

УДК: 612.82 : 547.781.8] : 547.262

ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА И АЛКОГОЛЬ*С.М. Зиматкин, д.б.н., профессор; Е.И. Бонь*

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре кратко проанализированы и обобщены данные литературы о взаимодействиях гистаминергической системы мозга и алкоголя.

Ключевые слова: *мозг, гистамин, алкоголь.*

In the review the literature data on the interactions of brain histaminergic system and alcohol have been shortly analyzed and summarized.

Key words: *brain, histamine, alcohol.*

Гистамин – биогенный диамин, широко распространенный в тканях животных и человека. Он является биологически активным соединением, участвующим в передаче межклеточных сигналов, в том числе и в головном мозге, где он выполняет функции нейромедиатора. Большая часть гистамина головного мозга находится в гистаминергических нейронах, которые расположены исключительно в гипоталамусе, где образуют 5 скоплений – ядер (E1-E5). Отростки гистаминергических нейронов распространяются во все отделы мозга, участвуя в их регуляции [16, 3]. Гистамин осуществляет свое действие через три типа рецепторов: H1, H2 и H3, которые широко распространены в мозге. Синтез и выделение гистамина находится под контролем H₃ ауторецепторов, располагающихся на телах и аксонных терминалях самих гистаминергических нейронов [21]. Гистаминергическая система мозга состоит из гистаминергических нейронов синтезирующих, транспортирующих и выделяющих гистамин, и гистаминовых рецепторов, на которые он действует. Это система участвует в регуляции различных функций, систем и реакций организма, в патогенезе многих нарушений и заболеваний, в том числе и связанных с действием алкоголя [11, 1, 3, 5]

Гистамин синтезируется в мозге из L-гистидина с помощью фермента гистидиндекарбоксилазы. Гистамин метаболизируется ферментом гистамин-N-метилтрансферазой до N-теле-метилгистамина, который затем превращается с помощью моноаминоксидазы типа Б (МАО Б) в N-теле-метилимидазолацетальдегид, а затем, с помощью фермента альдегиддегидрогеназы, в N-теле-метилимидазолуксусную кислоту [11]. Алкоголь окисляется в мозге с помощью каталазы и цитохрома P450E1 до ацетальдегида, который окисляется альдегиддегидрогеназой до ацетата [4, 6]. Следовательно, этанол и гистамин в мозге имеют общий фермент метаболизма: альдегиддегидрогеназу. При этом метаболит этанола, ацетальдегид, конкурируя с метаболитом гистамина – метилимидазолацетальдегидом, может угнетать катаболизм гистамина в

мозге [32, 5]. Это является биохимической предпосылкой взаимодействия алкоголя и гистамина в мозге. Известно также, что этанол может избирательно окисляться в аминергических нейронах мозга, а образующийся при этом ацетальдегид может накапливаться и активировать аминергические системы мозга [6]. Однако неясно, относится ли это и к гистаминергическим нейронам мозга.

В литературе имеются единичные обзоры о взаимодействии алкоголя и гистамина в организме [32, 13], однако специальный обзор, посвященный взаимодействию гистаминергической системы мозга и алкоголя, представляется впервые.

Влияние алкоголя на гистаминергическую систему мозга

Результаты биохимических исследований влияния алкоголя на уровень и обмен гистамина в мозге оказались очень противоречивы. Так, однократное введение этанола вызывает повышение, снижение или не оказывает влияния на содержание в мозге гистамина в мозге, в зависимости от дозы алкоголя, вида экспериментальных животных и исследованного отдела мозга (таблица). Хроническое введение алкоголя животным в одних исследованиях увеличивало, а в других не изменяло содержание данного диамина. Эти эффекты могут быть обусловлены как прямым действием этанола на гистаминергические нейроны, так и влиянием его первого, химически высокоактивного метаболита, ацетальдегида. Известно, что на периферии именно он вызывает интенсивную дегрануляцию тучных клеток и выброс гистамина при введении алкоголя [32].

