

УДК 612.821.7

РОЛЬ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РЕГУЛЯЦИИ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ–СОН

© 2013 г. В. М. Ковальзон

Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва

Поступила в редакцию 22.04.2013 г.

Рассматриваются строение, морфологические и нейрохимические связи гистаминергической системы головного мозга – одного из важнейших механизмов поддержания бодрствования. Кратко описываются биохимия оборота гистамина, гистаминовые рецепторы. Особая роль уделена связи между гистаминовой и орексиновой (гипокретиновой) системами. Приводятся примеры эффектов на цикл бодрствование–сон, вызываемых путем экспериментального воздействия на гистаминергическую систему.

Ключевые слова: цикл бодрствование–сон, гистамин, рецепторы гистамина, орексин/гипокретин.

DOI: 10.7868/S0131164613060088

Со времен открытия Морuzzi и Мэгуном в конце 40-х годов прошлого века ретикулярной формации ствола стало ясно, что нормальное функционирование таламо-кортикальной системы мозга, обеспечивающее все формы поведения млекопитающих и весь спектр сознательной деятельности человека, возможно только при наличии тонических мощных воздействий со стороны определенных подкорковых структур, называемых активирующими. Прямое изучение нейронов, вовлеченных в регуляцию сна–бодрствования, проведенное во второй половине минувшего столетия, показало, что благодаря этим воздействиям мембрана большинства кортикальных нейронов в бодрствовании деполяризована на 5–10 мВ по сравнению с потенциалом покоя (–68/–70 мВ). Только в таком состоянии *тонической деполяризации* эти нейроны способны обрабатывать информацию и отвечать на сигналы, приходящие к ним от других нервных клеток, как рецепторных, так и внутримозговых. Таких систем тонической деполяризации или восходящей активации мозга (*ascending arousal system*; их можно также условно назвать “центрами бодрствования”) несколько – по видимому, не менее десяти, расположены они на всех уровнях мозговой оси и выделяют различные химические медиаторы: ацетилхолин, глутамат, норадреналин, серотонин, гистамин, дофамин, орексин/гипокретин. Детали строения и функционирования этих систем подробно изложены в ряде недавних русскоязычных обзоров [1–5].

Особую роль в этом слаженном “оркестре” систем поддержания бодрствования играет гистаминергическая, расположенная в туберомамил-

лярном (бугорково-сосцевидном) ядре (ТМЯ, *tuberomammillar nucleus – TMN*) заднего гипоталамуса [6–12]. По методическим причинам, точная локализация этой системы и ее проекций в головном мозге крыс была описана позже, чем других мозговых аминов – лишь в 1983–1984 годах японскими и американскими авторами [13, 14]. В 1977 г. Жан-Шарль Шварц из Центра Поля Брока в Париже впервые высказал предположение о критической роли именно гистаминергической системы головного мозга в формировании реакции *arousal* [15]. А в 1988 году в лаборатории Мишеля Жуве был обнаружен гистаминергический “*arousal-механизм*” в гипоталамусе кошки [16].

ТМЯ – единственный источник гистамина в головном мозге позвоночных, а гистамин – главный передатчик, выделяемый нейронами ТМЯ. Однако, кроме него, эти клетки синтезируют также гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и нейропептиды – галанин, энкефалины, тиролиберин и субстанцию П [10]. Туберомамиллярную область крысы подразделяют на медиальную, вентральную и диффузную зоны, простирающиеся от каудального окончания гипоталамуса до середины 3-го желудочка. Подобным образом она устроена и у человека, но в его огромном мозге гистаминергические нейроны более многочисленны и занимают относительно большую часть гипоталамуса. Их характерные морфологические особенности: несколько тонких первичных дендритов с перекрывающимися ветвлениями и малыми аксодендритными синаптическими контактами, а также тесный контакт этих дендритов с

глией, их проникновение через эпендиму и контакты с ликвором для секреции в него и получения из него различных регуляторных веществ [15]. Биохимической особенностью гистаминергических нейронов является необычайное разнообразие маркеров всевозможных нейротрансмиттерных систем: глутаматдекарбоксилазы (фермента синтеза ГАМК); аденозиндеаминазы (цитопластического фермента, участвующего в инактивации аденозина); множества пептидов — галанина (пептида, солокализирующегося с ГАМК и со всеми моноаминами), (*Met⁵enkephalyl-Arg⁶Phe⁷* (пептида, выщепляющегося из белка проэнкефалин-А), субстанции П, тиролиберина и натрийуретического пептида мозга. Также нейроны ТМЯ содержат фермент *МАО-В*, который деаминирует телеметилгистамин, основной метаболит гистамина в мозге. Наконец, эти нейроны могут захватывать и декарбоксилировать экзогенный 5-окситриптофан (предшественник серотонина), синтезируемый другими клетками. Наличие столь многих ко-трансмиттерных функций у одних и тех же нейронов является уникальным свойством ТМЯ [15].

Подобно большинству других активирующих систем, гистаминергическая система ТМЯ устроена по “древовидному” принципу: очень небольшое количество крупноклеточных (25–35 μm) нейронов (в мозге крысы — лишь 3–4 тысячи, в мозге человека — 64 тысячи) иннервируют миллиарды клеток новой, древней коры и подкорковых структур за счет колоссального ветвления своих немиелинизированных аксонов (каждый аксон образует сотни тысяч ответвлений). Восходящие волокна ТМЯ образуют 2 пути — латеральный (через латеральный пучок переднего мозга) и перивентрикулярный, объединяющиеся в диагональной полоске Брока в общую проекцию (в основном ипсилатеральную) на многочисленные структуры переднего мозга, включая кору, обонятельную луковицу, гиппокамп, хвостатое ядро, *n. accumbens*, бледный шар и миндалевидный комплекс. Очень насыщенную иннервацию со стороны нейронов ТМЯ демонстрируют также многие гипоталамические ядра: супрахиазмальное, супраоптическое, полукружное, вентромедиальное [17].

Наиболее мощные восходящие проекции направляются в нейрогипофиз, в близлежащие дофамин-содержащие области вентральной покрышки среднего мозга (*VTM*) и компактной части черной субстанции (*substance nigra/pars compacta* — *SNpc*), в базальную область переднего мозга (крупноклеточные ядра безымянной субстанции, содержащие ацетилхолин и ГАМК), в стриатум, неокортекс, гиппокамп, миндалину и таламические ядра средней линии, а нисходящие — в мозжечок, мост, продолговатый и спинной мозг, включая ядра черепных нервов (ядро

тройничного нерва), центральное серое вещество, бугры четверохолмия, черную субстанцию, синее (голубое) пятно, покрышку среднего мозга и моста, дорзальные ядра шва (рис. 1). У крыс и мышей гистамин-содержащие нейроны обнаружены также в супрахиазмальных ядрах (*СХЯ*) переднего гипоталамуса — главном циркадианном ритмоводителе головного мозга. Кроме того, показана реципрокная взаимосвязь *СХЯ* и ТМЯ [18]. Тщательные нейроморфологические исследования, проведенные в лаборатории Жуве и в других лабораториях мира на мозге кошки и крысы, показали, что гистаминергические нейроны ТМЯ проецируются также на ядра мезопонтинной покрышки, выделяющие ацетилхолин (*laterodorsal tegmentum/pedunculopontine tegmentum* — *LDT/PPT*) и норадреналин (*locus coeruleus* — *LC*), на дорзальные ядра шва, синтезирующие серотонин (*dorsal raphe* — *DR*) [17].

