

Оригинальная статья / Original article

УДК 611.018.83

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2026.17.2.1489>

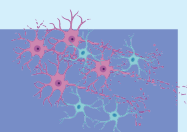
Супраэпендимное нервное сплетение крыс в раннем постнатальном онтогенезе

В.А. Разенкова[✉], О.В. Кирик, Д.Э. Коржевский*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»
ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия*СЕЧЕНОВСКИЙ
ВЕСТНИК
ГРАФИЧЕСКИЙ АБСТРАКТ

Супраэпендимное нервное сплетение крыс в раннем постнатальном онтогенезе

Выводы

Супраэпендимное нервное сплетение созревает поэтапно: к концу первой недели волокна приобретают потенциал к синаптической передаче и синтезу серотонина, а к 10-м суткам — к катехоламинергической нейротрансмиссии.



Материалы и методы

Животные



Самцы крыс
линии Wistar
n = 16

Возрастные группы

Постнатальные Взрослые

P1 P7 P10 5–6 мес.

n = 4
в каждой группе

Материалы

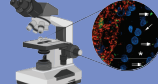


Фронтальные срезы
головного мозга

Методы

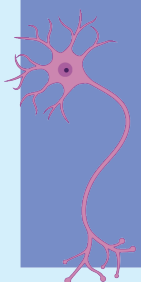


Иммуногистохимия:
антитела к СФ, ТПГ, ТГ



Двойная
иммунофлуоресценция

Результаты



Динамика функциональных маркеров

Параметры	P1	P7	P10	5–6 мес.
СФ (синаптическая активность)	–	+	+	+
ТПГ (серотонинергический фенотип)	–	+	+	+
ТГ (катехоламинергический фенотип)	–	–	+	+
Морфологическая оценка	–	волокна и гранулы	гранулы и окончания	гранулы и линейные структуры

Разенкова В.А., Кирик О.В., Коржевский Д.Э. Супраэпендимное нервное сплетение крыс в раннем постнатальном онтогенезе. Сеченовский вестник. Epub ahead of print 29.07.2026. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2026.17.2.1489>

15 минут
на чтение



СФ – синаптофизин, ТГ – тирозингидроксилаза, ТПГ – триптофангидроксилаза, P1, P7 и P10 – группы крыс на 1, 7 и 10-е сутки постнатального развития

Аннотация

Нервное сплетение, расположенное на апикальной поверхности эпендимы желудочков головного мозга, может являться важным звеном во внебарьерной передаче сигнала и регуляции состава спинномозговой жидкости, но на сегодняшний день остается малоизученным объектом центральной нервной системы.

Цель. Изучить признаки функциональной активности супраэпендимного нервного сплетения в раннем постнатальном развитии с использованием методов иммуногистохимии.

Материалы и методы. В качестве материала для иммуногистохимического исследования использовали фронтальные срезы головного мозга половозрелых крыс и крыс на 1, 7 и 10-е сутки постнатального развития (n = 16). Для выявления супраэпендимных волокон и структур, обладающих синаптической активностью, применяли антитела к тирозингидроксилазе, триптофангидроксилазе и синаптофизину.

Результаты. В супраэпендимном сплетении новорожденных крыс не было отмечено реакции ни на один из использованных маркеров. Содержащие синаптофизин гранулы или волокна с четкообразными утолщениями на поверхности эпендимных клеток впервые выявлялись к концу первой недели постнатального развития. На этом же сроке проявлялась реакция на триптофангидроксилазу. Волокна и гранулы располагались повсеместно вдоль стенок боковых и третьего желудочков, за исключением зоны инфундибулярного углубления. Только к 10-м суткам постнатального развития на апикальной поверхности эпендимы выявлялись гранулы,

© Разенкова В.А., Кирик О.В., Коржевский Д.Э., 2026

иммунопозитивные к тирозингидроксилазе. С помощью двойной иммунофлуоресцентной реакции показано, что области распределения триптофангидроксилазы и синаптофизина совпадают. При этом ни в одном из изученных сроков нейронов на поверхности эпендимы не было обнаружено.

