

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №1*

2019



УДК 612.82:577.175.824:612.08

## НАРУШЕНИЯ ОНТОГЕНЕЗА ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

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

*Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь, Гродно, 230023, ул. Горького, 80*

### *Резюме*

**Цель.** Анализ литературы и обобщение результатов мировых исследований нарушений индивидуального развития гистаминергической системы мозга при различных экспериментальных воздействиях.

**Методика.** В отечественной и зарубежной научной литературе проведены сбор, систематизация и анализ данных по особенностям развития гистаминергической системы мозга при различных экспериментальных воздействиях.

**Результаты.** В обзоре описаны нарушения онтогенеза гистаминергической системы мозга при таких патологических состояниях, как сахарный и несахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, расстройства аутистического спектра, изменения дофаминергической сигнализации и количества дофамина, алкогольная интоксикация, демонстрирующие роль глюкозы, вазопрессина, тиреоидных гормонов, вальпроевой кислоты, дофамина и других факторов в развитии гистаминергической системы.

**Заключение.** Анализ литературных данных позволяет сделать заключение о высокой чувствительности развивающейся гистаминергической системы мозга к различным эндогенным и экзогенным факторам.

*Ключевые слова:* гистаминергическая система, головной мозг, онтогенез

## ONTOGENESIS DISTURBANCES OF BRAIN HISTAMINERGIC SYSTEM UNDER VARIOUS EXPERIMENTAL ACTIONS

Zimatkin S.M., Zaerko A.V., Phedina K.M.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230023, Grodno, Rep. Belarus*

### *Abstract*

**Objective.** The literature analysis and the results generalization of world-wide studies of the individual brain histaminergic system development disorders under various experimental effects.

**Methods.** Data collection, systematization and analysis of the development features of the brain histaminergic system during various experimental influences were carried out in Russian and foreign scientific literature.

**Results.** The review describes disturbances in the ontogeny of the brain histaminergic system in such pathological conditions as diabetes mellitus and diabetes insipidus, hypo- and hyperthyroidism, autism spectrum disorders, changes in dopaminergic signaling and the amount of dopamine, alcohol intoxication. These disturbances demonstrate the role of glucose, vasopressin, thyroid hormones, valproic acid, dopamine and other factors in the individual development of the histaminergic system.

**Conclusion.** The analysis of the literature data allows to conclude that the developmental brain histaminergic system is highly sensitive to various endogenous and exogenous factors.

*Keywords:* histaminergic system, brain, ontogenesis

## **Введение**

Гистамин – биологически активное соединение, участвующее в передаче межклеточных сигналов, в том числе и в головном мозге, где он выполняет функции нейромедиатора. В организме выделяют два относительно независимых его пула: периферический и центральный. Центральный гистамин синтезируется из аминокислоты L-гистидина с помощью фермента гистидиндекарбоксилазы (ГДК) в ограниченной популяции гистаминергических нейронов, расположенных в туберомамиллярном (ТМ) ядре заднего гипоталамуса. Тела этих нейронов

образуют пять скоплений – ядер (E1 – E5), а их аксоны распространяются во все отделы мозга. Гистаминергические нейроны расположены в ТМ области заднего гипоталамуса у всех позвоночных [1, 17]. Даже у рыбок *Danio rerio*, широко используемых для нейрогенетических исследований, как гистаминергические нейроны, так и рецепторы к гистамину очень похожи на таковые у млекопитающих.

Гистаминергические нейроны мозга реализуют свое действие через четыре типа рецепторов: H1 – H4, которые широко и гетерогенно распределены в мозге и принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белками. Показана высокая плотность распределения всех трёх типов гистаминовых рецепторов в коре мозга, гиппокампе, миндалине и гипоталамусе. В целом, гистаминовые H1 и H2 рецепторы оказывают в основном возбуждающее действие на нейроны мозга или потенцируют возбуждающий вход. Напротив, активация гистаминовых H3 рецепторов вызывает аутоингибирование ТМ нейронов и угнетает выделение нейромедиаторов [1, 16]. H4 рецепторы не так широко представлены в центральной нервной системе, как другие рецепторы гистамина. Они в основном встречаются в мозжечке, зрительных буграх, гиппокампе и глубоких слоях коры больших полушарий. Данный вид рецепторов играет важную роль в иммунной защите [32].