В свою очередь, гистаминергические нейроны ТМЯ получают афференты от инфраламбической коры, латеральной области перегородки, септально-диагонального комплекса, гиппокампа, преоптической области переднего гипоталамуса, адренергических клеток *C1–C3*, норадренергических нейронов *A1–A3* и серотонинергических клеток *B5–B9* (вентролатеральная и дорзомедиальная части продолговатого мозга, ядра шва). Наиболее мощные тормозные (ГАМК/галанинергические) проекции на ТМЯ исходят из “центра сна” *VLPPO*, а возбуждающие — от орексин/гипокретин-содержащих нейронов в латеральном гипоталамусе [6].

Интересно, что лишь одиночные волокна достигают ТМЯ от норадреналин-содержащих клеток синего пятна и дофамин-содержащих нейронов *VTM* и *SNpc* [6, 15]. Однако при болезни Паркинсона, связанной с разрушением дофаминергической передачи, наблюдается двукратное повышение концентрации гистамина, поступающего из ТМЯ в *SNpc* и ее проекцию — бледный шар [8].

Исключительно важны взаимосвязи между гистаминергической и орексин/гипокретинергической системами мозга [19]. Орексиновые нейроны играют важнейшую роль в координации активности аминергических систем головного мозга, интегрируя поступающие циркадианно-оптические импульсы, с одной стороны, и нутриционно-метаболические — с другой. Максимальная частота разрядов орексиновых нейронов, так же, как аминергических, наблюдается в состоянии активного бодрствования, а минимальная (нулевая) — в быстром сне. Активация гистаминовых нейронов — одна из важнейших функций орексинергической системы. Это впервые было показано уже вскоре после открытия орексин/гипокретинергической системы [1], когда в опытах

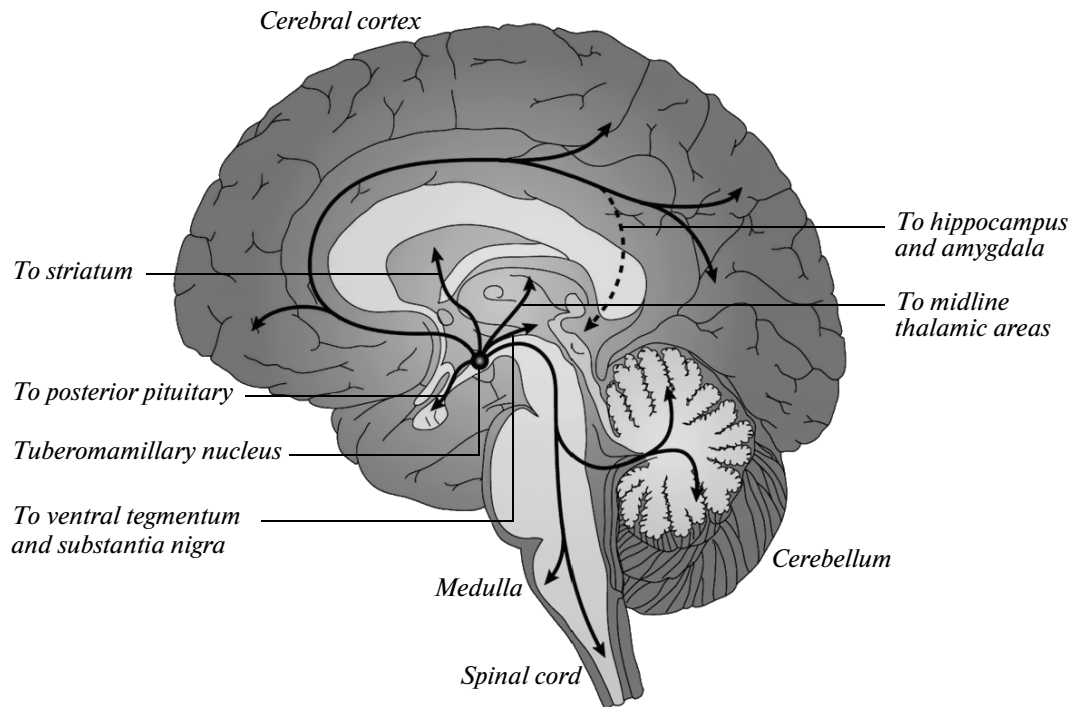


Рис. 1. Основные проекции гистаминергической системы головного мозга человека (цит. по [6]).

Обозначения: *Tuberomammillary nucleus* – туберомамиллярное ядро (ТМЯ); *To posterior pituitary* – к заднему гипофизу; *To striatum* – к стриатуму; *Cerebral cortex* – кора мозга; *To hippocampus and amygdala* – к гиппокампу и миндалине; *To midline thalamic areas* – к таламическим ядрам средней линии; *Cerebellum* – мозжечок; *Medulla* – продолговатый мозг; *Spinal cord* – спинной мозг.

с непосредственным введением орексина в желудочки мозга крыс последующее повышение поведенческой активности исчезало, если блокировалась гистаминергическая передача. Кроме того, было показано, что содержание гистамина в мозге мутантных собак-“нарколептиков” и ликворе больных нарколепсией отличается от нормы [20].

Оба медиатора – гистамин и орексин – действуют синергично, играя уникальную роль в поддержании бодрствования. Орексин/гипокретин-содержащие нейроны располагаются в задне-латеральном гипоталамусе и перифорникальной области, в непосредственной близости от гистаминовых нейронов ТМЯ. Оба ядра частично перекрываются и образуют функциональное единство. Оба орексин/гипокретина непосредственно возбуждают гистаминовые нейроны через свои рецепторы 2-го типа и активацию натрий-кальциевого ионного обмена. Орексин часто сококализуется с динорфином, который также может участвовать в возбуждении гистаминергических нейронов путем подавления ГАМК-ергического тормозного пути. Однако гистаминовые нейроны, по-видимому, *не влияют непосредственно* на возбудимость орексиновых нейронов, так что прямое взаимодействие этих двух систем носит односторонний характер [20]. На гистаминовых нейронах имеются также возбуди-

тельные каннабиноидные рецепторы, однако их роль в интегративной деятельности мозга остается неясной [20].