При однократном внутрижелудочном введении этанола в дозе 5 г/кг морским свинкам наблюдалось снижение уровня гистамина в гипоталамусе, коре больших полушарий мозга и в остальных отделах мозга. При пролонгированном введении (7-18 дней), когда доза этанола постепенно возрастала от 5 до 10 г/кг массы тела, уровень гистамина мозга повышался в исследуемых тканях на 20-40%. Следует отметить, что и при однократном, и при пролонгированном введении этанола активность

гистаминсинтезирующего фермента, гистидиндекарбоксилазы существенно не менялась [26].

У крыс после однократного введения этанола в дозе 80-160 мг / 100 г массы тела уровень гистамина в коре больших полушарий мозга и в таламусе крысы возрос, а активность фермента гистидиндекарбоксилазы снизилась. Данный эффект устраняется при хроническом употреблении алкоголя (15% раствор в питьевой воде в течение 4 недель). В стриатуме не было выявлено изменений метаболизма гистамина, активность фермента гистамин-N-метилтрансферазы не нарушалась. В гипоталамусе, таламусе и в коре больших полушарий мозга наблюдалось торможение высвобождения гистамина из нервных окончаний при деполяризации, вызванная воздействием алкоголя [20].

При исследовании гипоталамуса мышей этанол вводили внутрибрюшинно (25% раствор) в дозе 0.5-5 г/кг массы тела, 15 минут спустя вводили специфический ингибитор гистидиндекарбоксилазы – (S)- α -флюорометилгистидин (50 мг/кг). За 15 минут до введения этанола внутрибрюшинно вводили паргалин гидрохлорид (ингибитор MAO) в дозе 80 мг/кг. Мышей забивали через 75 минут после инъекции этанола в дозе 3-5 г/кг. При этом уровень теле-метилгистамина возрастал на 45%, по сравнению с контрольной группой, в то время как уровень гистамина остался неизменным. Повышение содержания теле-метилгистамина, скорее всего, объясняется нарушением его транспорта. После введения паргалина уровень теле-метилгистамина линейно возрастает в течение 4 часов в мозге крыс, и в течение 2 часов в мозге мышей. Это объясняется блокадой паргалином метаболизма теле-метилгистамина. Уровень гистамина в этих условиях не менялся. После введения (S)- α -флюорометилгистидина содержание гистамина снизилось [12].

После однократного введения этанола (2 г/кг) или ацетальдегида (76 мг/кг) беременным крысам наблюдалось увеличение уровня гистамина в мозговых структурах, происходящее, возможно, под воздействием метаболита этанола ацетальдегида. При изолированном введении ацетальдегида в низких дозах было зафиксировано более значимое увеличение уровня гистамина, чем при комбинированном назначении этанола и ацетальдегида. Содержание гистамина возрастало уже через 20 минут после внутрибрюшинного введения данных веществ и достигало максимума через 60 минут и возвращалось к исходным значениям через 180 минут после инъекции. Пролонгированное потребление крысами этанола во время беременности приводило к повышению уровня гистамина в мозге [30].

При хроническом введении крысам этанола в высоких дозах (более 6 г/кг) снижается уровень гистамина в гипоталамусе [29]. В ходе исследова-