Развитие гистаминергической системы мозга наиболее подробно изучено у крысы. Установлено, что с 13-го по 16-й дни эмбриогенеза в среднем и заднем мозге крысы формируется временная переходная гистаминергическая система, в которой гистамин колокализуется с серотонином. Затем гистамин и ГДК 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 [3, 34, 41].

Гистамин играет важную роль в развитии мозга, участвуя во многих физиологических и патологических процессах. Изучено участие центрального гистамина в патогенезе многих патологических состояний и заболеваний: мышечная гипотония, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия, морфиновая наркомания, алкоголизм, аутизм и др. [2]. Однако, в литературе мало данных о влиянии различных факторов на развитие самой гистаминергической системы. Цель обзора – анализ литературы и обобщение результатов мировых исследований нарушений индивидуального развития гистаминергической системы мозга при различных экспериментальных воздействиях. В данном обзоре мы описываем нарушения онтогенеза гистаминергической системы при таких патологических состояниях, как сахарный и несахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, расстройства аутистического спектра, изменения дофаминергической сигнализации и количества дофамина, тем самым показывая роль глюкозы, вазопрессина, тиреоидных гормонов, вальпроевой кислоты, дофамина и других факторов в развитии гистаминергической системы мозга.

### **Экспериментальный сахарный диабет**

Солис и коллеги (Solis К.Н. и др. 2017) исследовали изменения уровня гистамина и экспрессии H1 гистаминового рецептора в головном мозге у плодов крыс, страдающих сахарным диабетом на 12-е, 14-е, 16-е, 18-е и 20-е сутки внутриутробного развития. Диабет у беременных самок моделировали путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина на 5-й день беременности из расчета 50 мг/кг массы тела. Выявлено значительное увеличение (в 3,5 раза) концентрации гистамина в нейроэпителии коры головного мозга эмбрионов на 14-й день пренатального развития у опытных животных. Исходя из предположения, что основным источником эмбрионального гистамина на 12-е и 14-е сутки эмбриогенеза являются переходные гистаминергические нейроны [41], измеряли уровень экспрессии мРНК ГДК, количество ГДК и активность данного фермента в вентральной области среднего мозга и первичного заднего мозга, месте локализации переходной гистаминергической системы. Результаты показали более низкие уровни содержания мРНК ГДК у плодов опытной группы на 12-е (в 3,8 раза) и 14-е (в 2,1 раза) сутки, что сопровождается уменьшением количества ее белка на 14-е сутки (в 1,8 раза) в сравнении с контрольными значениями.

Таким образом, повышенный уровень теленцефалического гистамина на 14-й день эмбриогенеза в диабетической группе не объясняется мРНК фетальной ГДК, уровнем или активностью данного фермента в головном мозге. При этом отмечено, что концентрация гистамина в материнской сыворотке из опытной группы ниже, по сравнению с контролем. Сравнение количества мРНК H1 рецепторов показало, что у эмбрионов, полученных от крыс с диабетом, происходит увеличение данного показателя на 12-е (в 2 раза) и 20-е (в 2,9 раза) сутки, а на 16-е и 18-е сутки отмечаются более низкие значения по сравнению с контрольной группой (в 5,5 раз и 1,3 раза соответственно). Однако в конечном мозге эмбрионов опытной группы уровни белка H1 рецепторов значительно увеличиваются на 12-е (в 1,6 раза) и 16-е (в 1,7 раза) сутки по сравнению с контрольной группой [36].

### **Недостаточность вазопрессина и несахарный диабет**

Чтобы выяснить, влияет ли отсутствие вазопрессина на развитие гистаминергической системы в гипоталамусе, были проведены исследования по изучению изменения концентрации гистамина в головном мозге у страдающих несахарным диабетом крысят в возрасте 2–38 дней с момента рождения [40]. Для проведения эксперимента использовали гомозиготных крыс линии Brattleboro (далее обозначаемые DI – diabetes insipidus, несахарный диабет) – лабораторную линию рыжих крыс, не способную к образованию вазопрессина, то есть мутантную по гену антидиуретического гормона, что фенотипически проявляется в форме несахарного диабета (в частности, в 10 раз и более увеличивается водопотребление и выделение мочи); данная мутация относится к мутации типа «сдвига рамки» (frameshift mutation), при которой происходит делеция одного азотистого основания – гуанина. В дополнение к гомозиготным животным DI, исследовали головной мозг нормальных крыс линии LongEvans (LE), из которых возникла мутантная линия, и гетерозиготных животных Brattleboro (HZ – heterozygous animals), поскольку у них концентрация вазопрессина в плазме ниже, чем у контрольных крыс LE [40].