Заключение. Уже к концу первой недели постнатального развития супраэпендимное нервное сплетение проявляет способность к синаптической передаче и синтезу серотонина. К 10-м суткам постнатального развития супраэпендимные нервные волокна могут участвовать в катехоламинергической нейротрансмиссии.

Ключевые слова: желудочки головного мозга; постнатальное развитие; катехоламины; серотонин; иммуногистохимия

Рубрики MeSH:

КРЫСЫ

ЭПЕНДИМА – РОСТ И РАЗВИТИЕ

ЭПЕНДИМА – ФИЗИОЛОГИЯ

ИММУНОГИСТОХИМИЯ

Для цитирования: Разенкова В.А., Кирик О.В., Коржевский Д.Э. Супраэпендимное нервное сплетение крыс в раннем постнатальном онтогенезе. Сеченовский вестник. Epub ahead of print 29.07.2026. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2026.17.2.1489>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Разенкова Валерия Алексеевна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Адрес: ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия

E-mail: valeriya.raz@yandex.ru

Соответствие принципам этики. Исследование проведено с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 1/25 от 23.01.2025).

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» № FGWG-2025-0003.

Использование искусственного интеллекта. Инструменты искусственного интеллекта не использовались при подготовке данной рукописи.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников Центра коллективного пользования научным оборудованием «Клеточные и молекулярные технологии» ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург, Россия) за предоставление доступа к оборудованию и техническую поддержку.

Поступила: 16.04.2026

Принята: 15.06.2026

Дата публикации онлайн: 29.07.2026

The supraependymal nerve plexus in rats during early postnatal development

Valeria A. Razenkova✉, Olga V. Kirik, Dmitrii E. Korzhevskii

Institute of Experimental Medicine

12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russia

Abstract

The neural plexus located on the ependyma's apical surface of the cerebral ventricles may be an important link in the extra-barrier signal transmission and regulation of the cerebrospinal fluid composition, but to date it remains a poorly understood part of the central nervous system.

Aim. To investigate signs of functional activity of the supraependymal nerve plexus in early postnatal development using immunohistochemical methods.

Materials and methods. Coronal brain sections of adult rats and rats on postnatal days 1, 7, and 10 ($n = 16$) were used for immunohistochemical analysis. Antibodies to tyrosine hydroxylase, tryptophan hydroxylase, and synaptophysin were used to identify supraependymal fibers and structures exhibiting potential synaptic activity.

Results. There was no immunopositive reaction observed in the supraependymal plexus of neonatal rats regardless of the marker used. Synaptophysin-containing puncta or fibers with varicosities on the surface of ependymal cells were first detected by the end of the first week of postnatal development. Tryptophan hydroxylase-positive structures were also observed at this stage of postnatal development. Fibers and puncta were located throughout the walls of the lateral and third ventricles, with the exception of the infundibular recess. Only on the 10th day of postnatal development were tyrosine hydroxylase-containing granules detected on the apical surface of the ependyma. A double immunofluorescence assay demonstrated that the tryptophan hydroxylase distribution matched with synaptophysin. Moreover, at none of the studied periods were neurons found on the surface of the ependyma.

Conclusion. The supraependymal plexus exhibits the capacity for synaptic transmission and serotonin synthesis by the end of the first week of postnatal development. By the 10th day of postnatal development, supraependymal nerve fibers may participate in catecholaminergic neurotransmission.

Keywords: brain ventricles; postnatal development; catecholamines; serotonin; immunohistochemistry

MeSH terms:

RATS

EPENDYMA – GROWTH & DEVELOPMENT

EPENDYMA – PHYSIOLOGY

IMMUNOHISTOCHEMISTRY

For citation: Razenkova V.A., Kirik O.V., Korzhevskii D.E. The supraependymal nerve plexus in rats during early postnatal development. Sechenov Medical Journal. Epub ahead of print 29.07.2026. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2026.17.2.1489>

CONTACT INFORMATION:

Valeria A. Razenkova, Cand. of Sci. (Biology), Research Associate, Laboratory of functional morphology of the central and peripheral nervous system, Institute of Experimental Medicine.

Address: 12, Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russia

E-mail: valeriya.raz@yandex.ru

Ethics statements. The study was conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and was approved by the Local Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (Protocol No. 1/25 dated January 23, 2025).

