза [использованы данные S. Auvinen и соавт. (1988), P. B. Reiner (1988) и P. Panula и соавт. (2014) с изменениями].

Звездочка — расположение групп гистаминергических нейронов. E13–E15 — сагиттальные срезы головного мозга крысы на 13–15-е сутки эмбриогенеза. E16: а — сагиттальный срез головного мозга крысы; б — фронтальный срез головного мозга крысы (гипоталамическая область) на 16-е сутки эмбриогенеза; E18–E20 — фронтальные срезы головного мозга крысы (гипоталамическая область) на 18–20-е сутки эмбриогенеза

ные тела и в лобные доли коры больших полушарий, а также в каудальном направлении к продолговатому мозгу, на дорсальной поверхности которого появляются толстые пучки этих волокон [10]. Полученные данные в целом согласуются с результатами ранее проведенных исследований, которые указывают на то, что для аминергических нейронов существует систематическая каудально-ростральная волна нейрогенеза [7, 8, 9]. В этот же период в развивающихся кортикальной пластинке и мосту головного мозга крысы обнаруживается мРНК гистаминовых H₂-рецепторов, а в эпителии желудочка среднего мозга и спинном мозгу появляется экспрессия H₃-рецепторов [28].

На 16-е сутки эмбрионального развития (см. рисунок) гистаминиммунореактивные нейроны замечены по обе стороны от срединной линии на вентральной стороне водопровода мозга, каудальной и вентральной сторонах моста [10]. Волокна среднего мозга, моста и продолговатого мозга похожи на те, которые выявляются на 15-е сутки эмбрионального развития, но восходящие волокна, проходящие через латеральную гипоталамическую область, иннервируют более обширные зоны коры, включая лобную и теменную доли. Отмечена высокая экспрессия гистамина в нервных окончаниях латеральной части базального гипоталамуса [10]. Кроме того, экспрессия H₃-рецепторов отмечается уже во всех основных отделах мозга [17]. На 17-е сутки внутриутробного развития гистаминиммунореактивные нейроны ограничены областью, описанной ранее, однако иммунореактивность к гистамину в них, а также в нервных волокнах моста, среднего и продолговатого мозга уменьшается. При этом восходящие волокна обнаруживаются в тех же областях, что и на 16-е сутки эмбриогенеза. Гистаминиммунореактивность в латеральной части базального гипоталамуса несколько увеличивается [10].

Описанные выше нейроны между 14-ми и 16-ми сутками эмбрионального развития у крыс и мышей формируют временную переходную гистаминергическую систему [26]. Она локализуется в ядрах шва, представляющих собой скопление нейронов в средней части ретикулярной формации ствола головного мозга. Совместное присутствие ГДК и её мРНК указывает на то, что в этих нейронах образуется гистамин [27], сосуществующий с серотонином в пределах одной и той же популяции клеток [27, 38]. Нейроны переходной системы формируют два продольных пучка по обеим сторонам вентральной пластинки нервной трубки, которые

простираются от дорсального ядра шва по направлению к большому ядру шва, и посылают свои аксоны как в передний, так и в задний мозг [10]. Эта переходная система анатомически полностью отличается от зрелой гистаминергической нейронной системы заднего гипоталамуса, которая развивается позже [10, 32]. Наличие такой переходной гистаминергической системы в мосту на 16-е сутки эмбриогенеза у крыс подтверждается и в более поздних исследованиях [23].