Установлено, что у животных всех трех генотипов концентрация гистамина в гипоталамусе в течение первых 6 послеродовых дней не различается. Однако у крыс HZ и LE концентрация гистамина быстро возрастает с 10-го по 22-й день. У крыс DI период наиболее быстрого увеличения уровня гистамина наблюдается значительно позже, между 14-м и 26-м днями [40].

При этом наблюдается 2,5-кратное увеличение концентрации гистамина в некоторых ядрах гипоталамуса 9-недельных крыс Brattleboro, особенно в супраоптическом, супрахиазматическом, паравентрикулярном ядрах и в ретрохиазматической области, которая входит в состав медиобазального гипоталамуса, регулирующего нейроэндокринные связи [13]. В остальной части мозга такой разницы не выявлено. Напротив, концентрация гистамина характеризуется относительно высокими значениями в течение первых 10 дней жизни, особенно, у крысят DI. После 14-го дня между контрольными и опытными животными существенных различий не обнаружено. Полагают, что при отсутствии способности синтезировать вазопрессин у крупноклеточных нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер нарушается их способность регулировать развитие гистаминсодержащих нервных окончаний, которой они предположительно обладают [40].

### **Тиреоидные гормоны, гипер- и гипотериоз**

Показано, что тиреоидные гормоны влияют на скорость созревания головного мозга [4]. При этом они оказывают существенное воздействие на синтез гистамина. В свою очередь, дисбаланс в нейротрансмиттерной функции может играть важную роль в развитии психических расстройств, вызванных дисфункцией щитовидной железы в критические периоды постнатального развития [12]. Имеются данные о том, что тиреоидэктомия вызывает значительное увеличение активности ГДК (около 100%) в гипоталамусе кролика [9]. У новорожденных крысят концентрация гистамина в мозге при гипотериозе повышается, а при гипертиреозе снижается [9].

Прямое мечение H1 рецепторов позволило установить, что возрастное увеличение их содержания значительно ускоряется у крыс, рожденных с экспериментальным гипертиреозом, и снижается при гипотериозе. В то время как у гипертиреоидных животных плотность H1 гистаминовых рецепторов, характерная для нормальной взрослой крысы, достигается в возрасте 21 дня, у крыс с дефицитом гормонов щитовидной железы плотность и общее содержание H1 рецепторов остаются значительно пониженными даже к 30-му дню, по сравнению с контрольными животными, у которых к этому сроку данные показатели соответствуют взрослому организму. У половозрелого животного экспериментально индуцированный гипотериоз вызывает снижение как плотности, так и общего содержания H1 рецепторов.

В случае гипертиреоза увеличивается плотность расположения рецепторов, но их количество на единицу площади остается неизменным [12]. Снижение количества H1 рецепторов у гипотироидных крысят может быть связано с нарушением роста и арборизации нейронов, а также снижением синаптической плотности [12], поскольку подобные явления были отмечены ранее при исследовании влияния дефицита гормонов щитовидной железы на развитие головного мозга [7, 27]. Предполагают, что дефицит гормонов щитовидной железы непосредственно влияет на синтез рецепторного белка. С другой стороны, стимуляция синтеза нейронных белков, структурная и биохимическая дифференциация, индуцированная избытком гормона щитовидной железы, может объяснить ускоренное формирование рецепторов H1 у гипертиреоидных крысят [12]. Таким образом, результаты представленного исследования показывают, что тиреоидные гормоны регулируют плотность и общее содержание гистаминовых H1 рецепторов в головном мозге, вследствие чего дисфункция щитовидной железы в раннем и зрелом возрасте может вызывать нарушения гистаминергической системы.