Data availability. The data supporting the findings of this study are available from the authors upon reasonable request.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study was supported by the State assignment of the Institute of Experimental Medicine, project no. FGWG-2025-0003.

Use of artificial intelligence. No artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

Acknowledgments. The authors thank the staff of the Center for Collective Use of Scientific Equipment “Cellular and Molecular Technologies” of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Experimental Medicine” (Saint Petersburg, Russia) for providing access to the equipment and for technical support.

Received: 16.04.2026

Accepted: 15.06.2026

Date of publication online: 29.07.2026

Список сокращений:

СМЖ – спинномозговая жидкость

СФ – синаптофизин

ТГ – тирозингидроксилаза

ТПГ – триптофангидроксилаза

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Супраэпендимное сплетение желудочков приобретает признаки функциональной активности к концу первой недели постнатального развития крыс.

Серотонинергический компонент супраэпендимного сплетения появляется на седьмые сутки, катехоламинергический – только на десятые постнатальные сутки.

Колокализация синаптофизина и триптофангидроксилазы свидетельствует о серотонинергической нейросекреторной активности супраэпендимных волокон уже в раннем постнатальном периоде.

Супраэпендимное сплетение нейрохимически гетерогенно и включает несеротонинергические компоненты, использующие альтернативные сигнальные молекулы.

Биохимический состав спинномозговой жидкости (СМЖ) является важным диагностическим критерием ряда заболеваний, таких как менингит, инсульт, абсцесс головного мозга и др. Предполагается, что супраэпендимное нервное сплетение непосредственно участвует в регуляции состава и концентрации биологически активных веществ в СМЖ. Считается, что образующие его волокна являются отростками нейронов нервных центров, проникающими через эпендимный слой. Также существует мнение, что эти волокна образованы отростками супраэпендимных нейронов [1], однако их существование на данный момент не доказано. Супраэпендимное сплетение наблюдается на поверхности эпендимы боковых желудочков, отверстия Монро, третьего желудочка и силвиева водопровода, а также дна четвертого желудочка [2]. Исключение составляют апикальные поверхности клеток, покрывающих околожелудочковые органы [3].

Несмотря на то что супраэпендимные нервные волокна были обнаружены в мозге человека еще в 1980-х годах [2, 4], в настоящее время этот объект нервной системы остается малоизученным. Это обусловлено совокупностью факторов, включающих его специфическую локализацию и сложность выявления супраэпендимного нервного сплетения на гистологических препаратах. Однако морфологические исследования на приматах и других лабораторных животных показывают преемственность этой структуры в филогенетическом ряду млекопитающих [2, 5, 6].

Еще одной проблемой в изучении супраэпендимного нервного сплетения является то, что большинство данных, касающихся этой структуры, получены в 1970–1980-х годах, а потому нуждаются в тщательной проверке и систематизации. В настоящий момент предполагается, что супраэпендимное нервное сплетение образовано волокнами серотонинергических и катехоламинергических нейронов [2, 6–8]. Сообщается также, что часть волокон и предполагаемых супраэпендимных нейронов четвертого желудочка содержат глутамат, а значит, могут быть глутаматергическими [9]. Несмотря на это, вопрос о медиаторной принадлежности супраэпендимных волокон остается не до конца решенным. Что касается их функциональной роли, основные предположения сводятся к трем вариантам: 1) они выступают в качестве хемосенсоров

состава СМЖ; 2) воздействуют на клетки эпендимы, влияя на секрецию, форму эпендимоцитов или активность их ресничек; 3) выделяют в СМЖ биологически активные вещества, которые могут действовать на клетки сосудистого сплетения и нейрогипофиза, а также околожелудочковые органы, включая самое заднее поле, субкомиссуральный и субфорникальный органы [5]. В попытке оценить функциональную активность супраэпендимного нервного сплетения было показано, что оно обладает синаптической активностью [7], а поэтому может действительно секретировать нейрогормоны или же регулировать работу эпендимоцитов через асимметричные синапсы. Тем не менее ни одна из приведенных трех гипотез до сих пор не была должным образом проверена экспериментально.

