

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ МОЗГА

**С.М. Зиматкин¹, д.б.н., профессор; О.В. Барабан¹, к.б.н.;
С.В. Емельянчик², к.м.н., доцент**

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

²УО «Гродненский государственный университет им. Я.Купалы»

В обзоре представлена новая область исследований на стыке нейроморфологии, биохимии и физиологии – «функциональная морфология гистаминергических нейронов мозга». В условиях целенаправленного изменения функции гистаминергических нейронов при экспериментальных воздействиях выясняются закономерности структурно-метаболической перестройки этих нейронов методами морфометрии, количественной гистохимии ферментов, иммуногистохимии и электронной микроскопии. При этом прослеживаются взаимосвязи между функциональной активностью, строением и метаболизмом гистаминергических нейронов мозга.

Ключевые слова: головной мозг, гистаминергические нейроны, гистохимия, морфометрия, электронная микроскопия.

In the review the new field of research is presented on the joint of neuromorphology, biochemistry and physiology – «functional morphology of brain histaminergic neurons». In condition of purposeful change of function of histaminergic neurons at experimental conditions the regularity of structural-metabolic reorganization of these neurons are found out by methods of quantitative histochemistry of enzymes, immunohistochemistry and electron microscopy. Thus interrelations are found between functional activity, structure and metabolism of brain histaminergic neurons.

Key words: brain, histaminergic neurons, histochemistry, morphometry, electron microscopy.

Гистаминергические нейроны мозга в качестве медиатора используют гистамин. У позвоночных животных и человека тела этих нейронов находятся только в заднем гипоталамусе, где они образуют пять скоплений – ядер (E1-E5). Гистамин синтезируется в гистаминергических нейронах из аминокислоты L-гистидина и метаболизируется последовательно с помощью ферментов гистамин-N-метилтрансферазы, моноаминооксидазы типа Б (МАО Б) и альдегиддегидрогеназы. Аксоны гистаминергических нейронов распространяются во все отделы мозга, участвуя в регуляции других нейротрансмиттерных и морфофункциональных систем ЦНС. Гистаминергические нейроны мозга реализуют свое действие через три типа рецепторов (H₁, H₂ и H₃), которые широко и гетерогенно распределены в мозге [1, 2, 4, 8, 9].

Гистаминергическая система мозга играет важную роль в регуляции многих функций, систем и реакций организма: нейроэндокринной и сердечно-сосудистой, кровотока мозга, температуры тела, сна и бодрствования, пищевого и питьевого поведения, памяти и обучения [1, 2, 4, 8, 9]. Выделение и кругооборот гистамина в мозге усиливаются под действием разнообразных аверсивных и потенциально опасных стимулов: обезвоживание, гипогликемия, изменения кровяного давления, сенсорные конфликты, различные виды стресса. Гистамин участвует в активации симпатической нервной системы, ведущей к увеличению уровня катехоламинов в крови, выделению АКТГ, β-эндорфина и пролактина гипофизом. Более того, нейрональный гистамин опосредует стресс-индуцированное выделение норадреналина, серотонина и эндогенных опиоидов в мозге. При этом гистамин

подавляет анаболические процессы, угнетая потребление пищи, выделение гипофизом гормона роста и тиреотропного гормона, вероятно, ввиду нецелесообразности расходования энергии на анаболизм в условиях опасности. Гистамин усиливает пробуждение и беспокойство, что необходимо в опасной ситуации, и подавляет болевую чувствительность, позволяя животному справиться с ситуацией, не беспокоясь об имеющихся повреждениях. Наконец, гистаминергическая нейронная система предупреждает положительное подкрепление поведения, которое потенциально ведёт к опасности. Поэтому, в целом, можно предположить роль центрального гистамина как сигнализатора опасности, а также важного участника ответов на эти опасные стимулы [8]. Гистаминергическая нейронная система мозга достаточно хорошо сохраняет свою организацию в филогенезе, что указывает на её консервативность и позволяет предположить её базовую нейромодуляторную функцию [8].

Гистаминергические нейроны гипоталамуса имеют многочисленные синаптические контакты с нейронами другой нейромедиаторной природы (афферентная иннервация). На них оканчиваются терминалы, содержащие ацетилхолин, серотонин, ГАМК, глутамин, орексин, галанин, субстанцию Р, нейропептид Y, меланоцитостимулирующий гормон. В цитолемме гистаминергических нейронов находятся рецепторы ко многим нейромедиаторам и гормонам. Следовательно, гистаминергические нейроны находятся под мощным, разнообразным нейро-гуморальным контролем и интегрированы в сложные нейрональные сети и морфофункциональные системы мозга [8].