### Дофамин

Для изучения роли дофамина в развитии гистаминергических нейронов ингибировали трансляцию двух неаллельных форм фермента, участвующего в синтезе дофамина – тирозингидроксилазы (*th1* и *th2*), и использовали лиганды дофаминовых рецепторов для изменения дофаминергической сигнализации у личинок рыбок *Danio rerio* [11]. Показано, что в возрасте 5 дней с момента оплодотворения гистаминергические нейроны окружают *th2*-экспрессирующие нейроны в гипоталамусе. При этом нокдаун гена *th2* увеличивает количество нейронов, содержащих гистидиндекарбоксилазу, и уровни гистамина, тогда как повышенная дофаминергическая сигнализация с использованием предшественника дофамина L-ДОФА (L-3,4-дигидроксифенилаланин) или агонистов дофаминовых рецепторов уменьшает количество гистаминергических нейронов. В то же время, возрастание числа последних сопровождается сопоставимым увеличением числа нейронов, экспрессирующих орексин / гипокретин, подтверждая наблюдения, что гистамин стимулирует развитие орексинергических нейронов [39]. Обнаружено, что сигнальный путь Wnt и нейротрофический фактор MANF (mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor), которые регулируют формирование дофаминергической системы [10, 11, 25, 37], влияют и на развитие гистаминергических нейронов мозга [11]. Однако стоит отметить, что потенциальную регуляторную роль дофамина в развитии гистаминергических нейронов трудно изучать у млекопитающих, поскольку мыши, лишённые тирозингидроксилазы, не выживают [11, 23, 44]. Предположено, что дофамин во время эмбрионального нейрогенеза паракринно регулирует терминальную дифференцировку гистаминпродуцирующих нейронов [11].

### Вальпроат

В последнее время все больше внимания уделяется вальпроевой кислоте (ВПК, вальпроат), которая представляет собой простую жирную кислоту с разветвленной цепью, широко используемую для лечения эпилепсии и биполярного расстройства. Она исследуется в качестве средства для лечения ВИЧ-инфекции и различных видов рака, поскольку в качестве ингибитора гистондеацетилазы индуцирует ацетилирование гистоновых и негистоновых белков, связанных с ремоделированием нуклеосом и транскрипцией генов [31]. Однако при приеме во время беременности вальпроат повышает риск возникновения у потомства расстройства аутистического спектра, которое характеризуется стойким дефицитом способности начинать и поддерживать социальное взаимодействие и общественные связи, а также ограниченными интересами и часто повторяющимися поведенческими действиями [18].

Следует отметить, в образцах головного мозга (дорсолатеральной префронтальной коре) людей с таким нейропсихиатрическим расстройством наблюдается измененная экспрессия гистаминовых рецепторов [43]. Эксперименты на животных, в которых ВПК была использована для повторения основных симптомов данного расстройства, продемонстрировали, что ципроксифан, обратный агонист гистаминового H3 рецептора, способен частично восстанавливать нарушенную коммуникабельность, проявляющуюся у мышей, предварительно подвергнутых действию вальпроата [5].

Проведено исследование по изучению эмбрионального влияния вальпроевой кислоты на гистаминергическую систему и социальное поведение рыбок *Danio rerio* [6]. Основная цель исследования заключалась в том, чтобы оценить состояние гистаминергической системы личинок и взрослых рыбок данио, подвергшихся воздействию ВПК с конца гастрюляции до образования нервной трубки. Также изучались коммуникабельность, реакция на чередование периодов «свет – темнота» и двигательная активность животных. Эмбрионы, обработанные 25 мкмоль/л вальпроата, наблюдались на предмет наличия морфологических аномалий каждый день вплоть до 5-х суток развития. В ходе проведения эксперимента обнаружено, что около 27% эмбрионов опытной группы умирают или приобретают явные пороки развития. У остальных личинок отмечается значительное уменьшение числа гистаминиммунореактивных нейронов по сравнению с контролем [6]. У рыбок *Danio* вальпроевая кислота приводит к снижению пролиферации клеток конечного мозга, не вызывая их апоптоза [24], однако в представленном исследовании отличий в уровне экспрессии мРНК pcna (proliferating cell nuclear antigen – ядерный антиген клеточной пролиферации) в области заднего отдела гипоталамуса между сравниваемыми группами животных не выявлено [6].