ния животные получали 1-2 г/кг 25%-го раствора этанола внутрижелудочно. Крыс забивали спустя 60, 90 и 120 минут. Было выяснено, что уровень гистамина в гипоталамусе и таламусе значительно возрос (на 192% и 123%, по сравнению с контрольной группой) через 120 минут после введения 1 г/кг этанола. Этот эффект связан с повышением на 188% и 128% активности гистидиндекарбоксилазы в этих отделах мозга. В среднем мозге и коре головного мозга активность данного фермента существенно не изменилась, как и активность гистамин N-метилтрансферазы во всех изучаемых структурах [28]. В то же время, этанол в дозе 2 г/кг провоцирует существенное снижение (на 59%, по сравнению с контрольной группой) содержания гистамина в гипоталамусе через 90 минут после введения этанола. В остальных мозговых структурах изменений выявлено не было. Спустя 60 минут наблюдалось снижение активности гистидиндекарбоксилазы на 157%, 159% и 132% в гипоталамусе, среднем мозге и коре мозга, соответственно. В данном исследовании было выявлено, что этанол вызывает дозозависимое и проявляющееся через определенные временные интервалы изменение уровня гистамина в мозге крыс, а также изменение активности гистидиндекарбоксилазы. Вышеперечисленные показатели возрастают при дозе этанола 1 г/кг и снижаются при дозе 2 г/кг [28].

Известно, что этанол оказывает дозозависимое действие на температуру тела и поведение животных. Этанол в дозе 0.088 г/кг не изменял температуру тела у мышей, в дозе 0.175 вызывал гипертермию, а в дозах 0.875, 1.75 г/кг этанол вызывал дозозависимую гипотермию. Причем, гипертермия сопровождалась повышенной двигательной активностью, бегом по кругу, грумингом, криками при попытке взять животное в руки. В больших дозах этанол вызывал угнетение активности, выражающееся в сонливости и дрожи. Повышение дозы этанола до 1.9-5.7 г/кг приводило к выраженной сонливости, атаксии и анестезии. При этом уровень гистамина в мозге мышей повышался при дозе этанола 0.175 г/кг и снижался при 1.75 г/кг через 30 минут после инъекции. Данное понижение содержания гистамина совпадает с пиком гипотермии и угнетения поведения у мышей, а подъем уровня гистамина связан с возникновением гипертермии и активации поведения. Авторы полагают, что гистамин оказывает влияние на терморегуляцию и находящееся под ее воздействием поведение [27].

Кроме того, в биохимических исследованиях показано, что этанол избирательно угнетает MAO Б в мозге, что может нарушать метаболизм гистамина [14]. Вместе с тем, гистохимически показано, что активность MAO Б в различных структурах мозга под действием алкоголя меняется разнонаправленно. В нейронах (предположительно гистамиnergических) заднего гипоталамуса крыс че-

Таблица 1 – Влияние однократного введения этанола на уровень гистамина в мозговых структурах у различных видов животных

Доза (г/кг) и способ введения	Вид животного	Отдел мозга	Уровень гистамина	Источники данных
2, внутрибрюшинно	Крыса	Цельный мозг	↑	Rawat (1980)
0.8-1.6, внутрижелудочно	Крыса	Большие полушария Зрительные бугры	↑ ↑	Subramanian et al. (1980)
1, внутрижелудочно	Крыса	Гипоталамус Средний мозг	↑ ↓	Prell et al. (1982)
2, внутрижелудочно	Крыса	Гипоталамус Средний мозг Большие полушария	↓ = =	Prell et al. (1982)
0.5-5, внутрижелудочно	Мышь	Гипоталамус	=	Itoh et al. (1985)
0.175, внутрибрюшинно	Мышь	Цельный мозг	↑	Papanicolaou and Fennessy (1980)
1.755, внутрибрюшинно	Мышь	Цельный мозг	↓	Papanicolaou and Fennessy (1980)
5, внутрижелудочно	Морская свинка	Большие полушария Гипоталамус Остальная часть мозга	↓ ↓ ↓	Nowak and Maslinski (1984)

рез час после однократного введения этанола активность данного фермента существенно не изменяется, а после потребления этанола крысами в течение месяца даже возрастает [9, 10]. Таким образом, одним из механизмов воздействия алкоголя на функции мозга может быть его модулирующее действие на метаболизм гистамина и состояние гистаминергической системы мозга.