Считается, что гистаминергические *arousal*-эффекты в значительной степени опосредуются холинергической активацией. В отличие от гистаминергических, холинергические “*REM-waking on*” нейроны весьма активны как в бодрствовании, так и в быстром сне, и ответственны за десинхронизацию ЭЭГ в этих состояниях. Гистаминергическая же система участвует в возникновении и поддержании кортикальной активации не только напрямую, но и путем возбуждения кортикопетальных холинергических нейронов базальной области переднего мозга, а также возбудительного взаимодействия с холинергическими таламическими и гипоталамическими проекциями, исходящими из мезопонтинной покрывки [20].

Тесное взаимодействие в регуляции бодрствования также осуществляется между гистаминергическими и двумя другими аминергическими системами головного мозга, участвующими в общем “восходящем активирующем потоке” – норадренергической и серотонинергической. Все их нейроны относятся к группе “*waking-on*” – активны только в бодрствовании, резко снижают частоту импульсации в медленном сне и полностью прекращают ее в быстром. Детали этого взаимо-

действия изучены недостаточно, но опыты на мутантных собаках-“нарколептиках” (см. далее) показывают, что именно гистаминергические нейроны, по-видимому, ответственны за элементы “сознания”, связанные с таламо-кортикальной и другими системами переднего мозга, в то время как норадренергические и серотонинергические клетки в большей степени связаны с поддержанием мышечного тонуса во время бодрствования [20].

На гистаминергических нейронах практически нет возбуждающих рецепторов дофамина ($D1$ и $D2$), однако эти клетки содержат в большом количестве белки – переносчики и ферменты – способные захватывать предшественник дофамина – натуральный дезоксифенилаланин (ДОФА) – в межклеточной среде, транспортировать его внутрь клетки и там превращать в дофамин [10].

Резюмируя, можно сказать, что гистаминергическая и другие аминергические системы промежуточного, среднего мозга и ствола обладают весьма значительным сходством в своей морфологии, клеточной и системной физиологии. Обладая множественными взаимными связями, они формируют самоорганизующуюся сеть, своего рода “оркестр”, как уже говорилось выше, в котором орексиновые (гипокретиновые) нейроны играют роль дирижера, а гистаминовые – первой скрипки [8].

Как известно, гистамин образуется из аминокислоты гистидина, поступающей в организм с белковой пищей. В отличие от гистамина, гистидин проходит гемато-энцефалический барьер и захватывается белком-транспортером натуральных аминокислот, переносящим его внутрь нейрона. Нейроны ТМЯ экспрессируют фермент гистидин-декарбоксилазу (ГДК), отщепляющий от молекулы гистидина карбоксил и превращающий ее в гистамин. ГДК наиболее активна в соме, но проявляется также в варикозных расширениях и нервных окончаниях отростков. Фактором ограничения скорости синтеза гистамина является тканевая концентрация его предшественника, гистидина. Гистамин переносится в везикулы с помощью особого белка, называемого везикулярный моноаминный транспортер 2-го типа ($VMAT-2$), и там накапливается. Эти везикулы располагаются не только в клеточных телах, но и в концевых пластинках и варикозных расширениях аксонов. При возникновении потенциала действия гистамин выделяется Ca^{++} -зависимым путем. Выделившийся в синаптическую щель или межклеточное пространство гистамин, не связавшийся с рецептором, инактивируется путем метилирования с помощью фермента гистаминметилтрансферазы (синтезируемого постсинаптически или в глии), превращающей его в

телеметилгистамин. Последний подвергается окислительному деаминированию с помощью фермента $MAO-B$, превращаясь в t -метил-имидазолуксусную кислоту (рис. 2). Механизма обратного захвата для гистамина не существует. Обычно период полужизни нейронального гистамина составляет около получаса, но он может резко укорачиваться под воздействием внешних факторов, например, стресса [6, 21].

Известно 4 типа метаботропных рецепторов гистамина, связанных с G (гуанидин-сцепленными)-белками (G -proteins): два возбуждающих ($H1$ и $H2$) и два тормозных ($H3$ и $H4$) [22] (рис. 3). Активация постсинаптических рецепторов $H1$ или $H2$, расположенных на соме нейронов-мишеней, запускает внутриклеточные молекулярные каскады, связанные с аденозилтрифосфатом (АТФ), аденилилциклазой и циклическим аденозилмонофосфатом (цАМФ), повышает клеточную активность и возбудимость, либо снижает фоновый ток утечки K^+ (I_{KL}) или пост-гиперполяризационный ток (I_{AHP}), либо повышая активируемый гиперполяризацией катионный ток (I_H). Также гистамин взаимодействует с полиаминной областью $NMDA$ рецептора, модулируя возбуждающие постсинаптические потенциалы ($EPSPs$) [21, 22]. *Пресинаптические* ауто- и гетерорецепторы типа $H3$ могут располагаться на соме, аксонах и дендритах, тормозя синтез и выделение гистамина и других передатчиков. Что касается $H3$ *постсинаптических* рецепторов, находящихся на соме клеток-мишеней, то, например, в стриатуме они встречаются часто в паре с дофаминовыми рецепторами $D2$, понижая их сродство с лигандами [23, 24]. Интересным свойством всех гистаминергических рецепторов является их высокая конститутивная активность, то есть спонтанная активность в отсутствие гистамина. Эта активность играет важную регуляторную роль в мозге, участвует в регуляции сна-бодрствования и когнитивных функций путем модуляции выброса или синтеза гистамина и других нейротрансмиттеров. Уже несколько обратимых агонистов $H3$ рецепторов, способных ее блокировать, проходят клинические испытания на больных шизофренией, эпилепсией, нарколепсией, ожирением и болезнью Альцгеймера [25]. Другим отличительным свойством является множественность изоформ, происходящих из общего гена и образующихся за счет альтернативного сплайсинга. Рецепторы $H1-H3$ повсеместно представлены в головном мозге, а рецептор $H4$ – главным образом в спинном мозге [21, 25].