В этой переходной системе гистамин- и серотониниммунореактивные нейроны формируют одну обособленную популяцию клеток. Эксперименты с двойным окрашиванием демонстрируют, что, по крайней мере, в некоторых нейронах шва оба амина локализируются совместно. Начиная с 18-х суток эмбрионального развития, иммунореактивность к гистамину в описываемой области начинает исчезать, а серотонинергические нейроны мигрируют к своему конечному положению в ядрах шва [31]. В это время в телах клеток, расположенных ближе к середине вентральной пластинки нервной трубки, что соответствует локализации группы нейронов зрелой серотонинергической системы, формирующей скопление В9, обнаруживаются только следы гистаминиммунореактивности. Анализ на клеточную гибель не выявил апоптоз серотониновых и гистаминовых коэкспрессирующих нейронов [21]. При этом миграция гистаминиммунореактивных нейронов из ромбовидного мозга в сторону серобугорно-сосцевидного ядра между 14-ми и 20-ми эмбриональными сутками также не обнаружена [38]. Поэтому возможно, что данные нейроны подвергаются фенотипическому переключению, чтобы прекратить производство гистамина. Такое явление наблюдалось и в некоторых других типах нейронов в гипоталамусе грызунов [12]. Наличие переходной гистаминергической системы предполагает тесную связь между гистамином и серотонином во время развития головного мозга крыс, причем гистамин, возможно, действует как тонкий регулятор развития серотонинергической системы, берущей начало в ромбовидном мозгу, поскольку формирование ядер шва совместно с дифференциацией серотонинергических нейронов и развитием их путей иннервации происходит в период временной экспрессии гистамина в данной области. Функциональное значение переходной гистаминергической системы неизвестно, однако предполагается, что она может играть важную роль в развитии мозга, поскольку пики числа переходных гистаминергических нейронов и нейрогенеза совпадают [28]. Интересно,

что у самых примитивных позвоночных, много она сохраняется на протяжении всей жизни [16].

На 18-е сутки внутриутробного развития иммунореактивность к гистамину значительно снижается в волокнах моста, заднего и продолговатого мозга. Это позволяет предположить, что такие каудально-направленные проекции волокон образованы нейронами именно переходной гистаминергической системы. Количество гистаминиммунореактивных волокон в переднем мозгу, напротив, увеличивается. В это время обонятельный мозг, особенно его центральная часть, содержит плотную сеть гистаминиммунореактивных волокон. Много таких волокон также встречается в септальной, гипоталамической и перивентрикулярной областях [10].

Гипоталамус является местом единственной локализации гистаминергических нейронов во взрослом мозгу. Его развитие инициируется клеточной пролиферацией в вентрикулярной краевой зоне, прилегающей к стенке III желудочка, с последующим образованием нейробластов или постмитотических клеточных популяций снаружи от герминативного слоя во время второй половины беременности у крыс, в середине беременности у кошек и в первой четверти беременности у макак-резусов. Интересно, что у австралийского сумчатого животного тамнара (*Macropus eugenii*, небольшое млекопитающее семейства кенгуровых) на 12-е сутки после рождения развивающийся гипоталамус в основном состоит из вентрикулярной краевой зоны с тонким маргинальным слоем, но к 25-м суткам постнатального периода большинство гипоталамических ядер уже хорошо дифференцированы. У людей наблюдается ранний гипоталамический нейрогенез, берущий начало в I триместре беременности [20].

По результатам проведенного автордиографического исследования с использованием H^3 -тимидина, J. Altman и S. Bayer (1986) предположили, что нейроны ССЯ появляются из вентрикулярной зоны, окружающей сосцевидное углубление III желудочка, и затем мигрируют в латеральном направлении к своему конечному положению, характерному для взрослых. Исходя из этого, P. Reiner (1988), в свою очередь, предположил, что после нейрогенеза в вентрикулярной зоне все нейроны ТМ-области могут мигрировать к боковому краю сосцевидного тела, а затем некоторые из них могут снова мигрировать в свое конечное положение на дорсолатеральном крае сосцевидного углубления III желудочка. Однако градиентов каудально-рострального нейрогенеза для нейронов ТМ-области не отмечено. С 13-х по 16-е сутки их число неуклонно возрастает, что совпадает

с пиком их митотической активности, которая к 18-м суткам внутриутробного развития затухает. Установлено, что все нейроны ТМ-области, независимо от их расположения во взрослом мозгу, претерпевают свое окончательное митотическое деление одновременно. При этом ГДК впервые выявляется в них на 16-е сутки пренатального развития. В это время отдельное скопление ГДК-иммунореактивных нейронов отмечается в латеральной части ТМ-области, а редкие ГДК-положительные нейроны обнаруживаются медиально вблизи сосцевидного углубления III желудочка. С 17-х по 20-е сутки пренатального развития наблюдается постепенное вытягивание скопления латерально залегающих ГДК-позитивных нейронов. Одновременно происходит увеличение числа этих нейронов в клеточном мостике, простирающемся в сторону дорсальной части сосцевидного углубления III желудочка [32].