И если исследования свойств и функций супраэпендимного нервного сплетения у взрослых животных достаточно многочисленны, хотя и фрагментарны, то вопросы его развития остаются неосвещенными. Общие знания о межклеточных сигнальных сетях развивающейся центральной нервной системы указывают, что супраэпендимные волокна могут участвовать в передаче сигналов уже в позднем эмбриональном или в раннем постнатальном развитии [10], однако точного ответа на этот вопрос нет. Неизвестен и период, в течение которого супраэпендимные волокна оказываются способны к синтезу нейромедиаторов.

Цель исследования – изучить признаки функциональной активности супраэпендимного нервного сплетения в раннем постнатальном развитии с использованием методов иммуногистохимии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовали фронтальные срезы головного мозга самцов крыс линии Wistar четырех возрастных групп: на 1, 7 и 10-е сутки постнатального развития (группы P1, P7 и P10 соответственно) и половозрелых животных в возрасте 5–6 месяцев ($n = 16$). Количество животных рассчитано методом ресурсного уравнения (resource equation method) и составило 4 крысы в каждой группе. Животные были получены из питомника «Рапполово» (Ленинградская область), содержались в виварии при комнатной температуре

в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде и не подвергались экспериментальным воздействиям.

Для получения потомства и формирования групп животных на разных этапах постнатального развития половозрелых самцов крыс линии Wistar подсаживали к самкам в соотношении 1:3. Наступление беременности фиксировали по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках. После оплодотворения самок содержали по одной особи в клетке. После рождения крысята находились в клетках вместе с матерями. Забор головного мозга проводили на 1, 7 и 10-е сутки постнатального развития.

Животных для каждой стадии постнатального развития отбирали методом простой случайной выборки. Из исследования исключали животных с явными анатомическими и/или поведенческими особенностями, а также с признаками дистресса. Перед забором биологического материала животных подвергали эвтаназии путем ингаляционной передозировки парами этилового эфира. Образцы головного мозга фиксировали методом погружения в раствор цинк-этанол-формальдегида и заливали в парафин по стандартной методике. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме Leica RM 2125RT изготавливали срезы толщиной 5 мкм и монтировали их на стекла с адгезивным покрытием HistoBond®+ (Paul Marienfeld, Лауда-Кёнигсхофен, Германия). Специалист, осуществлявший забор, проводку и подготовку биологического материала, не имел информации о дизайне исследования.

Все серии полученных гистологических препаратов обрабатывали одновременно с использованием стандартизированных протоколов иммуногистохимического окрашивания. Для иммуногистохимического выявления структур, обладающих потенциальной синаптической активностью, применяли кроличьи моноклональные антитела (клон SJ26-85) к синаптофизину (СФ; ET1606-56, Nuabio, Ханчжоу, Китай) в разведении 1:400.

Для выявления супраэпендимных серотонинергических и катехоламинергических волокон использовали овечьи поликлональные антитела к триптофангидроксилазе (ТПГ; 816401, BioLegend, Сан-Диего, США) в разведении 1:1000 и кроличьи поликлональные антитела к тирозингидроксилазе (ТГ; ab112, Abcam, Кембридж, Великобритания) в разведении 1:1000 соответственно.

Для постановки отрицательного контроля один из срезов каждой обрабатываемой серии инкубировали без первичных антител: вместо их раствора наносили раствор для разведения антител Antibody Diluent (Spring Bioscience, Плезантон, США).

В качестве вторичных реагентов использовали систему детекции IMMUNO View II (1-1011-2, ImmunoRus, Москва, Россия) и авидин-биотиновый набор VECTASTAIN Universal Quick HRP kit

(PK-8800, Vector Laboratories, Берлингейм, США). Продукт иммуногистохимической реакции визуализировали с использованием хромогена 3,3'-диаминобензидина, входящего в состав набора IMMUNO View II. Часть срезов дополнительно подкрашивали квасцовым гематоксилином. Полученные препараты анализировали с помощью микроскопа Leica DM750 (Вецлар, Германия) и фотографировали цифровой камерой Leica ICC50 (Вецлар, Германия).

