

УДК 57.576.3

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ИСТОКИ ТРАНСВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ПЕРЕДАЧИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ И НЕЙРОМОДУЛЯТОРНЫХ ВЕЩЕСТВ

© 2019 г. М. Г. Белехова^{1,*}, Н. Б. Кенигфест¹, Е. В. Черниговская¹, Н. М. Чмыхова¹

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: belekhova@yahoo.com

Поступила в редакцию 11.05.2018 г.

После доработки 10.08.2018 г.

Принята к публикации 04.02.2019 г.

Ликвор-контактирующие клетки, иммунореактивные к окситоцину, вазопрессину, моноаминам (допамин, серотонин), калбиндину найдены в нейросекреторных ядрах гипоталамуса черепах (*Testudo horsfieldi* и *Emys orbicularis*). Они являются источником несинаптического трансвенстрикулярного пути, осуществляющего широкую передачу гормонов и нейромодуляторов к различным гипоталамическим и экстрагипоталамическим структурам мозга. Этот филогенетически древний путь существует у всех позвоночных вплоть до человека и вносит вклад в организацию различных форм социального поведения.

Ключевые слова: трансвенстрикулярная гипоталамическая передача, гормоны, моноамины, черепахи, эволюция

DOI: 10.1134/S0044452919020025

ВВЕДЕНИЕ

Длительная история сравнительного изучения гипоталамуса позвоночных привела к формированию представления, согласно которому гормоны и многие биологически активные вещества, экспрессируемые клетками нейросекреторных ядер, передаются к гипофизу, периферическим органам, гипоталамическим, дистантным экстрагипоталамическим структурам мозга и периферическим органам, множественными синаптическими и несинаптическими путями. При эволюционной консервативности основных звеньев этих способов передачи они претерпевали значительные филогенетические и адаптивные преобразования, состоящие в усложнении гипоталамо-нейросекреторной системы в целом и в прогрессивном развитии синаптических, более точно адресованных, путей распространения гормонов к структурам мозга. Напротив, в филогенезе происходило уменьшение доли секреторных ликвор-контактирующих клеток

эпендимного типа (протонейроны), характерных для низших позвоночных, и замещение их клетками нейронального типа с хорошо развитыми дендритами и широкими аксональными связями. Вместе с тем древний, трансвенстрикулярный, путь распространения гормонов и других биологически активных веществ, таких как моноамины, сохранился и у высших позвоночных (амниот) вплоть до приматов и человека [1–8]. В настоящем сообщении мы приводим данные о типах ликвор-контактирующих клеток крупно- и мелкоклеточных нейросекреторных ядер гипоталамуса, экспрессирующих гормоны (окситоцин, вазопрессин), моноамины (допамин, серотонин) и кальций-связывающий протеин калбиндин, полученные на представителях зауропсидных амниот черепахах, с помощью метода иммуногистохимии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Работа выполнена на 10 сухопутных (*Testudo horsfieldi*) и 6 болотных (*Emys orbicularis*) черепахах с соблюдением всех биоэтических правил.

Во всех процедурах проводилась соответствующая обработка замороженных, свободно плавающих фронтальных срезов мозга, извлеченного после перфузии 4%-ным раствором параформальдегида под глубокой анестезией. Распределение СВ

Список сокращений, использованных в тексте и в подписях к рисункам: СВ – калбиндин; Ер – эпендимальный слой; иг – иммунореактивный; MRI – n. medialis recessus infundibuli; NPP – n. preopticus periventricularis; Ох – окситоцин; рЕр – периэпендимальный слой; PVN – n. paraventricularis; Se – серотонин; sЕр – субэпендимальный слой; sЕрe – наружный sЕр; sЕрi – внутренний sЕр; ТН – тирозин-гидроксилаза; trНh – tractus hypothalamo-hypophysialis; V – 3-й желудочек; Vp – вазопрессин; 5-НТ – 5-гидрокситриптамин.