ГДК-иммунореактивные нейроны гипоталамуса, начиная с 16-х суток эмбриогенеза, подвергаются существенным морфологическим изменениям. Так, размер перикариона на 16-е сутки пренатального развития составляет 8,4 мкм, затем он постепенно возрастает в 3 раза, достигая взрослого значения. Развитие дендритных отростков идет параллельно этому увеличению размеров перикариона. На 16-е сутки внутриутробного развития практически все ГДК-иммунореактивные нейроны имеют сферическую форму. К 17-м суткам эмбрионального развития некоторые ГДК-положительные нейроны протягивают один короткий иммунореактивный отросток. К моменту рождения у большинства ГДК-иммунореактивных нейронов насчитывается 2 полярных дендрита. Однако развитие дендритов, по-видимому, не происходит одновременно во всех нейронах ТМ-области, так как еще на 20-е сутки эмбриогенеза некоторые ГДК-положительные нейроны могут быть сферической формы, без дендритных отростков и малого диаметра, в то время как другие нейроны обладают только одним дендритом [32].

Таким образом, образование гистаминергических нейронов мозга крысы завершается к 20-м суткам эмбриогенеза [10, 27, 38]. В это время гистаминиммунореактивные нейроны наблюдаются в каудальном, серобугорном и постсосцевидном каудальном крупноклеточных ядрах ТМ-области (соответствуют нейронным скоплениям E1–E5 у зрелых животных), а гистаминергические нейроны в среднем и продолговатом мозгу полностью исчезают. Установлено, что нейроны ТМ-области подвергаются своему

окончательному митотическому делению до экспрессии их фенотипа передатчика [32].

Согласно Ch. Morigaki и соавт. (2015), первые гистаминергические нейроны, появляющиеся на 13-е сутки эмбрионального развития на границе среднего и заднего мозга (см. рисунок), постепенно формируют две популяции клеток. Одна из них обнаруживается в боковой части заднего гипоталамуса, а вторая — на 16-е сутки эмбриогенеза образует 2 субпопуляции клеток. Одна из них располагается по обе стороны срединной линии на вентральной стороне водопровода мозга, другая — на каудальной стороне моста. Позднее к 20-м суткам пренатального развития в заднем отделе гипоталамуса формируется серобугорно-сосцевидный комплекс, который в дальнейшем будет содержать 5 нейронных скоплений (E1–E5), составляющих гистаминергическую систему взрослых позвоночных. Первые 3 скопления E1–E3 развиваются из пограничной области между средним и задним мозгом, а последние 2 скопления E4–E5 развиваются из области около водопровода мозга вблизи от промежуточного мозга. Это предполагает миграцию гистаминергических нейронов из среднего и заднего мозга в гипоталамус. Субпопуляция клеток, выявленная на 16-е сутки эмбриогенеза на каудальной стороне моста, по-видимому, формирует переходную гистаминергическую систему [23]. Способ эмбрионального развития гистаминергических нейронов у крыс и мышей имеет высокую степень сходства, несмотря на относительно короткий период развития у мышей [25].

Таким образом, эмбриональное происхождение гистаминергических нейронов заднего гипоталамуса остается неясным. По одним представлениям [21, 32, 38], они появляются из перивентрикулярных предшественников сразу в области гипоталамуса уже с 16-х суток эмбриогенеза и способны мигрировать только в пределах этой области. При этом выявляемые на 13–16-е сутки в среднем и заднем мозгу гистаминергические нейроны относятся к переходной гистаминергической системе и являются временными, не мигрируют в гипоталамус, а теряют способность к синтезу гистамина.

По другим представлениям [23], гистаминергические нейроны гипоталамуса (по крайней мере, ядра E1–E3) появляются в результате миграции части гистаминергических нейронов среднего и заднего мозга, образующихся там с 13-х суток эмбриогенеза. По нашему мнению, такая отдалённая миграция зрелых нейронов со сформированным медиаторным фенотипом представляется маловероятной.