Для проведения двойной иммунофлуоресцентной реакции антитела к СФ в разведении 1:100 и ТПГ в разведении 1:200 инкубировали в соотношении 1:1. В качестве вторичных реагентов применяли смесь антител против иммуноглобулинов козы и овцы, меченных биотином (CTS008, R&D Systems, Миннеаполис, США), и антител против иммуноглобулинов кролика, меченных флуорохромом Rhodamine Red X (711-295-152, Jackson ImmunoResearch, Филадельфия, США). После инкубации в смеси вторичных антител срезы обрабатывали раствором конъюгата стрептавидина с флуорохромом Cy2 (016-220-084, Jackson ImmunoResearch, Филадельфия, США). Для подкраски ядер клеток применяли ядерный флуоресцентный краситель Hoechst S769121 (3K010, Lumiprobe, Москва, Россия).

Полученные препараты анализировали с использованием конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM800, оснащенного системой Airyscan (Zeiss, Оберкохен, Германия). Для возбуждения флуоресценции Hoechst S769121 применяли лазер с длиной волны 348 нм, для Cy2 – 488 нм, для Rhodamine Red X – 561 нм. Анализ полученных изображений проводили при помощи компьютерной программы ZEN3 (Zeiss, Оберкохен, Германия). Специалист, выполнявший анализ полученных препаратов, не имел информации о тестируемых объектах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Иммуногистохимическое выявление синаптофизина

На срезах головного мозга продукт иммуногистохимической реакции на СФ выявлялся повсеместно в гранулах округлой или овальной формы. У новорожденных крыс продукт реакции мог накапливаться в отростках, формируя на срезе отчетливую картину пучков нервных волокон. Однако на этом сроке реакции на СФ на апикальной стороне эпендимоцитов отмечено не было. Впервые СФ-позитивные структуры на поверхности эпендимных клеток выявлялись у крыс группы P7 в виде дискретно расположенных округлых гранул или волокон с четкообразными утолщениями (рис. 1). Волокна и гранулы располагались вдоль стенок боковых и третьего желудочков, за исключением зоны инфундибулярного углубления. У крыс группы P10 сохранялась сходная локализация