На 5-е сутки развития у личинок рыбок данио, обработанных ВПК, обнаружено снижение концентрации гистамина, а также уровней экспрессии ГДК и транскриптов гистаминовых H1, H2, H3 рецепторов по сравнению с контрольной группой. Уменьшения, наблюдаемые в экспрессии мРНК ГДК и H3 рецептора, также отмечены в зрелом возрасте, хотя уровень гистамина у опытных животных к этому времени уже нормализуется. Подвергнутые воздействию ВПК личинки рыбок данио при нормальных условиях освещения проявляют снижение локомоторной активности (примерно на 75%), а также демонстрируют ослабленную реакцию на чередование периодов «свет-темнота» [6]. Это может быть связано со значительным уменьшением содержания

гистамина, поскольку данные нарушения характерны для личинок *Danio rerio*, лишенных способности синтезировать гистамин вследствие ингибирования трансляции *hdc* (*hdc* – ген, кодирующий ГДК) [38]. У взрослых животных, подвергшихся воздействию ВПК, наблюдается также нарушенное социальное поведение [6].

Таким образом, в гистаминергической системе рыбок данио, подвергшихся воздействию вальпроата в течение короткого периода в раннем развитии происходят значительные молекулярные и нейрохимические изменения. Важно отметить, что некоторые из этих изменений сохраняются в зрелом возрасте, несмотря на хорошую регенеративную способность рыбок данио [14].

### Пресенилин 1 и $\gamma$ -секретаза

Изучалась роль пресенилина 1 в развитии гистаминергической системы головного мозга с использованием *psen1* мутантных рыбок данио-рерио [37]. Пресенилины – семейство трансмембранных белков, составляющих часть протеазного комплекса  $\gamma$ -секретазы [20]. Мутации в генах, несущих информацию о пресенилинах, приводят к раннему началу болезни Альцгеймера [39]. В отличие от мышей с нокаутом гена *psen1*, которые погибают при рождении [35], *psen1* -/- мутантные *Danio rerio* являются вполне жизнеспособными [37], несмотря на то, что ингибирование функции пресенилина 1 индуцирует у них дефектное развитие головного мозга [29]. У рыбок *Danio*, не имеющих *psen1*, гистаминергическая система изменяется на протяжении всей жизни [37]. Так, у *psen1* -/- *Danio rerio* в возрасте семи дней с момента оплодотворения количество нейронов, продуцирующих гистамин, уменьшено по сравнению с диким типом, при этом, повышенной активации каспазы-3, обычно наблюдаемой при наличии апоптоза, не отмечено. В возрасте 2 месяцев число гистаминергических нейронов находится на том же уровне, что и у обычных рыбок. У однолетних рыбок *psen1* -/- рыбок *Danio* количество гистаминовых нейронов увеличено по сравнению с рыбками исходного типа, а к полутора годам превышает показатели нормы в среднем на 50%. Наблюдаемый эффект специфичен для гистаминергической нейротрансмиттерной системы и не затрагивает другие нейромедиаторные системы.

Такие изменения в числе гистаминергических нейронов сопровождаются изменениями поведения, обусловленными гистамином, как у личинок, так и у взрослых *Danio rerio* [30]. Опосредованность гистамином выявленных изменений в поведенческих реакциях рыбок опытной группы подтверждается ранее проведенными исследованиями, которые показывают, что гистамин является фактором, стимулирующим состояние бодрствования, медиатором бдительности и познавательной способности [16, 17, 38].

Комплекс  $\gamma$ -секретазы регулирует развитие гистаминергических нейронов посредством передачи сигналов Notch1a [37]. Внутриклеточный домен Notch функционирует как фактор транскрипции и имеет большое значение на ранних этапах эмбриогенеза, поскольку контролирует пролиферацию и выбор путей дифференцировки стволовых клеток [2]. Кроме того, он выступает наиболее известным субстратом пресенилинов [37]. Обнаружена мРНК Notch1a вдоль средней линии rostrocaudальной оси в области гипоталамуса, мозжечка и вентрикулярной зоны конечного мозга рыбок *Danio rerio* в возрасте 7, 14 и 28 дней после оплодотворения. Перечисленные участки являются нейрогенными и пролиферативными в головном мозге рыбок *Danio* [19, 22]. У *psen1* -/- рыбок *Danio* экспрессия мРНК Notch1a в таких зонах значительно снижена к 7-му дню с момента оплодотворения. Это указывает на изменение процессов нейрогенеза и пролиферации, что, в свою очередь, может затрагивать и гистаминергические нейроны.