иммунореактивности изучалось с помощью стандартного иммуногистохимического авидин-биотин-пероксидазного метода с применением поликлональных антител кролика против СВ (Swant, Швейцария) в разведении 1:5000, использованных нами ранее в опытах на черепахах [9]. Двойная иммунофлуоресцентная маркировка использована для изучения колокализации калбиндина и гормонов окситоцина и вазопрессина с использованием соответствующих антител, предоставленных профессором Г. Гейнером (H. Geiner, National Institute of Health, Bethesda, USA). Срезы мозга инкубировали в течение 12 ч в растворе мышинных первичных антител против окситоцина-нейрофизина I (PS-38) или вазопрессина-нейрофизина II (PS 41), разведенных 1:50, и кроличьими первичными антителами к калбиндину 28kD (Swant Inc., 1:1000). Для визуализации белков использовали вторичные антитела против IgG кролика, конъюгированные с Alexa Fluor 488 (Invitrogen, 1:1000) и антитела против IgG мыши, конъюгированные с Alexa Fluor 568 (Invitrogen, 1:1000). Содержание моноаминов изучали иммуногистохимически с помощью кроличьих поликлональных антител против допамин-синтезирующего фермента тирозин-гидроксилазы – TH (JeanThilbault, Франция) в разведении 1:1000 и против серотонин-синтезирующего фермента 5-гидрокситриптамина –5-HT (Immunotech, Франция) в разведении 1:200/500. Материал анализировали на светооптическом уровне. Обозначения структур гипоталамуса черепах даны в соответствии с Dwivedi, Prasada [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ликвор-контактирующие клетки, экспрессирующие гормоны, моноамины, а также калбиндин, обнаружены в перивентрикулярных нейросекреторных ядрах гипоталамуса черепах, которые описаны на некоторых примерах.

Кальций-связывающий протеин калбиндин оказался исключительно показательным, специфическим маркером клеток нейросекреторных ядер гипоталамуса у рептилий и млекопитающих (см. [9]). В крупноклеточном паравентрикулярном ядре (PVN) черепах, секретирующем у всех исследованных видов рептилий мезотоцин и вазотоцин (эквиваленты окситоцина и вазопрессина млекопитающих) [11–16], ликвор-контактирующие клетки, иммунореактивные к окситоцину (Ox-ir), вазопрессину (Vp-ir) и калбиндину (CB-ir), найдены во всех слоях, расположенных параллельно стенке 3-го желудочка. На рис. 1 показано распределение в нем СВ-ir и Ox-ir клеток. В эпендимальном (Ep) и периепендимальном (pEp) слоях содержатся грушевидные и овоидные СВ-ir клетки эпендимного типа; их толстые апикальные дендриты с округлыми окончаниями проникают в полость же-

лудочка. В подлежащем внутреннем субэпендимальном (sEpi) слое преобладают преимущественно простые округлые, биполярные клетки нейронального типа с более тонкими апикальными дендритами, снабженными миниатюрными гранулярными окончаниями, также достигающими эпендимы и полости желудочка. Базальные отростки этих клеток следуют в наружный субэпендимальный слой (sEpe), который отличался гетерогенным клеточным составом. Он содержит рыхло расположенные, более крупные биполярные и мультиполярные нейроны с длинными, ветвящимися отростками. При этом апикальные отростки некоторых клеток прослеживались до эпендимы (рис. 1а, 1б). Такое же распределение в слоях PVN имели ликвор-контактирующие Ox-ir клетки сходных эпендимного и нейронального типов (рис. 1б). Изолированные окончания их апикальных дендритов составляют слой мелких Ox-ir гранулярных структур в эпендиме. В значительной части клеток (около 50%) PVN всех слоев, включая Ep и pEp, обнаружена колокализация окситоцина с калбиндином (рис. 1б). Сходное распределение, но в меньшем количестве, в PVN имеют Vp-ir ликвор-контактирующие клетки, часть которых содержит также калбиндин (не иллюстрировано).

В мелкоклеточных нейросекреторных ядрах (перивентрикулярное преоптическое, инфундибулярные и др.), секретирующих у рептилий гормонотропные факторы [17], мы также обнаружили ликвор-контактирующие клетки, иммунореактивные к СВ, в эпендимальных и субэпендимальных слоях. Их состав и плотность варьируют в разных ядрах и их разных отделах. На рис. 2а в эпендиме (Ep) вентрального отдела инфундибулярного ядра (MRI) виден плотный слой биполярных, веретеновидных и овоидных СВ-ir клеток. Их короткие, тонкие апикальные отростки с миниатюрными точечными окончаниями проникают в полость желудочка; базальные отростки следуют в субэпендимальный слой (sEp). СВ-ir клетки разных форм и размеров в субэпендимальном отделе имеют более длинные апикальные отростки; некоторые прослеживались между клетками эпендимального слоя и также оканчивались округлыми утолщениями внутри желудочка. Их базальные отростки направлены к латеральной границе MRI, где проходят плотные пучки СВ-ir волокон гипоталамо-гипофизарного тракта (trHh) (рис. 2а).