Постнатальное развитие гистаминергических нейронов мозга крысы

В 1-е сутки постнатального развития гистаминиммунореактивные нейроны расположены во всех трех перечисленных выше крупноклеточных ядрах заднего гипоталамуса. Некоторые из них обнаруживаются около вентромедиального и дорсомедиального ядер гипоталамуса. В обонятельной луковице, переднем обонятельном ядре, медиальной области прозрачной перегородки и гипоталамусе (особенно в супраоптическом ядре) находятся плотно упакованные гистаминиммунореактивные волокна. Большое количество волокон также выявляются в области зрительного перекрёста, меньшее их количество — во многих других областях головного мозга, включая таламус, кору больших полушарий, латеральную часть септальной области, миндалевидное тело, средний и продолговатый мозг, мост и мозолистое тело, где отдельные комиссуральные волокна пересекают срединную линию. При этом гистаминиммунореактивные волокна не обнаруживаются в гиппокампе, за исключением его самых задних базальных частей и краевой области. Мозжечок полностью лишен иммунореактивности к гистамину [10]. Следует отметить, что в целом в гипоталамусе в первые дни после рождения отмечается недостаточная цитоархитектоническая зрелость, выражающаяся в более компактном расположении нейронов в ядрах и их малом размере [1].

В течение 1-й послеродовой недели активность ГДК в гистаминиммунореактивных нейронах гипоталамуса постепенно увеличивается. В это время иммунореактивность к гистамину в нервных волокнах возрастает в коре поясной извилины, медиальной и латеральной областях прозрачной перегородки, мозолистом теле, задней части гиппокампа, вестибулярных ядрах, трапециевидном теле и пирамидном пути. В частности, большое количество волокон содержат супраоптическое ядро и перекрест зрительных нервов. На 7-е сутки постнатального развития отдельные иммунореактивные гистаминиммунореактивные волокна также наблюдаются и в мозжечке. При этом иммунореактивность в таламусе, гипоталамусе и коре больших полушарий существенно не увеличивается [10]. Вышеописанный период в развитии мозга крысы характеризуется интенсивным ростом. Так, в гипоталамической области наблюдается значительное (почти в 8 раз) увеличение числа синапсов, хотя первые аксодендритические и аксосоматические синапсы здесь обнаруживаются уже на 5-е сутки после рождения [1]. К 10-м суткам постнатального развития ГДК-иммунореактивные нейроны проявляют морфо-

логические свойства зрелых клеток, хотя они все еще не достигают размеров, характерных для взрослых нейронов данного вида [32].

На 14-е сутки постнатального развития распределение гистаминиммунореактивных нейронов в гипоталамусе крысы уже соответствует такому у взрослых животных. Во время 2-й послеродовой недели иммунореактивность к гистамину в волокнах увеличивается по всей коре больших полушарий, а к 14-м суткам высокая плотность таких волокон отмечается в супраоптическом и переднем обонятельном ядрах, латеральной области прозрачной перегородки, опорном ядре краевой полоски, основании ножки мозга, зрительном перекресте, миндалевидном теле, черном веществе, области вестибулярных и улитковых ядер, трапециевидном теле и пирамидном пути. Умеренная плотность расположения волокон характерна для таламуса, перегородочно-бахромчатого ядра, бахромки гиппокампа, задней области гиппокампа и остальных ядер продолговатого мозга. Иммунореактивность к гистамину в коре мозжечка почти полностью исчезает. Передняя область гиппокампа также не проявляет гистаминиммунореактивности. В мозолистом теле прослеживается меньше иммунореактивных волокон, чем в мозгу взрослой крысы, что может отражать продолжающееся развитие гистаминиммунореактивных комиссуральных волокон [10]. К концу 1-го месяца жизни в гипоталамических ядрах нейроны приобретают вид и размеры, типичные для зрелого животного [1].