Следует отметить, что увеличение количества гистаминергических нейронов у взрослых рыбок *Danio*, не имеющих *psen1*, свидетельствует о долговременной пластичности гистаминергической системы. Предполагается, что новые гистаминергические нейроны могут возникнуть в случае, если локальные стволовые клетки индуцируются для дифференциации, либо данное явление может быть связано с фенотипической пластичностью, то есть изменением нейрохимического фенотипа нейронов, соседствующих с гистаминергическими нейронами [37]. Такое фенотипическое переключение происходит в переходной гистаминергической системе во время развития грызунов [21] и может наблюдаться даже у взрослых животных, обеспечивая гомеостатическую пластичность [15].

### Алкоголь

В ходе эксперимента самки на протяжении всего срока беременности потребляли сбалансированную жидкую диету Sustacal, содержащую либо сахарозу (контрольная группа), либо этанол (опытная группа) в объемном отношении, равном 6%. Новорожденные вскармливались матерями, которые питались аналогичным образом. Исследование показало, что потребление этанола самками во время беременности приводит к значительному увеличению уровня мозгового

гистамина у их плодов. Возрастание концентрации гистамина наблюдается также у новорожденных крысят, матери которых в период лактации получают этанол, по сравнению с соответствующими контрольными группами. Следует отметить, при замене этанола сахарозой в рационе кормящих крыс уровни гистамина в мозговых структурах новорожденных восстанавливаются до контрольных значений в течение одной недели [33].

Однако воздействие алкоголя во время беременности и лактации существенно не влияет на активность гистидиндекарбоксилазы (ГДК) в мозговых структурах плода и новорожденного. Эти данные показывают, что увеличение уровней гистамина при пролонгированном потреблении этанола не опосредовано изменениями активности ГДК и может быть либо прямым воздействием этанола в результате его метаболизма, приводящим к высвобождению гистамина, либо отражает периферические изменения содержания гистамина в организме матери [33]. Гематоэнцефалический барьер у плода пока не функционирует должным образом [28], что позволяет периферическому гистамину проникать в головной мозг [26]. Вполне вероятно, повышение уровня гистамина в крови матери, может отразиться на мозге плода. Возрастание уровня мозгового гистамина у крысят, матери которых потребляют этанол в период лактации, предполагает, что этанол, поступающий через молоко к новорожденным, способен индуцировать у них эти изменения [33], поскольку ранее сообщалось, что, хотя уровень этанола в крови матери не совсем такой же, как уровень алкоголя, появляющегося в молоке, существует прямая корреляция между ними [42].

## Заключение

Гистаминергические нейроны, гистамин и рецепторы к нему появляются в мозге животных и человека еще на ранних стадиях эмбриогенеза. В процессе своего развития гистаминергическая система находится под строгим контролем других аминергических систем, таких как дофаминергическая и орексинергическая системы. Так, уменьшение содержания дофамина и орексина приводит к увеличению числа гистаминергических нейронов. При этом, по мнению ряда ученых, дофамин во время эмбрионального нейрогенеза может паракринно регулировать терминальную дифференцировку гистаминпродуцирующих нейронов.

Кроме того, многие экспериментальные воздействия (введение вальпроевой кислоты, алкогольная интоксикация и др.) и некоторые патологические состояния (сахарный и несахарный диабет, гипо- и гипертиреоз) оказывают влияние на развитие гистаминергической системы мозга.