Нами предложено использовать гистохимический метод выявления активности ключевого гистаминметаболизирующего фермента МАО Б в качестве маркера для выявления гистаминергических нейронов мозга [7, 10]. Трёхмерная компьютерная реконструкция с использованием МАО Б в качестве маркера этих нейронов показала пространственное единство популяции гистаминергических нейронов мозга крысы. Общий объём гистаминергических ядер гипоталамуса крысы составляет около $0,5 \text{ мм}^3$, причём, ядро E2 самое большое и занимает 40% этого объёма. Плотность расположения нейронов в гистаминергических ядрах убывает в ряду E1 – E3 (компактные ядра) > E4 (промежуточное) > E5 (диффузное). Общее количество нейронов в гистаминергических ядрах крысы составляет около 37 тысяч; ядро E2 содержит 54% от этого числа. Популяция гистаминергических нейронов неоднородна по размерам и форме, содержанию гистамина, активности МАО Б и дегидрогеназ, отражающих интенсивность окислительного метаболизма и энергетическое обеспечение процессов биосинтеза [4, 7, 11].

Нами предложен метод подготовки образцов мозга для электронно-микроскопического исследования с использованием криостатных срезов и гистохимического контроля на МАО Б. Ультраструктура гистаминергических нейронов свидетельствует об их высокой метаболической и функциональной активности [3].

В наших экспериментальных исследованиях структурно-метаболическое состояние гистаминергических нейронов мозга крыс оценивали по изменению их размеров и формы (морфометрически), содержания в них гистамина (иммуногистохимически), активности ключевого фермента катаболизма гистамина (МАО Б) и дегидрогеназ сукцината (СДГ), лактата (ЛДГ), глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф-ДГ), НАДН, НАДФН, а также маркерного фермента лизосом – кислой фосфатазы (КФ) (цитофотометрически) в репрезентативном ядре E2 гипоталамуса. Электронно-микроскопически оценивалась ультраструктура этих нейронов. Указанные параметры изучались в условиях фармакологического изменения функционального состояния гистаминергических нейронов мозга крыс и при других экспериментальных воздействиях [4].

Результаты наших исследований показали, что при блокаде гистаминовых H_1 рецепторов мепирамином (внутрибрюшинно, 10 мг/кг на 3 часа) происходит уменьшение размеров гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса. Активность МАО Б, КФ и, особенно, ЛДГ в цитоплазме этих нейронов значительно повышается (на 20-40%). Напротив, активность сукцинат-, НАДН- и особенно НАДФН-дегидрогеназ в них значительно снижается (на 20-45%). При введении антагониста гистаминовых H_2 рецепторов –

ранитидина (внутрибрюшинно, 10 мг/кг на 3 часа) направленность, а иногда даже выраженность изменений размеров перикарионов и показателей метаболизма гистаминергических нейронов была такой же, как после блокады гистаминовых H_1 рецепторов. Под действием антагониста H_3 гистаминовых рецепторов (ауторецепторов) тиопирамида (в боковой желудочек мозга, 150 мкг/кг на 3 часа) активность дегидрогеназ НАДН-, НАДФН- и Г-6-Ф, а также МАО Б достоверно снижается, а активность КФ, напротив, возрастает. При активации гистаминовых H_3 рецепторов R- α -метилгистамином (в боковой желудочек мозга, 150 мкг/кг на 3 часа) перикарионы гистаминергических нейронов приобретают более вытянутую форму, а в их цитоплазме происходит снижение активности всех изученных ферментов, за исключением КФ, что свидетельствует о значительном угнетении энергетических процессов и катаболизма гистамина в этих нейронах и хорошо коррелирует с известными данными об угнетении функции гистаминергических нейронов при таком воздействии [4].

Через двое суток после внутрижелудочкового введения колхицина (в боковой желудочек мозга, 150 мкг/кг на 2 суток), вызывающего разрушение нейротрубочек и нарушение аксонального транспорта, размеры перикарионов гистаминергических нейронов гипоталамуса уменьшаются и они становятся более вытянутыми. В их цитоплазме происходят значительные разнонаправленные изменения активности ферментов (угнетение дегидрогеназ НАДН и НАДФН, Г-6-Ф и активация ЛДГ и МАО Б). При введении избытка метаболического предшественника гистамина – гистидина (внутрибрюшинно, 1 г/кг на 3 часа), в условиях известного повышения функциональной активности гистаминергических нейронов гипоталамуса, в их цитоплазме наблюдается активация дегидрогеназ НАДН, НАДФН, сукцината, Г-6-Ф, а также МАО Б и КФ, а активность ЛДГ, напротив, снижается. После угнетения депринилом (внутрибрюшинно, 1 мг/кг на 3 часа) ключевого фермента катаболизма гистамина в мозге, МАО Б, размеры перикарионов гистаминергических нейронов уменьшаются, активность дегидрогеназ НАДН и НАДФН, сукцината и Г-6-Ф в их цитоплазме значительно снижается, а активность ЛДГ и КФ возрастает [4].