Эмбриональное развитие гистаминергической системы у земноводных

Эмбриональное развитие гистаминергической системы у земноводных было изучено на примере гладкой шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*. Показано, что в головном мозгу *Xenopus laevis* гистаминиммунореактивные нейроны могут быть обнаружены на 4-е сутки эмбрионального развития на территории, соответствующей ТМ-области заднего отдела гипоталамуса у млекопитающих. В то же самое время тела клеток переходной гистаминергической системы находятся в вентральной части покрывки среднего мозга. Иммунореактивные нервные волокна появляются в мозге *Xenopus laevis* уже на 4-е сутки эмбриогенеза. Вскоре они распространяются по всему мозгу. После завершения морфогенеза число гистаминсодержащих клеток достигает уровня, характерного для взрослых особей [26].

Особенности развития гистаминергической системы у рыбок *Danio rerio*

В развивающемся мозгу рыбок *Danio rerio* первые гистаминпродуцирующие гипоталамические нейроны появляются примерно через 85 ч после оплодотворения [14]. Число их медленно возрастает, достигая значений, характерных для взрослых особей [36]. У *Danio rerio* не выявлено переходной гистаминовой системы, и гипоталамические нейроны являются единственными гистаминсодержащими нервными клетками [14]. В заднем гипоталамусе они окружают нейроны, экспрессирующие тирозингидроксилазу — фермент, участвующий в синтезе дофамина, либо триптофангидроксилазу — фермент, участвующий в синтезе серотонина [19, 36]. Таким образом, в этой области гистаминергические, дофаминергические и серотонинергические нейроны плотно упакованы в один нейронный кластер [28]. У эмбрионов *Danio rerio* гены, кодирующие H1–H3-гистаминовые рецепторы, экспрессируются уже через несколько часов после оплодотворения [30]. У свободно перемещающихся личинок экспрессия H1-рецепторов гистамина наиболее выражена в дорсальной части конечного мозга и ножке шишковидного тела, а наименее выражена в вентральной части конечного мозга и переднем отделе гипоталамуса [35]. Экспрессия H2-рецептора, главным образом, характерна для заднего мозга и зрительной части четверохолмия среднего мозга [30]. H3-рецептор экспрессируется только в дорсальной части конечного мозга и заднем отделе гипоталамуса [35], что, в целом, согласуется с результатами, полученными при изучении мозга грызунов в пренатальном периоде развития. В возрасте 7 сут у рыбок *Danio rerio* H1-рецепторы выявляются в основном в дорсальной части конечного мозга, переднем отделе гипоталамуса и ножке шишковидного тела [35]. H3-рецепторы в заднем гипоталамусе экспрессируются в той же области, что и ГДК-положительные нейроны [28].

Эмбриональное развитие гистаминергической системы у человека

T. Khedkar и соавт. (2012), используя антитела против гистамина, продемонстрировали последовательное развитие гистаминергических нейронов в области гипоталамуса плода человека. Установлено, что первые гистаминергические нейроны появляются в виде небольшой группы клеток вдоль его вентролатерального края на 19-й неделе гестации. Начиная с 22-й недели внутриутробного развития, вдоль латеральной части гипоталамуса отмечается вторая группа клеток. К 28-й

неделе эмбриогенеза количество нейронов, экспрессирующих гистамин, значительно возрастает. На 32-й неделе гестации преобладают клетки с овальной и округлой формой тела. Некоторые нейроны характеризуются веретенообразной формой с коротким тонким отростком. Кроме того, имеются многочисленные тонкие волокна, экспрессирующие гистамин, которые распределены как по вентролатеральному, так и по латеральному краю гипоталамуса. Однако большая плотность расположения таких волокон отмечается в вентролатеральной части гипоталамуса. Одиночные гистаминиммунореактивные нейроны наблюдаются в области срединной линии гипоталамуса. На данном этапе аксональные волокна уже имеют варикозы — цепочки утолщений аксонов, содержащих синаптические пузырьки. Рост популяции гистаминергических нейронов становится более заметным с увеличением гестационного возраста плодов. С 32-й по 38-ю неделю внутриутробного развития латеральная и вентролатеральная группы сливаются в одно скопление [20].