## Литература (references)

1. Зиматкин С.М. Гистаминергические нейроны мозга. – Минск: Новое знание, 2015. – 319 с. [Zimatkin S.M. *Gistaminergicheskie nejrony mozga*. Histaminergic neurons of the brain. – Minsk: New knowledge, 2015. – 319 p. (in Russian)]
2. Artavanis-Tsakonas S., Rand M.D., Lake R.J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development // *Science*. – 1999. – V.284, N5415. – P. 770-776.
3. Auvinen S., Panula P. Development of histamine-immunoreactive neurons in the rat brain // *Journal of Comparative Neurology*. – 1988. – V.276, N2. – P. 289-303.
4. Balazs R., Patel A.J., Hajos F. Factors affecting the biochemical maturation of the brain: effects of hormones during early life // *Psychoneuroendocrinology*. – 1975. – V.1, N1. – P. 25-36.
5. Baronio D., Castro K., Gonchoroski T. et al. Effects of an H3R antagonist on the animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid // *PLoS One*. – 2015. – V.10. Suppl.1. – P. e0116363.
6. Baronio D., Puttonen H.A.J., Sundvik M. et al. Embryonic exposure to valproic acid affects the histaminergic system and the social behavior of adult zebrafish (*Danio rerio*) // *British Journal of Pharmacology*. – 2018. – V.175, N5. – P. 797-809.
7. Battie C.A., Verity M.A. Morphology of developing cerebral cortical synaptosomal fractions isolated from eu- and hypothyroid rats // *Brain Research*. – 1982. – V.255, N2. – P. 219-227.
8. Bjorklund A., Hakanson R., Nobin A. et al. Increase in rabbit hypothalamic histidine decarboxylase activity after oophorectomy and thyroidectomy // *Experientia*. – 1982. – V.28, N10. – P. 1232-1233.
9. Blanco I., Rodergas E., Picatoste F. et al. Effect of experimental hyper- and hypothyroidism on neonatal rat brain histamine levels // *Agents and Actions*. – 1978. – V.8, N4. – P.384.
10. Chen Y. C., Sundvik M., Rozov S. et al. MANF regulates dopaminergic neuron development in larval zebrafish // *Developmental biology*. – 2012. – V.370, N 2. – P. 237-49.
11. Chen Y.C., Semenova S., Rozovet S. et al. A novel developmental role for dopaminergic signaling to specify hypothalamic neurotransmitter identity // *Journal of Biological Chemistry*. – 2016. – V. 291. N 42. P. 10-15.