Интересно, что, кроме нейрональных, тучных и микроглиальных, ГДК экспрессируют клетки эпендимы головного мозга. Этот гистамин может быть вовлечен в регуляцию образования стволовых клеток, расположенных под эпендимальным

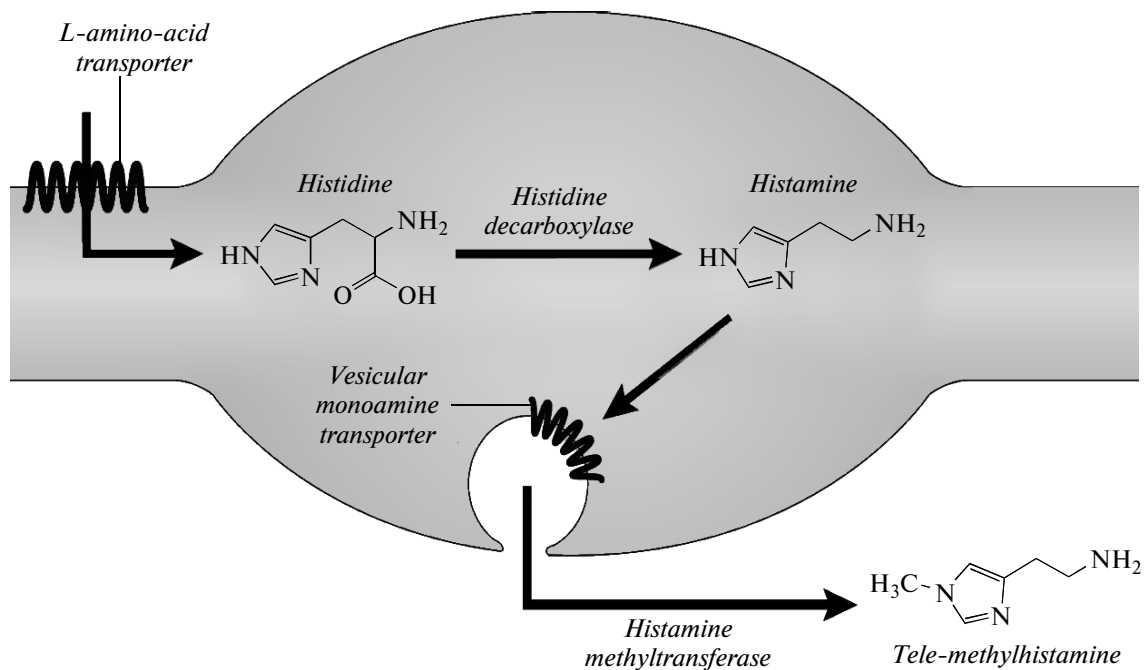


Рис. 2. Синтез и метаболизм гистамина в головном мозге (цит. по [6]).

Обозначения: *L-amino-acid transporter* – переносчик *l*-аминокислот; *Histidine* – гистидин; *Histidine decarboxylase* – гистидин декарбоксилаза; *Histamine* – гистамин; *Vesicular monoamine transporter* – везикулярный переносчик моноаминов; *Histamine methyltransferase* – гистаминметилтрансфераза; *Tele-methylhistamine* – теле-метилгистамин.

слоем. Нейрональные стволовые клетки *in vitro* реагируют на лиганды рецепторов *H1* и *H2* [21].

Считается, что активирующий эффект нейронального гистамина опосредуется главным образом через *H1* рецепторы; наибольшая их насыщенность отмечается в лобной коре и миндалине, а наименьшая – в мозжечке и спинном мозге. Именно эти рецепторы ответственны за “пробуждающий” эффект введения гистамина у кошек. Более того, активирующие холинергические нейроны базальной области переднего мозга (*n. basalis magnocellularis*), проецирующиеся в кору, также возбуждаются под воздействием агонистов *H1* [20]. Постсинаптическое возбуждение, возникающее в результате активации рецептора *H1*, сцепленного с белками группы *Gq/11* и фосфолипазой *C*, вызывает образование двух вторичных посредников – диацилглицерина (*DAG*) и инозитолтрифосфата (*IP3*), а также выброс ионов Ca^{++} из внутриклеточного депо. Все это дает начало целому каскаду событий: 1) открытию катионных каналов, приводящему к деполяризации; 2) активации электрогенного Na - Ca обменника (*NCX*), также приводящей к деполяризации; 3) образованию NO и циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ); 4) открытию Ca^{++} -зависимых K^+ -каналов, приводящему к гиперполяризации [10].

Если экспериментально заблокировать K^+ ток утечки путем непосредственного воздействия G -белка, то таламические релейные ядра “откры-

ваются” и возникает реакция активации новой коры. Может также возникать и прямое возбуждение корковых нейронов. Считается, что для возбуждения холинергических септальных нейронов необходима активация нечувствительных к тетродотоксину Na каналов, а для возбуждения серотонинергических нейронов дорзальных ядер шва – смешанных катионных каналов. Активация *H1* рецепторов приводит также к учащению разрядов нейронов супрахиазмального ядра и холинергических базальных ядер переднего мозга [10].

В то же время *H2* рецепторы ответственны в первую очередь за процессы обучения и памяти; их высокая насыщенность отмечается в коре, базальных ганглиях, гиппокампе и миндалине. Эти активирующие рецепторы, подобно β -адренорецепторам и рецепторам серотонина 2-го типа, сцеплены с белком *Gs*, аденилилциклазой и протеинкиназой *A*, фосфорилирующей белки и активирующей транскрипционный фактор *CREB*. Этим сигнальным путем данные передатчики блокируют Ca^{++} -зависимую K^+ проводимость, ответственную за длительную пост-гиперполяризацию и накопление разрядов (экзальтацию). Таким образом модулируется реакция нейронов-мишеней в коре большого мозга и гиппокампе – одни и те же стимулы могут вызывать, в зависимости от уровня аминергической активации, реакцию, состоящую либо из нескольких, либо из многих потенциалов действия. На уровне созна-