Моноаминергические (катехоламинергические и серотонинергические) ликвор-контактирующие клетки были обнаружены во многих перивентрикулярных нейросекреторных ядрах, отличавшихся разной плотностью клеток в эпендимальном и субэпендимальном слоях. Так, в перивентрикулярном преоптическом ядре (NPP) (рис. 2б) в эпендиме (Ep) выявлены многочисленные грушевидные и овоид-

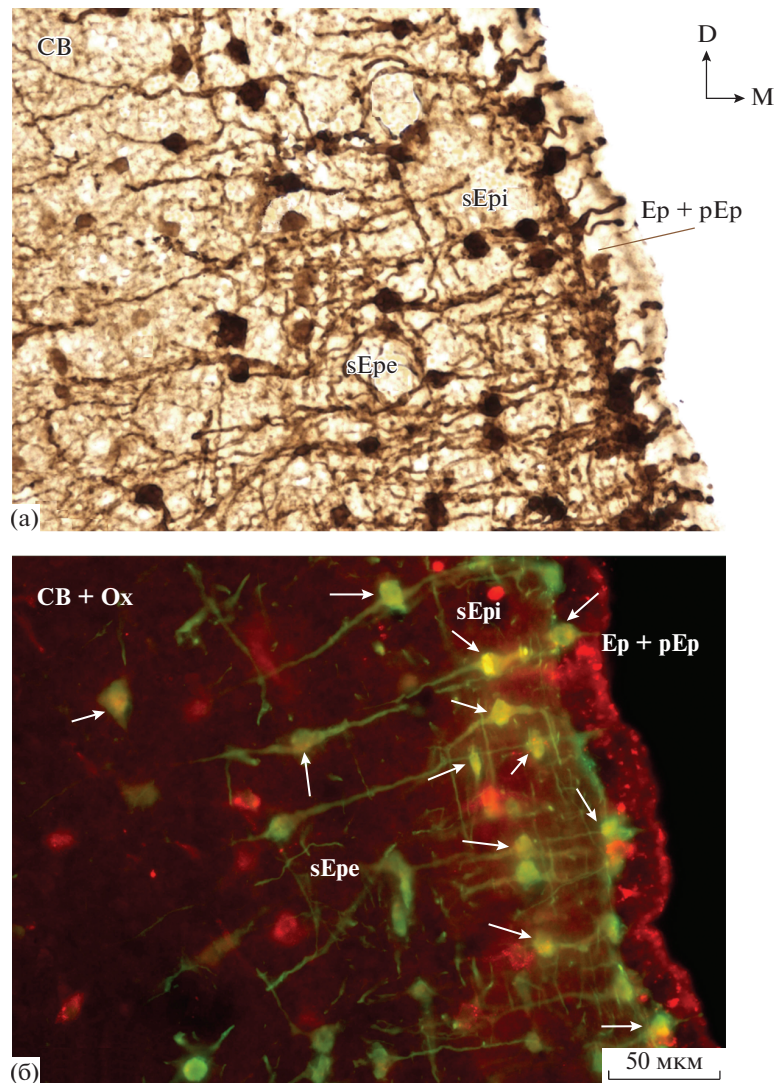
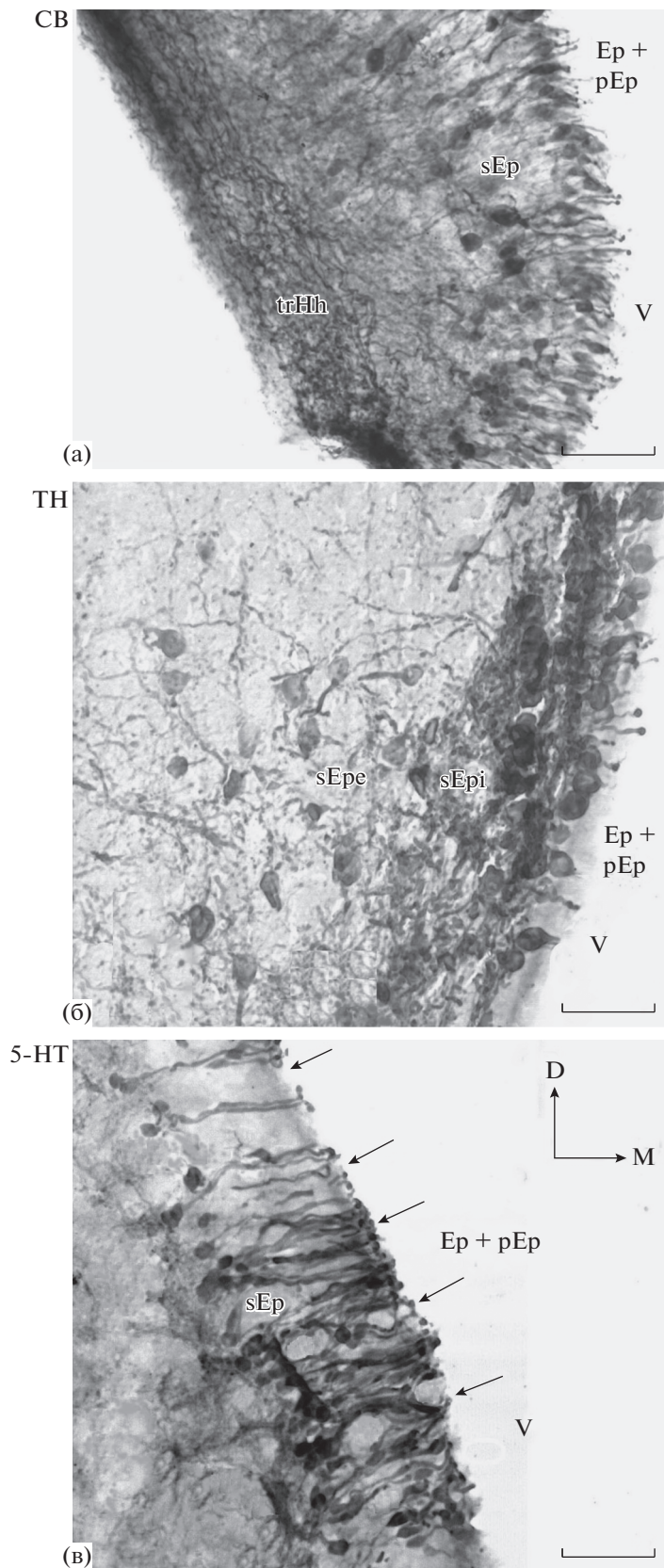