Подпечёночный холестаз, вызванный перевязкой общего желчного протока, приводит к закономерным морфофункциональным нарушениям гистаминергических нейронов гипоталамуса крыс. Они не выявляются на 2-е сутки холестаза, обнаруживаются через 5 суток, а через 10-20 суток достигают максимума. При этом более 60% животных погибает. В случае самопроизвольного восстановления оттока желчи (по новообразованным обходным путям) и исчезновения холестаза животные выживают и морфофункциональное состояние гистаминергических нейронов гипоталамуса у них постепенно нормализуются (через 90 суток все изученные показатели структуры и метаболизма не отличаются от контроля) [5].

Полное наружное отведение желчи вызывает транзиторные изменения размеров и формы перикарионов гистаминергических нейронов гипоталамуса (на 1-3 сутки). При этом гистохимические изменения в их цитоплазме прогрессивно нарастают: они выявляются уже через сутки после операции, через трое суток становятся более выраженными, а спустя пять суток достигают максимума) [6]. Это предшествует гибели всех опытных животных на 6-7 сутки опыта.

Таким образом, в условиях целенаправленного изменения функции гистаминергических нейронов под воздействием специфических лигандов гистаминовых рецепторов, при нарушении транспорта или метаболизма гистамина, а также в условиях нарушения печёочно-кишечной циркуляции желчи происходят закономерные перестройки их структуры и метаболизма. При этом уменьшение размеров и формы перикарионов нейронов, угнетение МАО Б, дегидрогеназ НАДН и НАДФН, сукцината и Г-6-Ф в их цитоплазме (отражает угнетение специфического и общего энергетического метаболизма и процессов биосинтеза) коррелируют с угнетением их функции. Напротив, активация МАО Б, дегидрогеназ НАДФН, сукцината и Г-6-Ф (свидетельствует об усилении специфического и общего энергетического метаболизма, а также процессов биосинтеза) и КФ (отражает усиление процессов аутофагии, как следствие напряжённой работы и повышенного износа

клеточных ультраструктур) в цитоплазме гистаминергических нейронов, соответствует повышению их функциональной активности.

В целом, подобные исследования позволяют проследить взаимосвязи между функциональной активностью, строением и метаболизмом гистаминергических нейронов мозга и установить критерии оценки их состояния по микроскопическим признакам. Эту новую область исследований можно представить как «функциональная морфология гистаминергических нейронов мозга».

Литература

1. Анищик О.В., Зиматкин С.М. Центральная гистаминергическая система в норме и при некоторых патологических состояниях // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. Мед-биол. навук. – 2002. – № 2. – С. 94-102.
2. Зиматкин С.М., Кузнецова В.Б., Анищик О.В. Гистаминергическая нейронная система мозга // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 2. – С. 97-105.
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. – № 1. – С. 48-51.
4. Зиматкин С.М. Гистаминергическая система мозга // Гродно, ГрГМУ. – 2007. – 264 с.
5. Зиматкин С.М., Барабан О.В., Емельянчик С.В. Метаболические изменения в гистаминергических нейронах мозга крысы в динамике подпеченочного холестаза // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 4. – С. 27-30.
6. Зиматкин С.М., Барабан О.В., Емельянчик С.В. Структурно-метаболические изменения гистаминергических нейронов гипоталамуса крысы при потере желчи // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 6. – С. 22-25.
7. 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. – № 3. – С. 18-21.
8. Brown R.E., Stevens D. R., Haas H. L. The physiology of brain histamine // Prog. Neurobiol. – 2001. – Vol. 63. – P. 637-672.
9. Haas H., Panula P. The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system // Nat. Rev. Neurosci. – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 121-130.
10. Zimatkin S.M., Kuznetsova V.B., Strik O.N. Spatial organization and morphometric characteristics of histaminergic neurons in the rat brain // Neurosci. Behav. Physiol. – 2006. – Vol. 36. – P. 467-471.