Таким образом, гистаминергические нейроны, гистамин и рецепторы к нему появляются в мозгу животных и человека еще на ранних стадиях эмбриогенеза. Развитие гистаминергической системы мозга наиболее подробно изучено у крысы. Установлено, что с 13-х по 16-е сутки эмбриогенеза в среднем и заднем мозгу крыс формируется временная, переходная гистаминергическая система, в которой гистамин колокализуется с серотонином. Затем гистамин и гистидиндекарбоксилаза в этих нейронах исчезают, и они становятся чисто серотонинергическими. На 16–20-е сутки эмбриогенеза в заднем гипоталамусе формируется другая гистаминергическая система, характерная для взрослых позвоночных и содержащая 5 нейронных скоплений (E1–E5). Развитие гистаминергической системы у других животных значительно отличается. Так, в онтогенезе рыбок *Danio rerio* и человека переходная гистаминергическая система не выявляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Н.И. О периодах развития структур головного мозга в онтогенезе крысы // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 1987. Т. 17, вып.3. С. 287–293 [Dmitrieva N. I. On periods in the development of structures of the brain in ontogenesis of rats // Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii. 1987. Vol. 17, № 3. P. 287–293. In Russ.].
2. Зиматкин С.М. Гистаминергические нейроны мозга. Минск: Новое знание, 2015. 319 с. [Zimatkin S.M. Histaminergic brain neurons. Minsk: Novoe znanie, 2015. 319 p. In Russ.].
3. Зиматкин С.М., Кузнецова В.Б., Кравчук Р.И. Электронно-микроскопическое исследование нейронов гистаминергического ядра E2 гипоталамуса крысы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2004. Вып.1. С. 48–51 [Zimatkin S.M., Kuznetsova V.B., Kravchuk R.I. Electron microscopy studies of neurons of histaminergic nucleus E2 of rat hypothalamus // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2004. № 1. P. 48–51. In Russ.].
4. Зиматкин С.М., Кузнецова В.Б., Стрик О.Н. Пространственная организация и морфометрическая характеристика гистаминергических нейронов мозга крысы // Морфология. 2005. т. 127, вып. 2. С. 27–30 [Zimatkin S.M., Kuznetsova V.B., Strik O.N. Spatial organization and morphometric characteristics of histaminergic neurons in the rat brain // Morfologiya. 2005. № 2. P. 27–30. In Russ.].
5. Кузнецова В.Б., Лис Р.Е., Зиматкин С.М. Активность моноаминоксидазы B и дегидрогеназ в нейронах гистаминергических ядер мозга крысы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2004. Вып.3. С. 18–21 [Kuznetsova V.B., Lis R.E., Zimatkin S.M. The activity of monoamine oxidase B and dehydrogenases in the neurons of histaminergic rat brain nuclei // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2004. № 3. P. 18–21. In Russ.].
6. Airaksinen M.S., Paetau A., Paljärvi L., Reinikainen K., Riekkinen P., Suomalainen R., Panula P. Histamine neurons in human hypothalamus: anatomy in normal and Alzheimer diseased brains // Neuroscience. 1991. Vol. 44. P. 465–481.
7. Altman J., Bayer S.A. Development of the brain stem in the rat. IV. Thymidine-radiographic study of the time of origin of neurons in the pontine region // J. Comp. Neurol. 1980. Vol. 194. P. 905–929. doi: 10.1002/cne.901940411.
8. Altman J., Bayer S.A. Development of the brain stem in the rat. V. Thymidine-radiographic study of the time of origin of neurons in the midbrain tegmentum // J. Comp. Neurol. 1981. Vol. 198. P. 677–716. doi: 10.1002/cne.901980409.
9. Altman J., Bayer S.A. The development of the rat hypothalamus // Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol. 1986. Vol. 100. P. 94–125.
10. Auvinen S., Panula P. Development of histamine-immunoreactive neurons in the rat brain // J. Comp. Neurol. 1988. Vol. 276. P. 289–303. doi: 10.1002/cne.902760211.
11. Brown R.E., Stevens D.R., Haas H.L. The physiology of brain histamine // Prog. Neurobiol. 2001. Vol. 63. P. 637–672.
12. Dulcis D., Jamshidi P., Leutgeb S., Spitzer N.C. Neurotransmitter switching in the adult brain regulates behavior // Science. 2013. Vol. 340. P. 449–453. doi: 10.1126/science.1234152.
13. Ericson H., Watanabe T., Kohler C. Morphological analysis of the tuberomammillary nucleus in the rat brain: delineation of subgroups with antibody against L-histidine decarboxylase as a marker // J. Comp. Neurol. 1987. Vol. 263. P. 1–24. doi: 10.1002/cne.902630102.
14. Eriksson K.S., Peitsaro N., Karlstedt K., Kaslin J., Panula P. Development of the histaminergic neurons and expression of histidine decarboxylase mRNA in the zebrafish brain in the absence of all peripheral histaminergic systems // Eur. J. Neurosci. 1998. Vol. 10. P. 3799–3812.
15. Haas H., Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system // Nat. Rev. Neurosci. 2003. Vol. 4. P. 121–130. doi: 10.1038/nrn1034.