Рис. 1. Распределение СВ-ir и Ох-ir клеток в крупноклеточном нейросекреторном ядре (PVN) гипоталамуса черепах. (а) Многочисленные ликвор-контактирующие клетки эпендимного типа в эпендимальном (Ер) и периепендимальном (рЕр) слоях с толстыми апикальными дендритами, оканчивающимися в полости желудочка. Во внутреннем субэпендимальном слое (sEpi) стрелками показаны ликвор-контактирующие клетки с тонкими апикальными отростками, проникающими в желудочек. (б) Двойная иммунофлуоресцентная маркировка Ох и СВ. Сходное распределение Ох-ir и СВ-ir клеток с апоикальными отростками, проникающими в полость желудочка, в слоях Ер, рЕр и sEpi; стрелками отмечены клетки с колокализацией Ох и СВ. В Ер и рЕр видны мелкие Ох-ir гранулы. Зеленое окрашивание – СВ, красное – Ох, желтое – Ох+ СВ. На рис. 1 и 2: D – дорсальная, М – медиальная стороны. Масштаб в мкм: 50.

ные ТН-ir клетки эпендимного типа с апикальными отростками, оканчивающимися округлыми утолщениями в полости желудочка. Очень плотная популяция преимущественно округлых ТН-ir клеток

расположена в подлежащем субэпендимальном слое (sEpi) в плотном ТН-ir нейропиле; окончания их апикальных отростков также прослеживались в полости желудочка. В наружном субэпендималь-

Рис. 2. Распределение ликвор-контактирующих СВ-ir и моноаминергических (ТН-ir, 5-НТ-ir) клеток в мелкоклеточных нейросекреторных ядрах гипоталамуса черепах. (а) Плотный слой СВ-ir клеток в эпендимальном (Ер) и периепендимальном (рЕр) слоях медиального инфундибулярного ядра (MRI) с апикальными дендритами, оканчивающимися утолщениями в полости желудочка; более редкие ликвор-контактирующие клетки в субэпендимальном (sEpe) слое показаны стрелками. (б) Плотная популяция ТН-ir клеток с апикальными отростками, проникающими в полость желудочка, в слоях Ер и рЕр перивентрикулярного преоптического ядра (NPP); в подлежащем sEpi плотный слой клеток, погруженных в ТН-ir сплетение, глубже в sEpe рыхло расположенные ТН-ir клетки. (в) Основная масса мелких ликвор-контактирующих 5-НТ-ir клеток сосредоточена в субэпендимальном (sEpe) слое вентрального отдела MRI, более редкие – в слоях Ер и рЕр. Точечные окончания апикальных отростков ликвор-контактирующих клеток образуют гранулярный слой, прилежащий к эпендиму (показан стрелками). Масштаб в мкм: 50.