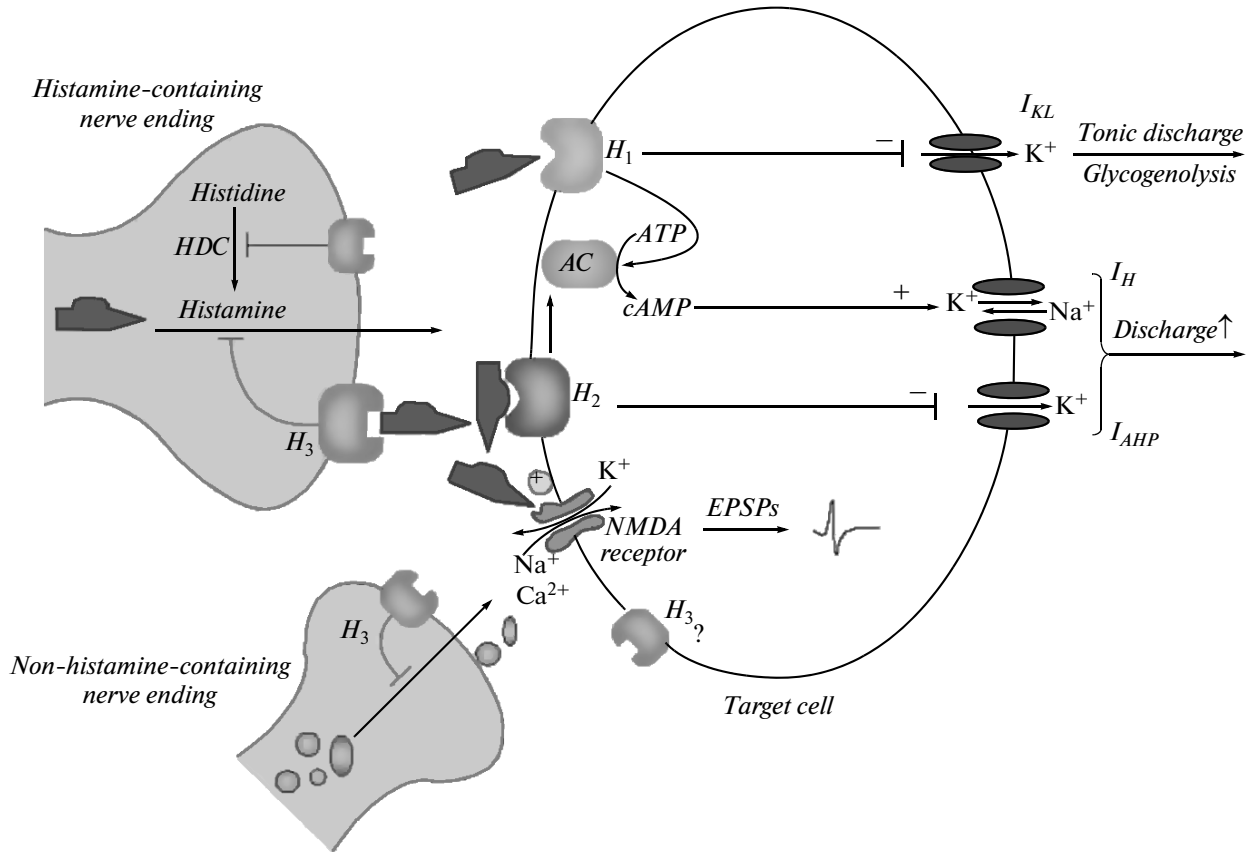


Рис. 3. Опосредуемая гистамином передача и клеточные механизмы, участвующие в реализации его функций (цит. по [23]). Пояснения в тексте.

Обозначения: *Histamine-containing nerve ending* – гистамин-содержащее нервное окончание; *Histidine* – гистидин; *HDC* – гистидиндекарбоксилаза (ГДК); *Histamine* – гистамин; *H₁* – рецептор гистамина 1-го типа; *H₂* – рецептор гистамина 2-го типа; *H₃* – рецептор гистамина 3-го типа; *AC* – аденилициклаза; *ATP* – аденозилтрифосфат (АТФ); *cAMP* – циклический аденозилмонофосфат (цАМФ); *NMDA receptor* – рецептор *NMDA*; *EPSPs* – возбуждающие постсинаптические потенциалы; *I_{KL}* – фоновый ток утечки K⁺; *I_H* – активируемый гиперполяризацией катионный ток; *I_{AHP}* – послегиперполяризационный ток; *Tonic discharge* – тонический разряд; *Glycogenolysis* – гликогенолиз; *Discharge* ↑ – усиление разрядов; *Target cell* – клетка-мишень; *Non-histamine-containing nerve ending* – не-гистамин-содержащее нервное окончание.

ния такая потенциация возбуждения необходима, как предполагается, для усиления внимания [10].

Что касается *H₃* рецепторов, то, как указывалось выше, они функционируют как ауторецепторы на соме, дендритах и варикозных расширениях аксонов гистаминергических нейронов, формируя отрицательную обратную связь, ограничивающую синтез и выброс гистамина. Однако, что еще более важно, они функционируют и как гетерорецепторы, располагаясь на варикозных расширениях негистаминергических аксонов (рис. 4). Таким образом они модулируют выброс глутамата, ГАМК, норадреналина и ацетилхолина. *H₃* рецепторы сцеплены с белком *Gq* и высоковольтными Ca⁺⁺ каналами – типичным механизмом выброса нейротрансмиттера [10].

Микродиализ гистамина в преоптической области и переднем гипоталамусе крыс показал, что

его внеклеточный уровень претерпевает циркадианную ритмичность, причем максимумы совпадают с периодами бодрствования, когда наблюдается наибольшая активность гистаминергических нейронов. В периоды медленного сна уровень гистамина снижается и достигает минимума в быстром сне. Депривация сна не влияет на уровень гистамина, указывая на то, что он отражает циркадианную, а не гомеостатическую составляющую двухкомпонентной модели Борбели [10, 26]. Считается, что в ходе продолжительного бодрствования, депривации сна, высокого уровня активности центральной нервной системы происходит накопление аденозина в ключевых областях головного мозга, ответственных за развитие сна. Рецепторы аденозина *A1*, позитивно сцепленные с различными K⁺ каналами и негативно – с Ca⁺⁺ каналами и цАМФ, вызывают пост- и пресинаптическое торможение многих “центров бодрство-

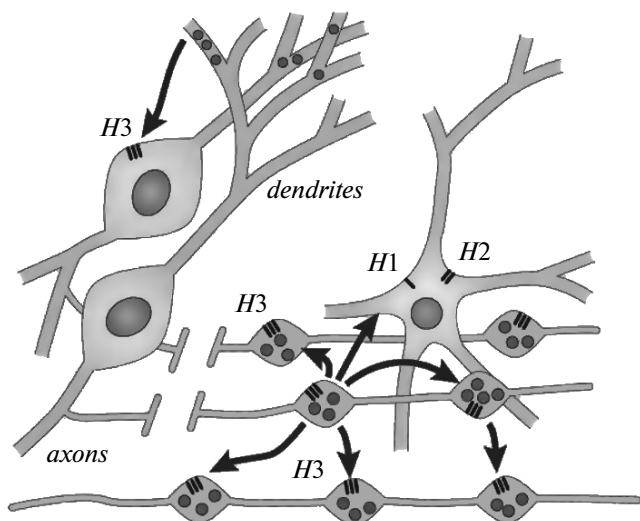


Рис. 4. Гистаминергические нейроны и их мишени. Рецепторы *H1* и *H2* располагаются на some клетках-мишеней, *H3* ауторецепторы – на some, дендритах и аксонах, а *H3* гетерорецепторы – на аксонах. Выделение гистамина происходит из дендритных и аксональных везикул (цит. по [6]).

Обозначения: *H1*, *H2*, *H3* – рецепторы гистамина; *axons* – аксоны; *dendrites* – дендриты.

вания”, особенно холинергических ядер базальной области переднего мозга. Интересно, что аденозин не оказывает никакого действия на гистаминергические нейроны [10].