Участие гистаминергической системы мозга в поведенческих эффектах алкоголя

Роль гистаминергической системы в поведенческих эффектах алкоголя подтверждается действием проникающих в мозг блокаторов гистаминовых Н1 рецепторов (клемастин и прометазин) на наркотический эффект алкоголя. Так, их предварительное введение крысам ускоряет метаболизм этанола в организме, но значительно увеличивает продолжительность этанол-индуцированного сна у крыс. При этом животные просыпаются после алкогольного сна при более низком уровне алкоголя в мозге, по сравнению с контрольными животными. Это свидетельствует о повышении чувствительности мозга к гипнотическому действию алкоголя в результате блокады Н1 рецепторов [2]. Потенцирование седативного эффекта алкоголя антигистаминными препаратами (блокаторами Н1 рецепторов), проникающими через гематоэнцефалический барьер, было отмечено ранее и у людей [5]. Кроме того, эти антагонисты гистаминовых Н1 рецепторов модифицируют вызываемые алкоголем отделенные изменения свободного поведения животных [7].

Убедительным подтверждением связи гистаминергической системы мозга с врожденными особенностями связанного с алкоголем поведения являются результаты исследования линейных животных. Так, у крыс линии HAS (с высокой врожденной чувствительностью к наркотическому действию этанола) показано пониженное количество выявляемых иммуногистохимически в мозге гистаминовых рецепторов. У крыс линии ANT (с высокой врожденной чувствительностью к двигательным нарушениям, вызываемых этанолом) обнаружено пониженное содержание гистамина и плотности гистаминовых волокон во многих структурах мозга, по сравнению с крысами линии AT (с врожденной устойчивостью к этому действию этанола). Системы Н1 и Н3 рецепторов у крыс ANT и AT также значительно различались по экспрессии, плотности и сродству к лигандам. Фармакологическая блокада синтеза гистамина у AT крыс приводит к уменьшению содержания гистамина в их мозге и повышению чувствительности животных к моторным нарушениям, вызываемым этанолом [22, 23]. У крыс линии HAS показано пониженное количество выявляемых иммуногистохимически гистаминовых волокон, по сравнению с животными линии LAS (с низкой чувствительностью к наркотическому действию этанола) [17]. Это убедительно подтверждает важную роль гистаминергической системы мозга в механизмах поведенческой устойчивости животных к действию алкоголя [5].

Гистаминергическая система мозга может играть важную роль в механизмах влечения к этанолу. Так, у крыс линии AA с высоким врожденным влечением к этанолу обнаружено значительно более высокое содержание гистамина и его первого метаболита, теле-метилгистамина, а также повышенная плотность гистаминиммунореактивных нервных волокон во многих отделах мозга, по сравнению с крысами линии ANA, отвергающих алкоголь. Вместе с тем, у AA крыс не обнаружено повышенного синтеза мРНК фермента синтеза гистамина, гистидиндекарбоксилазы. Поэтому возможно, что повышенное содержание гистамина в мозге предпочитающих алкоголь крыс связано не с повышенным его синтезом, а с недостаточностью рецепторов к гистамину. Это подтверждается пониженной экспрессией мРНК Н1 рецепторов и пониженным сродством к лиганду Н3 рецепторов. Введение крысам AA антагонистов гистаминовых Н3 рецепторов, тиоперамида и клопенпробита, активирующих гистаминергические нейроны, дозозависимо угнетало добровольное потребление этанола, а агонист Н3 рецепторов R- α -метилгистамин, угнетающий гистаминергические нейроны мозга, увеличивал потребление этанола [19]. В более ранних исследованиях показано, что антагонист Н2 гистаминовых рецепторов, циметидин, не изменя-

ет добровольное потребление этанола у крыс, в то время как агонист гистаминовых H₂ рецепторов, гистагол, уменьшает потребление алкоголя [24]. В целом можно предположить, что причиной влечения к алкоголю у этих животных является недостаточность гистаминергической системы мозга, которая устраняется при употреблении алкоголя.