ном слое (sEpe) рассеяны TH-ir клетки разных форм и размеров с длинными, разнонаправленными дендритами (рис. 2б).

В инфундибулярных ядрах ликвор-контактирующие 5-HT-ir клетки сосредоточены преимущественно в субэпендимальном слое (sEp). Так, в вентральном отделе инфундибулярного ядра (MRI) (рис. 2в) они представлены многочисленными простыми, округлыми клетками в sEp; их параллельно расположенные толстые апикальные отростки образуют плотный, вертикально исчерченный слой. Базальные отростки плохо прослеживались из-за перекрытия с 5-HT-ir нейропилем. Более редкие 5-HT-ir биполярные веретеновидные и округлые ликвор-контактирующие клетки содержались в эпендиме (Ep). Массивные окончания апикальных дендритов эпендимального и субэпендимального слоев проникают в полость желудочка, формируя тонкий, плотный, гранулярный супраэпендимальный слой (рис. 2в).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейросекреторная система гипоталамуса позвоночных — одна из наиболее эволюционно консервативных систем мозга, однако заслуживает рассмотрения вопрос о степени консервативности ее отдельных звеньев и их преобразований в филогенезе [1–8]. В настоящей работе мы фокусируем внимание на ликвор-контактирующих клетках нейросекреторных ядер гипоталамуса, включая клетки эпендимного типа, ответственные за трансвентрикулярное распространение гормонов и моноаминов. Установлено, что в ходе эволюции происходило уменьшение последних при переходе от низших позвоночных (анамний) к высшим (амниотам). Вместе с тем уже в старых работах цереброспинальная жидкость рассматривалась как интегратор нейрональной и эндокринной функций, ответственная за широкое распространение секретируемых гормонов, и таким образом участвующая в нейроэндокринной регуляции [18–21]. В ранних и последующих многочисленных работах было доказано, что древний, трансвентрикулярный, путь распространения гормонов присущ не только низшим позвоночным, но сохранился и у амниот — рептилий, птиц и млекопитающих вплоть до человека. Их гипоталамические нейросекреторные ядра также содержат ликвор-контактирующие клетки нейронального и эпендимного типов, хотя последние не у всех видов млекопитающих и преимущественно в эмбриогенезе [1, 2, 4, 7, 12–14, 16, 19, 22–31]. Следует отметить, что ликвор-контактирующие клетки представлены также в перивентрикулярных отделах многих структур головного и спинного мозга всех позвоночных, включая приматов [32, 33]. Это позволяет

расширить представление об эволюционной консервативности и значении трансвентрикулярного пути передачи биологически активных веществ в центральной нервной системе. Подробнее о роли цереброспинальной жидкости в функционировании центральной нервной системы, включая нейроэндокринную сигнализацию, см. в работе [34], содержащей детальное обсуждение этой проблемы. Мы привели данные о СВ иммунореактивности ликвор-контактирующих клеток, секретирующих гормоны, хотя неизвестно, выделяется ли СВ у черепах в цереброспинальную жидкость или он выполняет буферную регуляцию ионов кальция в секреторных клетках, детерминируя уровень их активности [35]. Вместе с тем известно, что калбиндин содержится в цереброспинальной жидкости, причем концентрация его возрастает при различных поражениях мозга [36].

В настоящее время оценивается вклад трансвентрикулярной сигнализации нейрогормонов и нейромодуляторов в формирование “социально поведенческой нервной сети” (SBNN), определяющей тип социального поведения в зависимости от доминирующей мотивации. С дефектом развития SBNN, в частности сигнализации окситоцина, связаны некоторые нервно-психиатрические заболевания, характеризующиеся нарушением социальной активности [5, 7, 8, 37, 38].