16. Haas H.L., Sergeeva O.A., Selbach O. Histamine in the nervous system // *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88. P. 1183–1241. doi: 10.1152/physrev.00043.2007.
17. Heron A., Cochois V., Pillot C., Rouleau A., Schwartz J.C., Arrang J.M., Expression analysis of the histamine H₃ receptor in developing rat tissues // *Mech. Dev.* 2001. Vol. 105. P. 167–173.
18. Kameswaran L., West G.B. The formation of HDC activity in histamine in mammals // *J. Physiol.* 1962. Vol. 160. P. 564–571.
19. Kaslin J., Panula P. Comparative anatomy of the histaminergic and other aminergic systems in zebrafish (*Danio rerio*) // *J. Comp. Neurol.* 2001. Vol. 440. P. 342–377.
20. Khedkar T., Koushik S., Gadhikar Y. Expression pattern of histaminergic neurons in the human fetal hypothalamus at second and third trimester // *Annals of neurosciences.* 2012. Vol. 19, № 3. P. 116–120. doi: 10.5214/ans.0972.7531.190306.
21. Kinnunen A., Panula P., Lintunen M., Karlstedt K., Fukui H. In situ detection of H₁-receptor mRNA and absence of apoptosis in the transient histamine system of the embryonic rat brain // *J. Comp. Neurol.* 1998. Vol. 394. P. 127–137.
22. Mezei C., Mezei M. Ontogenesis of histamine in the chick nervous system // *Neurochem. Res.* 1978. Vol. 3. P. 573–585.
23. Moriwaki C., Chiba S., Wei H., Aosa T., Kitamura H., Ina K., Shibata H., Fujikura Y. Distribution of histaminergic neuronal cluster in the rat and mouse hypothalamus // *J. Chem. Neuroanat.* 2015. Vol. 68. P. 1–13. doi: 10.1016/j.jchemneu.2015.07.001.
24. Nissinen M.J., Karlstedt K., Castrén E., Panula P. Expression of histidine decarboxylase and cellular histamine-like immunoreactivity in rat embryogenesis // *J. Histochem. Cytochem.* 1995. Vol. 43. P. 1241–1252.
25. Nissinen M.J., Panula P. Developmental patterns of histamine-like immunoreactivity in the mouse // *J. Histochem. Cytochem.* 1995. Vol. 43. P. 211–227.
26. Panula P. Ontogeny of histamine-immunoreactive neurons in the CNS. In: Watanabe T., Wada H. / *Histaminergic neurons: morphology and function.* 1991. CRC Press. Boca Raton. P. 157–176.
27. Panula P., Nuutinen S. The histaminergic network in the brain: basic organization and role in disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. Vol. 14. P. 472–487. doi: 10.1038/nrn3526.
28. Panula P., Sundvik M., Karlstedt K. Developmental roles of brain histamine // *Trends in neuroscience.* 2014. Vol. 37. P. 159–168. doi: 10.1016/j.tins.2014.01.001.
29. Panula P., Yang H.-Y. T., Costa E. Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984. Vol. 81. P. 2572–2576.
30. Peitsaro N., Sundvik M., Anichtchik O.V., Kaslin J., Panula P. Identification of zebrafish histamine H₁, H₂ and H₃ receptors and effects of histaminergic ligands on behavior // *Biochem. Pharmacol.* 2007. Vol. 73. P. 1205–1214. doi: 10.1016/j.bcp.2007.01.014
31. Petkő M., Stunya E. Ontogenesis of serotonergic nuclei in the rat stem // *Folia Histochemica et Cytobiologica.* 1987. Vol. 25, №2. P. 143–148.