У крыс с портакавальным анастомозом значительно повышается уровень гистамина в мозге и потребление этанола [15]. Вместе с тем, более поздние исследования этих же авторов не обнаружили изменений в добровольном потреблении алкоголя крысами при воздействиях, меняющих уровень гистамина в их мозге [25].

Таким образом, данные литературы указывают на важную роль гистаминергической системы мозга в механизмах влечения и устойчивости к этанолу, которые являются ключевыми звеньями в патогенезе алкоголизма. Возможно, участие в механизмах влечения к алкоголю является частным случаем вовлечения гистаминовой системы мозга в регуляции системы положительного подкрепления [18].

Все вышеизложенное подтверждает существование тесных взаимосвязей между алкоголем и гистаминергической системой мозга и указывает на целесообразность углубленного микроскопического исследования действия алкоголя на гистаминергические нейроны мозга.

Литература

1. Анищик, О.В. Центральная гистаминергическая система в норме и при некоторых патологических состояниях / О.В. Анищик, С.М. Зиматкин // Весті НАН Беларусі. – 2002. – № 2. – С. 94-102.
2. Захаров, О.Ю. Антигистаминовые блокаторы H₁ рецепторов и реакция организма животных на острую алкогольную интоксикацию / О. Ю. Захаров, А. В. Лиопо, С.М. Зиматкин // Проблемы современной наркологии и психиатрии в России и за рубежом: республиканский сборник научных трудов. – Москва, – 1999. – С. 180-190.
3. Зиматкин, С.М. Гистаминергическая нейронная система мозга / С.М. Зиматкин, В.Б. Кузнецова, О.В. Анищик // Морфология. – 2003. – Т.123. – Вып.2. – С. 97-99.
4. Зиматкин С.М. Окисление алкоголя в мозге. – Гродно, 2006. ГрГМУ, – С. 200.
5. Зиматкин С.М. Гистаминергическая система мозга. – Гродно, 2007. ГрГМУ, – С. 264.
6. Зиматкин С.М. Альдегиддегидрогеназы мозга и их роль в патогенезе алкоголизма. – Гродно, ГрГМУ, 2008. – С. 308.
7. Лиопо, А.В. Анализ свободного поведения крыс при действии блокаторов H₁ гистаминовых рецепторов в сочетании с этанолом / А.В. Лиопо, О. Ю. Захаров // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности: сб. науч. ст. / Под редакцией В.Н. Гурина [и др.]. – Мн.: Полибиг, 1999. – С. 86-89.
8. Цыдик, В.Ф. Топохимия монооксидаз головного мозга крысы в норме и при воздействии алкоголя: Автореф. дис. канд. биол. наук 03.00.25 / В.Ф. Цыдик; БГМУ. – Минск, 2000. – 20 с.
9. Цыдик, В.Ф. Активность моноаминоксидаз мозга крысы при острой алкогольной интоксикации / В.Ф. Цыдик, В.В. Лелевич, С.М. Зиматкин. // Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза: материалы международной конференции, Гродно, 2000. / ГрГМУ. – Гродно, 2000. – Т.2. – С. 267-271.
10. Brown, R.E. The physiology of brain histamine / R.E. Brown, D.R. Stevens, H.L. Haas // Prog. Neurobiol. – 2001. – Vol. 63. – P. 637-672.
11. Changes in histamine metabolism in the mouse hypothalamus induced by acute administration of ethanol / Y. Itoh [et al.] // Journal of Neurochemistry. – 1985. – Vol. 45. – P. 1880-1885.
12. Chrostek, L. Interactions between ethanol and histamine / L. Chrostek, B. Cylwik, M. Szmitkowski // Pol. Merkur Lekarski. – 2007. – Vol. 23. – P. 225-230.
13. Ethanol inhibits the activity of the B form of monoamine oxidase in human platelet and brain tissue / D. Tabakoff [et al.] // Psychopharmacology. – 1985. – Vol. 87. – P. 152-156.