В регуляцию нейросекреторной функции гипоталамуса позвоночных вовлечены моноаминергические системы (катехоламиновая, серотониновая), являющиеся важным информативным звеном между цереброспинальной жидкостью и нервной тканью у позвоночных через отростки клеток, проникающие в полость желудочка [3, 39–42]. При этом значительная часть катехоламинергических клеток характеризуется колокализацией с гормонами [43]. Приведенные в работе данные о содержании TH в преоптическом и 5-HT в инфундибулярном ядрах в эпендимальных и субэпендимальных ликвор-контактирующих клетках у черепах совпадают с данными других авторов, полученными на черепахах и других видах рептилий [39, 40, 42, 44–47]. Трансвентрикулярная моноаминергическая сигнализация, так же как гормональная, является эволюционно консервативной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших опытов на черепахах и литературные данные, полученные на разных видах зауропсидных амниот (рептилии, птицы) и млекопитающих, включая приматов и человека, свидетельствуют о сохранении у них древнего несинаптического трансвентрикулярного пути гормональной и нейромодуляторной сигнализации из гипоталамуса, унаследованного от их общего

предка – анамния. Представители рептилий с богатым содержанием в ядрах гипоталамуса ликвор-контактирующих клеток эпендимного и нейронального типов могут быть полезны для исследования свойств трансвентрикулярного пути у млекопитающих и человека.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность профессору Гейдельбергского университета В.В. Гриневичу за ценную консультацию и предоставленные антитела и ведущему научному сотруднику Лаборатории молекулярных механизмов межнейронных взаимодействий Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Д.В. Амахину за помощь в фотографировании препаратов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания № АААА – А 18-118012290372-0. Направление 63 “Нейрофизиологические механизмы регуляции функций и их эволюция”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Поленов А.Л.* Эволюция гипоталамо-гипофизарного нейроэндокринного комплекса. Эволюционная физиология. Часть 2. Л.: “Наука”. 1983. С. 53–109.
2. *Поленов А.Л.* Общая характеристика нейросекреторных клеток. Нейроэндокринология. Книга 1 (часть 1). СПб. 1993. С. 13–69.
3. *Угрюмов М.В.* Механизмы нейроэндокринной регуляции. Москва: “Наука”. 1999. 299 с.
4. *Vigh B., Manzano e Silva M.J., Frank C.L., Vincze C., Czirok S.J., Szabó A., Lukáts A., Szél A.* The system of cerebrospinal fluid-contacting neurons. Its supposed role in the nonsynaptic signal transmission of the brain // *Histol. Histopathol.* 2004. V. 19. P. 607–628.
5. *Veening J.G., Barendregt H.P.* The regulation of brain states by neuroactive substances distributed via the cerebrospinal fluid; a review // *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010. 7: 1.
6. *Knobloch M.S., Grinevich V.* Evolution of oxytocin pathways in the brain of vertebrates // *Front. Behav. Neurosci.* 2014. 8: 31.
7. *Grinevich V., Knobloch-Bollmann H.S., Eliava M., Busnelli M., Chini B.* Assembling the puzzle: pathways of oxytocin signaling in the brain // *Biol. Psychiatr.* 2016. V. 79. P. 155–164.
8. *Johnson Z.V., Young L.J.* Oxytocin and vasopressin neural networks: implications for social behavioral diversity and translational neuroscience // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 76. P. 87–98.
9. *Белехова М.Г., Кенигфест Н.Б., Черниговская Е.В., Веселкин Н.П.* Избирательная специфичность к кальций-связывающим протеинам калбиндину и калретинину крупноклеточных нейросекреторных ядер гипоталамуса черепах // *Докл. акад. наук.* 2017. Т. 473. С. 80–83.
10. *Dwivedi S., Prasada Rao P.D.* Cytoarchitectonic pattern of the hypothalamus in the turtle, *Lissemys punctata granulosa* // *Cell Tissue Res.* 1992. V. 270. P. 173–188.
11. *Bons N.* Immunocytochemical identification of the mesotocin- and vasotocin-producing systems in the brain of temperature desert lizard species and their modifications by cold exposure // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1983. V. 52. P. 56–66.
12. *Fernandez-Liebrez P., Perez J., Nadales A.E., Cifuentes M., Crondona J.M., Mancera J.M., Rodriguez E.M.* Immunocytochemical study of the hypothalamic magnocellularis neurosecretory nuclei of the snake *Natrix maura* and the turtle *Mauremys caspica* // *Cell Tissue Res.* 1988. V. 253. P. 435–445.
13. *Smeets W.J., Sevensma J.J., Jonker A.J.* Comparative analysis of vasotocin-like immunoreactivity in the brain of the turtle *Pseudemys scripta elegans* and the snake *Python regium* // *Brain Behav. Evol.* 1990. V. 35. P. 65–84.
14. *Bennis M., Tramu A.M., Reperant J.* Vasopressin and oxytocin-like systems in the chameleon brain // *J. Hirnforsch.* 1995. B. 36. S. 445–450.
15. *Silveira P.F., Breno M.C., Martin del Rio M.P., Mancera M.* The distribution of vasotocin and mesotocin immunoreactivity in the brain of snake, *Bothrops jararaca* // *J. Chem. Neuroanat.* 2002. V. 24. P. 15–26.
16. *Barka-Dahane Z., Bendjelloul M., Estabel J., Exbrayat J.M.* The distribution of vasotocin and mesotocin immunoreactivity in the hypothalamic magnocellular neurosecretory nuclei of the Saharan herbivorous lizard, *Uromastix acanthinurus Bell, 1825 (Sauria-Agamidae)* // *Histol. Histopathol.* 2010. V. 25. P. 159–175.
17. *Lopez-Avalos M.D., Mancera M.D., Perez-Figares J.M., Fernandez-Liebrez P.* Immunocytochemical localization of corticotrophin-releasing factor in the brain of the turtle, *Mauremys caspica* // *Anat. Embryol. (Berl).* 1993. V. 188. P. 163–171.
18. *Brocklehurst G.* Significance of the evolution of the cerebrospinal fluid system // *Ann. R. Coll. Surg. Eng.* 1979. V. 61. P. 349–356.
19. *Gonzalez-Santandez R.* Electron-microscopic study of the secretion of the ependymal cells in the domestic cat (ependymin-beta cells) // *Acta Anat. (Basel).* 1979. V. 103. P. 266–277.