12. Codola R., Garcia A. Effect of thyroid state on histamine h<sub>1</sub> receptors in adult and developing rat brain // *Biochemical Pharmacology*. – 1985. – V.34, N 23. – P. 4131-4136.
13. Correa F.M.A., Saavedra J.M., High histamine levels in specific hypothalamic nuclei of Brattleboro rats lacking vasopressin // *Brain Research*. – 1983. – V.276, P. – 247-252.
14. Cosacak M.I., Papadimitriou C., Kizil C. Regeneration, plasticity, and induced molecular programs in adult Zebrafish brain // *BioMed Research International*. – 2015. – P. 1-10.
15. Dulcis D., Jamshidi P., Leutgeb S. et al. Neurotransmitter switching in the adult brain regulates behavior // *Science*. – 2013. – V.340, N6131. – P. 449-453.
16. Haas H., Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2003. – V.4, N2. – P. 121-130.
17. Haas H.L., Sergeeva O. A., Selbach O. Histamine in the nervous system // *Physiological Reviews*. – 2008. – V.88, N3. – P. 1183-1241.
18. Happé F., Ronald A. The ‘fractionable autism triad’: a review of evidence from behavioural, genetic, cognitive and neural research // *Neuropsychology Review*. – 2008. – V.18, N4. – P. 287-304.
19. Kaslin J., Ganz J., Brand M. Proliferation, neurogenesis and regeneration in the non-mammalian vertebrate brain // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. – 2008. – V.363, N1489. – P. 101-122.
20. Kimberly W.T., LaVoie M.J., Ostaszewski B.L. et al. Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2 // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2003. – V.100, N11. – P. 6382-6387.
21. Kinnunen A., Lintunen M., Karlstedt K. et al. In situ detection of H1-receptor mRNA and absence of apoptosis in the transient histamine system of the embryonic rat brain // *The Journal of Comparative Neurology*. – 1998. – V.394, N1. – P. 127-137.
22. Kizil C., Kaslin J., Kroehne V. et al. Adult neurogenesis and brain regeneration in zebrafish // *Developmental Neurobiology*. – 2011. – V.72, N3. – P. 429-461.
23. Kobayashi K., Morita S., Sawada H. et al. Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase locus results in severe catecholamine depletion and perinatal lethality in mice // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – V.270, N45. – P. 27235-27243.
24. Lee Y., Kim Y.-H., Yun J.-S. et al. Valproic acid decreases the proliferation of telencephalic cells in zebrafish larvae // *Neurotoxicology and Teratology*. – 2013. – V.39, P. 91-99.
25. Lindholm P., Saarma M. Novel CDNF/MANF family of neurotrophic factors // *Developmental Neurobiology*. – 2010. – V.70, N5. – P. 360-371.
26. Molina-Hernandez A., Díaz N.F., Arias-Montaña J.A. Histamine in brain development // *Journal of Neurochemistry*. – 2012. – V.122, N5. – P. 872-882.
27. Nicholson J.L., Altman J. The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of the rat cerebellar cortex. II. Synaptogenesis in the molecular layer // *Brain Research*. – 1972. – V.44, N1. – P. 25-36.
28. Nissinen M.J., Karlstedt K., Castrén E. et al. Expression of histidine decarboxylase and cellular histamine-like immunoreactivity in rat embryogenesis // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 1995. – V.43, N12. – P. 1241-1252.
29. Nornes S., Groth C., Camp E. et al. Developmental control of Presenilin1 expression, endoproteolysis, and interaction in zebrafish embryos // *Experimental Cell Research*. – 2003. – V.289, N1. – P. 124-132.
30. Peitsaro N., Kaslin J., Anichtchik O.V. et al. Modulation of the histaminergic system and behaviour by alpha-fluoromethylhistidine in zebrafish // *Journal of Neurochemistry*. – 2003. – V.86, – P. 432-441.
31. Phiel C.J., Zhang F., Huang E.Y. et al. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – V.276, N39. – P. 36734-36741.
32. Raber J. Histamine receptor-mediated signaling during development and brain function in adulthood // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2007. – V.64. – P. 735-741.
33. Rawat A.K. Development of histaminergic pathways in brain as influenced by maternal alcoholism // *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*. – 1980. – V.27, N1. – P. 91-103.
34. 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 // *The Journal of Comparative Neurology*. – 1988. – V.276. – P. 304-311.
35. Shen J., Bronson R.T., Chen D.F. et al. Skeletal and CNS defects in presenilin-1-deficient mice // *Cellular*. – 1997. – V.89, N4. – P. 629-639.
36. Solis K.H., Méndez L.I., García-López G. et al. The histamine H1 receptor participates in the increased dorsal telencephalic neurogenesis in embryos from diabetic rats // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. – V.11. – P. 1-11.
37. Sundvik M., Chen Y. C., Panula P. Presenilin1 regulates histamine neuron development and behavior in zebrafish, *Danio rerio* // *Journal of Neuroscience*. – 2013. – V.33, N4. – P. 1589-1597.
38. Sundvik M., Kudo H., Toivonen P. et al. The histaminergic system regulates wakefulness and orexin/hypocretin neuron development via histamine receptor H1 in zebrafish // *FASEB Journal*. – 2011. – V.25. – P. 4338-4347.



39. Tanzi R.E., Bertram L. Twenty years of the alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective // Cellular. – 2005. – V.120, N4. – P. 545-555.
40. Tuomisto L. Delayed ontogenesis of histamine in the hypothalamus of the homozygous Brattleboro rat // Agents and Actions. – 1986. – V.18, N1/2. – P. 219-221.
41. Vanhala A., Panula P., Yamatodani A. Distribution of histamine-, 5 hydroxytryptamine, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons and nerve fibers in developing rat brain // The Journal of Comparative Neurology. – 1994. – V.347, N1. – P. 101-114.
42. Vorherr H. Drug excretion in breast milk // Postgraduate Medical Journal. – 1974. – V.56, N4. P. 97-104.
43. Wright C., Shin J.H., Rajpurohit A. et al. Altered expression of histamine signaling genes in autism spectrum disorder // Translational Psychiatry. – 2017. – V.7, N5. – P. 1126.
44. Zhou Q.Y., Palmiter R.D. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic // Cellular. – 1995. – V.83, N7. – P. 1197-1209.

### **Информация об авторах**

*Зиматкин Сергей Михайлович* – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: smzimatkin@mail.ru

*Заерко Анастасия Викторовна* – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: wersall\_91@mail.ru

*Федина Екатерина Михайловна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: phedina.katerina@mail.ru