Гистаминергические нейроны являются ритмоводителями и демонстрируют регулярные спонтанные низкочастотные разряды (1–4 Гц). При пробуждении и поведенческой активации их частота возрастает, при засыпании и медленном

сне – снижается, при быстром сне – исчезает (рис. 5). Торможение гистаминергических нейронов во сне опосредуется ГАМК-ергическими нейронами “центра сна” в вентро-латеральной преоптической области (*VLPO*) [21]. Кроме этого, на ТМЯ нейроны оказывают воздействие тормозные нейропептиды – галанин и эндоморфин. Гистаминергических рецепторов на клетках *VLPO* нет, так что непосредственное взаимодействие этих двух систем – гистаминергического “центра бодрствования” ТМЯ и ГАМК-ергического “центра сна” *VLPO* – носит односторонний характер. Считается, что такой тип взаимодействия гистаминовой системы с активирующей (орексинергической, см. выше) и тормозной (ГАМК-ергической) придает дополнительную устойчивость всему механизму [27].

Нейрональный гистамин участвует во множестве функций мозга: поддержании гомеостаза мозговой ткани, регуляции некоторых нейроэндокринных функций, поведения, биоритмов, репродукции, температуры и массы тела, энергетического обмена и водного баланса, в реакции на стресс. Кроме поддержания бодрствования, мозговой гистамин участвует в сенсорных и моторных реакциях, регуляции эмоциональности, обучении и памяти [21]. Что касается регуляции циркадианной ритмики, то гистаминовая недостаточность приводит к снижению общего уровня поведенческой активности и нарушению ритмической экспрессии часовых генов *mPer1* и *mPer2* во “вторичных осцилляторах”, находящихся в неокортексе и стриатуме. Однако деятельность “первичного осциллятора” организма, локализованного в супрахиазмальных ядрах преоптической области переднего гипоталамуса, при этом

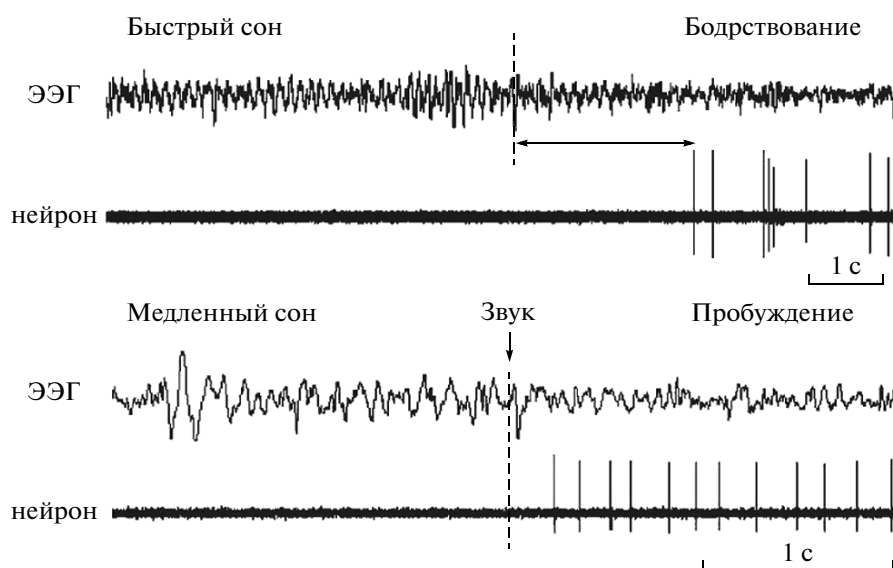


Рис. 5. Гистаминергический нейрон мыши в цикле бодрствование–сон (цит. по [6]).

не изменяется. Это указывает на то, что гистамин, очевидно, модулирует поведение уже “на выходе” циркадианного ритмоводителя [20].

Впервые соображения о том, что гистамин является “гормоном бодрствования”, появились после того, как в 50-е годы XX века были обнаружены побочные снотворные эффекты первого поколения антигистаминовых препаратов (антагонистов *H1* рецепторов), проходящих барьер (димедрол и т.п.). Далее было обнаружено, что нейроны ТМЯ активны только в бодрствовании, но не во сне. Наконец, воздействие на гистаминергическую систему путем либо введения антагонистов рецепторов *H3*, которые ее активируют, либо введения α -фторметилгистидина, блокирующего синтез гистамина, либо удаления гена ГДК у нокаутных мышей, нарушает цикл бодрствования–сна у подопытных животных [21]. Блокада синтеза гистамина α -фторметилгистидином резко снижает уровень гистамина в головном мозге, подавляет бодрствование и увеличивает представленность медленного сна у лабораторных кошек и грызунов. А усиление гистаминергической передачи торможением деградации гистамина, наоборот, увеличивает представленность бодрствования [10]. Подобно орексиновым, гистаминовые нейроны могут вовлекаться в реакцию пробуждения, вызываемую гиперкапнией: они активируются при кратковременной гипоксии и умеренном ацидозе [10]. Из всех ныне известных нейронных систем гистаминергическая наиболее чувствительна к изменению уровня бодрствования [10, 12].

У мышей, нокаутных по гену ГДК, отмечается увеличение процентной представленности быстрого сна, снижение мощности θ -ритма – в бодрствовании и Δ -ритма – в медленном сне, снижение представленности бодрствования в темное время суток и повышенная сонливость. Последняя проявляется снижением как реактивности – латентности ко сну после воздействия на животное пробуждающими стимулами (выключением света или помещением мыши в новую клетку), так и активности в темный период суток по сравнению с контрольными мышами (*wild-type*). Мыши, нокаутные по гену ГДК или по гену рецептора *H1*, более активны, чем контрольные, в дневное время. Взаимодействуя с ГАМК-ергической системой, гистаминергическая система тормозит поведенческие проявления сенситизации (понятие, обратное толерантности), вызванной хроническим введением метамфетамина [28, 29].

До недавнего времени считалось, что гистаминергическая система является нисходящей по отношению к орексинергической, которая ею управляет, используя мощные древовидные ветвления своих аксонов, проецирующихся на нейроны ТМЯ. Однако недавние опыты показали, что

вышеописанный фенотип гомозиготных мышей, нокаутных по гену ГДК, лишь частично сходен, а частично отличен от такового у гомозиготных орексин-нокаутных животных. Обе мутантные линии демонстрируют избыточную фрагментацию сна и увеличение представленности быстрого сна, но отличия заключаются в следующем: 1) у мышей без гистамина повышенный процент быстрого сна наблюдается в светлый, менее активный период суток, а у мышей без орексина – в темный, более активный; 2) в отличие от мышей, лишенных гистамина, животные, лишенные орексина, не проявляют ни снижения бодрствования в “сумеречный” период (непосредственно предшествующий и следующий сразу за выключением света), ни нарушений ЭЭГ, и нормально реагируют увеличением бодрствования на помещение в новую обстановку; 3) те же животные, в отличие от лишенных гистамина, демонстрируют нарколепто-подобные приступы, а при помещении на вращающееся колесо – отсутствие двигательной активности [10].