20. Wood J.H. Neuroendocrinology of cerebrospinal fluid: peptides, steroids, and other hormones // *Neurosurgery*. 1982. V. 11. P. 293–305.
21. Kozłowski G.P. Hormone pathways in cerebrospinal fluid // *Neurol. Clin.* 1986. V. 4. P. 907–917.
22. Ito H. The neurosecretory apparatus in the ventricular wall of the reptilian brain // *J. Hirnforsch.* 1965. B. 7. S. 493–498.
23. Robinson A.G., Zimmerman E.A. Cerebrospinal fluid and ependymal neurophysin // *J. Clin. Invest.* 1973. V. 52. P. 1260–1267.
24. Korf H.W., Wiglietti-Panzica C., Panzica G.C. A Golgi study on the cerebrospinal fluid (CSF)-contacting neurons in the paraventricular nucleus of the Pekin dove // *Cell Tissue Res.* 1983. V. 228. P. 149–163.
25. Paz Doel R., Garcia Cordovilla R., Fernandez Soriano J., Fernandez E., Azcoitia I. Ventricular labyrinths of the ependyma adjacent to the hypothalamic paraventricular nucleus in the turtle *Mauremys caspica* // *J. Hirnforsch.* 1986. V. 27. P. 431–434.
26. Dubois-Dauphin M., Tribolett E., Dreifuss J.J. Distribution of neurohypophysial peptides in the guinea pig brain II. An immunocytochemical study of oxytocin // *Brain Res.* 1989. V. 496. P. 66–81.
27. Amat P., Amat-Peral G., Pastor F.E., Blazguerez J.L., PelaezAlvarez-Morujó A., Toranzo D., Sanchez A. Morphological substrates of the ventricular route of secretion and transport of substances in the tubero-infundibular region of the hypothalamus // *Bol. Asoc. Med. PR.* 1992. V. 84. P. 56–66.
28. Bruni J.E. Ependymal development proliferation and functions: a review // *Microsc. Res. Tech.* 1988. V. 41. P. 2–13.
29. Rajtova V., Kacmarik J. Fetal ependyma in sheep goat. A scanning electron microscopy study // *Anat. Histol. Embryol.* 1998. V. 27. P. 131–134.
30. Xiao M., Ding J., Wu L., Han Q., Wang H., Zuo G., Hu G. The distribution of neural nitrite oxide synthesis-positive cerebrospinal fluid-contacting neurons in the third ventricular wall of male rats and coexistence with vasopressin or oxytocin // *Brain Res.* 2005. V. 1038. P. 150–162.
31. Mattew T.C. Regional analysis of the ependyma of the third ventricle of rat by light and electron microscopy // *Anat. Histol. Embryol.* 2008. V. 37. P. 9–18.
32. Zhang I.C., Zeng Y.M., Ting J., Cao J.P., Wang M.S. The distribution and signaling directions of the cerebrospinal fluid-contacting neurons in the parenchyma of the rat brain // *Brain Res.* 2003. V. 989. P. 1–8.
33. Djenoune L., Khabon H., Joubert F., Quan F.B., Figueiredo S.N. et al. Investigations of cerebrospinal fluid-contacting neurons expressing PKD2 L1: evidence for a conservative system from fish to primates // *Front. Neuroanat.* 2014. V. 81. P. 26.
34. Skipor J., Thiery J.C. The chorioid plexus-cerebrospinal fluid system: underevaluated pathway of neuroendocrine signaling into the brain // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2008. V. 68. P. 414–426.
35. Li Z., Decavel C., Hatton G.I. Calbindin-D28k in terminating intrinsically generated firing patterns in rat supraoptic neurons // *J. Physiol.* 1995. V. 488. P. 601–608.