14. Fogel, W.A. Liver damage, voluntary alcohol intake and brain histamine / W.A. Fogel, W. Andrzejewski, C. Maslinski // Agents and Actions. – 1991. – Vol. 33. – P. 150-153.
15. Haas, H., The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system / H. Haas, P. Panula // Nat. Rev. Neurosci. – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 121-130.
16. Histamine immunoreactivity in brain of the rats genetically selected for differences in sensitivity to ataxic-hypnotic effect of ethanol / V.F. Tsydik [et al.] // Abstracts of the CCIC Annual Meeting of the European Histamine Research Society // Nemi/Rome/. – 2000. – P. 53.
17. Huston, J.P. The tuberomammillary nucleus projections in the control of learning, memory and reinforcement processes: evidence for an inhibitory role / J.P. Huston, U. Wagner, R.U. Hasenohrl // Behav. Brain Res. – 1997. – Vol. 83. – P. 97-105.
18. Increased brain histamine in an alcohol-preferring rat line and modulation of ethanol consumption by H₃ receptor mechanisms / M. Lintunen [et al.] // FASEB J. – 2001. – Vol. 15. – P. 1074-1076.
19. Influence of ethanol on histamine metabolism and release in the rat brain. II. Regions of the histaminergic pathway / M. Subramanian [et al.] // Pharmacology. – 1980. – Vol. 20 – P. 42-45.
20. Leurs, R. Molecular pharmacological aspects of histamine receptors / R. Leurs, M. J. Smit, H. Timmerman // Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 66. – P. 413-463.
21. Lintunen, M. Brain histamine in alcohol-related behavior and experimental epilepsy: academic dissertation / M. Lintunen – Abo, Finland, 2001. – P. 76.
22. Low brain histamine content affects ethanol-induced motor impairment / M. Lintunen [et al.] // Neurobiol. Dis. – 2002. – Vol. 9 – P. 94-105.
23. Messiha, F.S. Behavioral and metabolic aspects of cimetidine-ethanol interaction / F.S. Messiha // Brain Research Bulletin. – 1989. – Vol. 23. – P. 273-276.
24. Neuronal storage of histamine in the brain and telemethylimidazoleacetic acid excretion in portocaval shunted rats / W.A. Fogel [et al.] // Journal of Neurochemistry. – 2002. – Vol. 80. – P. 375-382.
25. Nowak, J.Z. Ethanol induced changes of histamine content in guinea-pig brain / J.Z. Nowak, C.J. Maslenski // Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy. – 1984. – Vol. 36. – P. 647-651.
26. Papanicolaou, J. The acute effect of ethanol on behaviour, body temperature, and brain histamine in mice / J. Papanicolaou, M.R. Fennessy // Psychopharmacology (Berl.). – 1980. – Vol. 72. – P. 73-77.
27. Prell, G.D. Rat brain histamine concentration, synthesis and metabolism: effect of acute ethanol administration / G.D. Prell, B. Bielkiewicz, I.M. Mazurkiewicz-Kwilecki // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 1982. – Vol. 6. – P. 427-432.
28. Prell, G.D. Chronic alcohol treatment and brain histamine levels / G.D. Prell, I.M. Mazurkiewicz-Kwilecki // In.: Resent Advanced in Canadian Neuropsychopharmacology. / Eds. P. Grof and B. Saxena. – Basel, 1980 – P. 14-25.
29. Rawat, A.K. Development of histaminergic pathways in brain at influenced by maternal alcoholism / A.K. Rawat // Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology. – 1980. – Vol. 27. – P. 91-103.
30. Zimatkin, S.M. Alcohol-histamine interactions / S.M. Zimatkin, O.V. Anichtchik // Alcohol and Alcoholism. – 1999. – Vol. 34. – P. 141-147.

Поступила 10.11.08