Большой интерес привлекают также взаимоотношения между гистаминергической и меланинергической системами заднего гипоталамуса. Нейроны, содержащие пептид меланин-концентрирующий гормон, расположены там же, где орексинергические клетки, но разряжаются реципрокно орексинергическим и гистаминергическим [1–5]. Они, видимо, играют особую роль в гипоталамо-понтинном уровне регуляции быстрого сна [10].

Гистаминергическая система играет важную роль в формировании нарколептического фенотипа. Хотя само заболевание связано с недостаточностью *орексиновой* передачи, в опытах на собаках-“нарколептиках” (породы доберман-пинчер) было показано, что во время катаплексических приступов активность гистаминергических нейронов сохраняется, в то время как серотонинергических – резко снижается, а норадренергических – вовсе прекращается [30]. При этом антагонисты рецепторов *H3* снижают избыточную сонливость и катаплексические приступы, блокируя, по-видимому, тормозные ауторецепторы, обеспечивающие отрицательную обратную связь, что приводит к увеличению выброса гистамина в синаптические щели. Уже несколько веществ такого рода проходят клинические испытания в качестве лекарственных средств для лечения нарколепсии [10].

Таким образом, согласно современным представлениям, гистаминергическая активирующая система ответственна в первую очередь за кортикальную активацию ЭЭГ и высшие (когнитивные) функции головного мозга, тогда как тесно с ней связанная орексинергическая – в большей степени за поведенческие проявления пробужде-

ния и бодрствования, такие, как мышечный тонус, постуральные и локомоторные явления, потребление пищи и эмоциональное реагирование. Орексиновая недостаточность у человека является непосредственной причиной нарколептических приступов, а гистаминовая — избыточной дневной сонливости и внезапных “атак сна”, характерных симптомов не только нарколепсии, но и многих других, гораздо более распространенных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона [10].

Кроме этого, модуляция гистаминергической системы может быть использована для лечения и других нарушений цикла бодрствование—сон. Так, трициклический антидепрессант доксепин не только тормозит обратный захват норадреналина и серотонина, но и является антагонистом рецепторов *H1* и *H2*, и, вследствие этого, с успехом применяется для лечения бессонницы у пожилых больных. Наоборот, избыточная сонливость может быть подавлена введением антагонистов рецепторов *H3* [10].

Изучение гистаминергической ТМЯ системы с целью разработки новых веществ, подавляющих сонливость и усиливающих бодрствование, привело к открытию “пробуждающих” свойств монтирелина — негидролизуемого аналога тиролиберина, показавшего хороший эффект на модели “собачьей” нарколепсии. ТМЯ нейроны экспрессируют оба известных типа рецепторов тиролиберина, которые возбуждаются самим тиролиберинном и монтирелином. А на би-нокаутных по ГДК мышей монтирелин не действует. Таким образом, гистаминергическая система представляет собой важнейшую мишень для разработки новых “бодрящих” лекарственных препаратов, необходимых для лечения, в частности, нарколептиков и паркинсоиков. При болезни Паркинсона большая часть “центров бодрствования” постепенно дегенерирует, но гистаминергическая система остается интактной, так что обратимый агонист *H3* рецепторов способен вызывать бодрствование. Монтирелин на этих больных почти не эффективен из-за разрушения дофаминергической системы [10].

Вместе с тем надо сказать, что нарушения поведения лабораторных грызунов, вызванные избирательным разрушением тел гистаминергических клеток головного мозга, оказались не столь разительны, как это можно было ожидать. Так, Прияттам Широмаи, Дмитрий Геращенко и их сотрудники, работая с крупными и сильными крысами линии Спрэг-Дуули (возрастом до 6 месяцев и массой до 620 г), показали, что локальные внутримозговые инъекции этим животным специфических сапорин-содержащих нейротоксинов, позволяющие “прицельно” разрушать химически специфичные нейронные тела, не приводят

к значительным нарушениям цикла бодрствование—сон. Производимые ими разрушения поражали до 75% *Hist/TM* нейронов, а также до 90% *NA/LC* и *Ach/BF* нейронов, почти не затрагивая, насколько можно судить по представленным авторами результатам морфологического контроля, окружающих клеток. При этом оказалось, что одновременное разрушение одной, двух и даже трех (!) систем у одних и тех же животных приводит через 20 дней лишь к минимальным изменениям цикла сон—бодрствование, главным из которых является двукратное снижение представленности бодрствования при переходе от светлого к темному периоду суток и быстрого сна — в светлое время суток [31]. В значительной степени воспроизводился эффект, характерный для ГДК-нокаутных мышей [10].

Столь слабый эффект необратимого субтотального разрушения сразу трех “ключевых” активирующих систем, включая гистаминергическую, чья роль в поддержании бодрствования, казалось бы, неопровержимо доказана многочисленными нейроанатомическими, нейрофизиологическими, нейрофармакологическими, нейрохимическими, нейрогенетическими и клинико-неврологическими данными [4], заставляет с большей осторожностью отнестись к приведенной выше схеме восходящих активирующих потоков. Быть может, некоторые нейронные системы, активация которых воспринимается нами сегодня как причина тонической деполяризации коры, на самом деле является ее следствием, а истинной причиной является активация каких-то других, еще неизвестных систем [4]?

Высказывалось соображение, что столь слабый эффект “хронических” разрушений может быть связан, по крайней мере, отчасти, с довольно значительным сроком (по меркам “крысиной” жизни) восстановления; мол, за 3 недели после разрушения в мозге успевают произойти грандиозные восстановительные процессы [12]. Однако применение новейшего оптогенетического метода позволяет производить кратковременное обратимое (“острое”) избирательное включение и выключение тех или иных нейронных групп у лабораторных мышей без всякого наркоза в условиях свободного поведения. При этом вновь были обнаружены очень умеренные эффекты (некоторое снижение представленности бодрствования и увеличение — медленного сна в темный период суток) обратимого избирательного торможения норадренергических нейронов *LC* в течение 1 ч у свободно-подвижных мышей. Избирательная активация орексиновых нейронов в тех же опытах увеличивала бодрствование и *c-Fos* экспрессию норадренергических нейронов *LC* и гистаминергических ТМЯ, однако “противостоять” депривации сна она не могла. У ГДК-нокаутных мышей был тот же поведенческий эффект, т.е. увеличение

бодрствования происходило и в отсутствие всякого гистамина [32].