36. Bradbury A., Bagel J., Sampson M., Farhat N., Ding W., Swain G., Prociuk M., et al., Cerebrospinal fluid calbindin D concentration as a marker of cerebellar disease progression in Niemann-Pick type C 1 disease // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016. V. 358. P. 254–261.
37. Ludvig M., Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviors // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. V. 7. P. 126–136.
38. Carrer C.S. Oxytocin pathways and the evolution of human behavior // *Annu. Rev. Psychol.* 2014. V. 65. P. 17–39.
39. Parent A., Poitras D. Morphological organization of monoamine-containing neurons in the hypothalamus of the painted turtle (*Chrysemys picta*) // *J. Comp. Neurol.* 1974. V. 154. P. 379–394.
40. Parent A. Functional anatomy and evolution of monoaminergic systems // *Amer. Zool.* 1984. V. 24. P. 783–790.
41. Поленов А.Л., Константинова М.С., Гарлов П.Е. Гипоталамо-гипофизарный нейроэндокринный комплекс. Нейроэндокринология. Часть 1, Книга 1. СПб. 1993. С. 139–186.
42. Smeets W.J. Catecholamine systems in the CNS of reptiles: structure and functional correlations. In: Phylogeny and development of catecholamine systems in the CNS of vertebrates. Cambridge: Cambridge Univ. Press. 1994. P. 103–133.
43. Li Y.W., Halliday G.M., Joh T.H., Geffen L.B., Blessing W.W. Tyrosine hydroxylase-containing neurons in the supraoptic and paraventricular nuclei of the adult human // *Brain Res.* 1988. V. 461. P. 75–86.
44. Ueda S., Takeuchi Y., Sano Y. Immunohistochemical demonstration of serotonin neurons in the central nervous system of the turtle (*Clemmys japonica*) // *Anat. Embryol.* 1983. V. 168. P. 1–19.
45. Brauth S.E. Catecholamine neurons in the brainstem of the reptile *Caiman crocodilus* // *J. Comp. Neurol.* 1988. V. 270. P. 313–326.
46. Lopez K.H., Jones R.E., Seufert D.W., Rand M.S., Dorés D.M. Catecholaminergic cells and fibers in the brain of the *Anolis carolinensis* identified by traditional as well as whole-mount immunohistochemistry // *Cell Tissue Res.* 1992. V. 279. P. 319–337.
47. Woolsey S.C., Crews D. Species differences in the regulation of tyrosine hydroxylase in *Cnemidophorus whiptail* lizards // *Develop. Neurobiol.* 2004. V. 60. P. 360–368.

Evolutionary Origins of Transventricular Transmission of Hypothalamic Hormones and Neuromodulatory Substances

M. G. Belekova^{a,#}, N. B. Kenigfest^a, E. V. Chernigovskaya^a, and N. M. Chmykhova^a

^a *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,
Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

[#]*e-mail: belekhova@yahoo.com*

Liquor-contacting cells, immunoreactive to oxytocin, vasopressin, monoamines (dopamine, serotonin) and calbindin, were found in hypothalamic neurosecretory nuclei of turtles (*Testudo horsfieldi* and *Emys orbicularis*). They are considered as sources of the nonsynaptic transventricular pathway responsible for the transmission of a broad variety of hormones and neuromodulators to different hypothalamic and extrahypothalamic brain targets. This phylogenetically ancient tract is inherent to all vertebrates, including humans, and contributes to the organization of different forms of social behavior.

Keywords: transventricular hypothalamic transmission, hormones, monoamines, turtles, evolution