32. Reiner P.B. Ontogeny of histidine decarboxylase immunoreactive neurons in the tuberomammillary nucleus of the rat hypothalamus: time of origin and development of transmitter phenotype // *J. Comp. Neurol.* 1988. Vol. 276. P. 304–311. doi: 10.1002/cne.902760212.
33. Schwartz J.C., Lampart C., Rose C., Renault M.C., Biscoff S., Pollard H. Histamine formation in rat brain during development // *J. Neurochem.* 1971. Vol. 18. P. 1787–1789. doi:10.1111/j.1471-4159.1971.tb03757.x.
34. Sundvik M., Chen Y.C., Panula P. Presentin1 regulates histamine neuron development and behavior in zebrafish, *Danio rerio* // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33. P. 1589–1597. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1802-12.2013.
35. Sundvik M., Kudo H., Toivonen P., Rozov S., Chen Y.C., Panula P. The histaminergic system regulates wakefulness and orexin/hypocretin neuron development via histamine receptor H₁ in zebrafish // *FASEB J.* 2011. Vol. 25. P. 4338–4347. doi: 10.1096/fj.11-188268.
36. Sundvik M., Panula P. Organization of the histaminergic system in adult zebrafish (*Danio rerio*) brain: neuron number, location and co-transmitters // *J. Comp. Neurol.* 2012. Vol. 520. P. 3827–3845. doi: 10.1002/cne.23126.
37. Tuomisto L. Ontogenesis and regional distribution of histamine and histamine-N-methyltransferase in the guinea pig brain // *J. Neurochem.* 1977. Vol. 28. P. 271–276.
38. Vanhala A., Panula P., Yamatodani A. Distribution of histamine-, 5 hydroxytryptamine, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons and nerve fibers in developing rat brain // *J. Comp. Neurol.* 1994. Vol. 347(1). P. 101–114. doi: 10.1002/cne.903470108.
39. Watanabe T., Taguchi Y., Hayashi H., Wada H., Tanaka J., Shiosaka S., Tohyama M., Kubota H., Terano Y. Evidence for the presence of a histaminergic neuron system in the rat brain: an immunohistochemical analysis // *Neurosci. Lett.* 1983. Vol. 39. P. 249–254.
40. Watanabe T., Taguchi Y., Shiosaka S., Tanaka J., Tohyama M., Wada H., Kubota H., Terano Y. Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker // *Brain Res.* 1984. Vol. 295. P. 13–25.

ONTOGENESIS OF THE BRAIN HISTAMINERGIC NEURAL SYSTEM

S. M. Zimatkin, R. M. Fedina, A. V. Zayerko

The purpose of this review is to analyze the literature data on the development of histaminergic system of the brain in ontogenesis of animals and humans. On Days 13–17 of rat embryogenesis, a temporary transitional histaminergic system exists in the midbrain, pons and medulla, in which the histamine is colocalized in neurons with the serotonin. The first histaminergic neurons in the posterior hypothalamus by Day 16 of embryogenesis. By the time of birth, they form there 5 clusters of nuclei (E1–E5), characteristic for the adult vertebrates and reaching definitive characteristics by postnatal Day 20. The development of the histaminergic system in rats has a specific character, while in the ontogenesis of fish *Danio rerio* and that of humans, a transitional histaminergic system is not detected.

Key words: *brain, histaminergic neurons, development*

Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University, 80 Gor'kiy St., Grodno, Belarus 230015