Таким образом, несмотря на огромные успехи, достигнутые в последние годы в изучении регуляции цикла бодрствование—сон, роль гистаминергической системы головного мозга в этих механизмах остается по большому счету загадочной. Как писал в свое время Юлий Александрович Лабас (1933—2008) — талантливый российский биолог [33, 34]: “Если бы некие пришельцы-инопланетяне в начале XX века доставили бы на Землю компьютеры, то земляне никакими известными в то время методами не разгадали бы тайну их устройства, поскольку перед собой имели бы лишь готовые приборы и не представляли всей предыдущей многолетней культурно-информационной истории и целей их создания... Природа, создавая все более сложные нервные системы, шла своим эволюционным путем, и уровень понимания наукой работы мозга даже в наши дни продолжает оставаться примитивным. Аналогия с компьютером остается аналогией... Нервные клетки и их связи устроены совсем не так, как микромодули компьютера, и совершенно по иному принципу взаимодействуют. Программы, по которым работает мозг, составлялись эволюцией, и мы, пытаясь их понять, часто упираемся в глухую стену”...

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 13-04-00327).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование—сон. М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2011.
2. Ковальзон В.М. Центральные механизмы регуляции цикла бодрствование—сон // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 4. С. 124.
3. Петров А.М., Гиниатуллин А.Р. Нейробиология сна: современный взгляд (учебное пособие). Казань: КГМУ, 2012. (www.sleep.ru)
4. Ковальзон В.М. Мозг и сон: от нейронов — к молекулам // Журн. высш. нервн. деятельности. 2013. Т. 62. № 1. С. 48.
5. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна // Сомнология и медицина сна. Избранные лекции / Под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2013. С. 67.
6. Haas H., Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system // Nat. Rev. Neurosci. 2003. V. 4. P. 121.
7. Sakai K., Crochet S. A neural mechanism of sleep and wakefulness // Sleep Biol. Rhythms. 2003. V. 1. P. 29.
8. Haas H.L., Sergeeva O.A., Selbach O. Histamine in the nervous system // Physiol. Rev. 2008. V. 88. P. 1183.
9. Haas H.L., Selbach O., Sergeeva O.A. Histamine // Neuroscience of Sleep / Eds. Stickgold R., Walker M.P. Amsterdam: Elsevier, 2009. P. 99.
10. Lin J.-S., Anaclet C., Sergeeva O.A., Haas H.L. The waking brain: an update // Cell. Mol. Life Sci. 2011. V. 68. P. 2499.
11. Blandina P., Munari L., Provensi G., Passani M.B. Histamine neurons in the tuberomammillary nucleus: a whole center or distinct subpopulations? // Front. Syst. Neurosci. 2012. V. 6. Article 33.
12. Haas H.L., Lin J.-S. Waking with the hypothalamus // Pflugers Arch. Eur. J. Physiol. 2012. V. 463. P. 31.
13. Watanabe T., Taguchi Y., Hayashi H. et al. Evidence for the presence of a histaminergic neuron system in the rat brain: an immunohistochemical analysis // Neurosci. Lett. 1983. V. 39. P. 249.
14. Panula P., Yang H.Y., Costa E. Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus // Proc. Natl. Acad. Sci. 1984. V. 81. P. 2572.
15. Schwartz J.-C., Arrang J.-M. Histamine // Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress / Eds. Davis K.L. et al. American College of Neuropsychopharmacology, 2002. P. 179.
16. Lin J.S., Sakai K., Jouvet M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat // Neuropharmacology. 1988. V. 27. P. 111.
17. Lin J.S. Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons // Sleep Med. Rev. 2000. V. 4. № 5. P. 471.
18. Krystal A.D., Richelson E., Roth T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications // Sleep Med. Rev. 2012. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2012.08.001>).
19. Burgess C.R. Histamine and orexin in the control of arousal, locomotion, and motivation // J. Neurosci. 2010. V. 30. № 8. P. 2810.
20. Passani M.B., Giannoni P., Bucherelli C. et al. Histamine in the brain: Beyond sleep and memory // Biochem. Pharm. 2007. V. 73. P. 1113.
21. Nuutinen S., Panula P. Histamine in neurotransmission and brain diseases // Histamine in Inflammation / Ed. Thurmond R.L. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media (Adv. Exp. Med. Biol., V. 709). 2010. P. 95.
22. Shahid M., Tripathi T., Sobia F. et al. Histamine, histamine receptors, and their role in immunomodulation: an updated systematic review // Open Immunol. J. 2009. V. 2. P. 9.
23. Passani M.B., Lin J.-S., Hancock A. et al. The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders // Trends Pharm. Sci. 2004. V. 25. № 12. P. 618.
24. Lin J.-S., Sergeeva O.A., Haas H.L. Histamine H3 receptors and sleep-wake regulation // J. Pharm. Exp. Ther. 2011. V. 336. № 1. P. 17.
25. Sander K., Kottke T., Stark H. Histamine H3 receptor antagonists go to clinics // Biol. Pharm. Bull. 2008. V. 31. № 12. P. 2163.
26. Борбелу А. Тайна сна / Пер. В.М. Ковальзона. М.: Знание, 1989. (www.sleep.ru)

27. *Saper C.B., Scammell T.E., Lu J.* Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // *Nature*. 2005. V. 437. P. 1257.
28. *Parmentier R., Ohtsu H., Djebbara-Hannas Z. et al.* Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 17. P. 7695.
29. *Ohtsu H., Watanabe T.* New functions of histamine found in histidine decarboxylase gene knockout mice // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2003. V. 305. P. 443.
30. *John J., Wu M.-F., Boehmer L.N., Siegel J.M.* Catecholy-plex-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior // *Neuron*. 2004. V. 42. № 5. P. 619.
31. *Blanco-Centurion C., Gerashchenko D., Shiromani P.J.* Effects of saporin-induced lesions of three arousal populations on daily levels of sleep and wake // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 51. P. 14041.
32. *Carter M.E., Yizhar O., Chikahisa S. et al.* Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. № 12. P. 1526.
33. *Лабас Ю.А.* Когда я был большой. М.: Новый хронограф, 2008.
34. *Лабас Ю.А.* Этот безумный, безумный мир глазами зоопсихолога. М.: Новый хронограф, 2011.

The Role of Histaminergic System of the Brain in the Regulation of Sleep-Wakefulness Cycle

V. M. Kovalzon

The structure, morphological and neurochemical bindings of histaminergic system of the brain as one of the most important mechanisms of waking maintenance, are regarded. The biochemistry of histamine turnover and histamine receptors are briefly described. The special role of the relation between histamine and orexin/hypocretin systems is stressed. Some examples of the responses on wakefulness-sleep cycle of the effects of experimental manipulations with the histaminergic system are given.

Keywords: wakefulness-sleep cycle, histamine, histamine receptors, orexin/hypocretin.