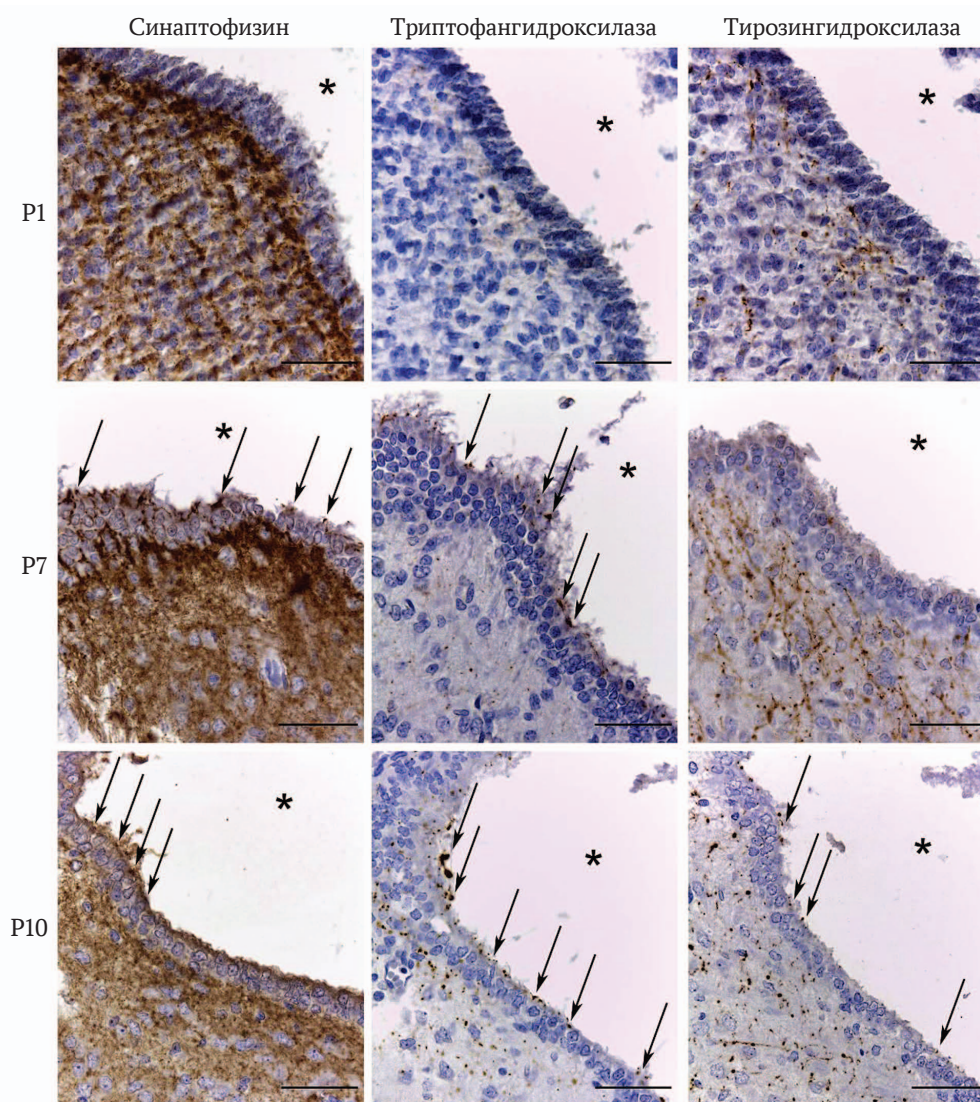


РИС. 1. Распределение синаптофизина, триптофангидроксилазы и тирозингидроксилазы в области отверстия Монро на разных сроках постнатального развития.

Примечания: иммуногистохимическая реакция с подкраской ядер гематоксилином. Стрелками обозначены супраэпендимные структуры; звездочкой – полость желудочка. Масштаб – 50 мкм.

P1, P7 и P10 – группы крыс на 1, 7 и 10-е сутки постнатального развития соответственно.

СФ-позитивных структур, однако иммуногистохимическая реакция на СФ уже не выявляла волокон и проявлялась только в виде обособленных гранул как на поверхности эпендимы, так и в нервной ткани. СФ на поверхности эпендимы у половозрелых животных распределен сходно с крысами группы P10.

Иммуногистохимическое выявление триптофангидроксилазы

Иммуногистохимическая реакция на ТПГ позволила выявить серотонинпродуцирующие нейроны, их отростки и терминали на препаратах головного мозга крыс всех изученных возрастных групп.

У крыс группы P1 присутствие продукта реакции на ТПГ на поверхности эпендимы не фиксировалось. Как и в случае с СФ, округлые или овальные гранулы, содержащие ТПГ, появлялись на поверхности эпендимы у 7-дневных животных. На препаратах крыс группы P7 также выявлялись ТПГ-иммунопозитивные волокна, расположенные вдоль апикальной поверхности эпендимоцитов. У крыс группы P10, напротив, протяженные структуры фиксировали редко, а ТПГ-иммунопозитивные гранулы часто оказывались разного размера, от крупных, порядка 6–8 мкм в диаметре, до достаточно мелких: 0,7–0,9 мкм (рис. 1). У половозрелых животных продукт иммуногистохимической реакции

на ТПГ накапливался в округлых обособленных гранулах, расположенных дискретно в виде цепочек на поверхности эпендимы.

При сопоставлении результатов иммуногистохимической реакции на СФ и ТПГ, выполненных на серийных срезах одного и того же образца, было отмечено, что области распределения этих маркерных белков в супраэпендимном нервном сплетении совпадают. Как и СФ, ТПГ выявлялся вдоль стенок боковых желудочков и в передних отделах, но не в области дна третьего желудочка.

Иммуногистохимическое выявление тирозингидроксилазы

Иммуногистохимическая реакция на ТГ позволяет выявлять катехоламинпродуцирующие нейроны и их отростки на всей протяженности волокон. Интересным наблюдением оказалось то, что продукт иммуногистохимической реакции на ТГ в супраэпендимных элементах отсутствует не только у крыс группы Р1, но и у крыс группы Р7 (рис. 1). ТГ-иммунопозитивные гранулы на апикальной поверхности эпендимы впервые выявлялись

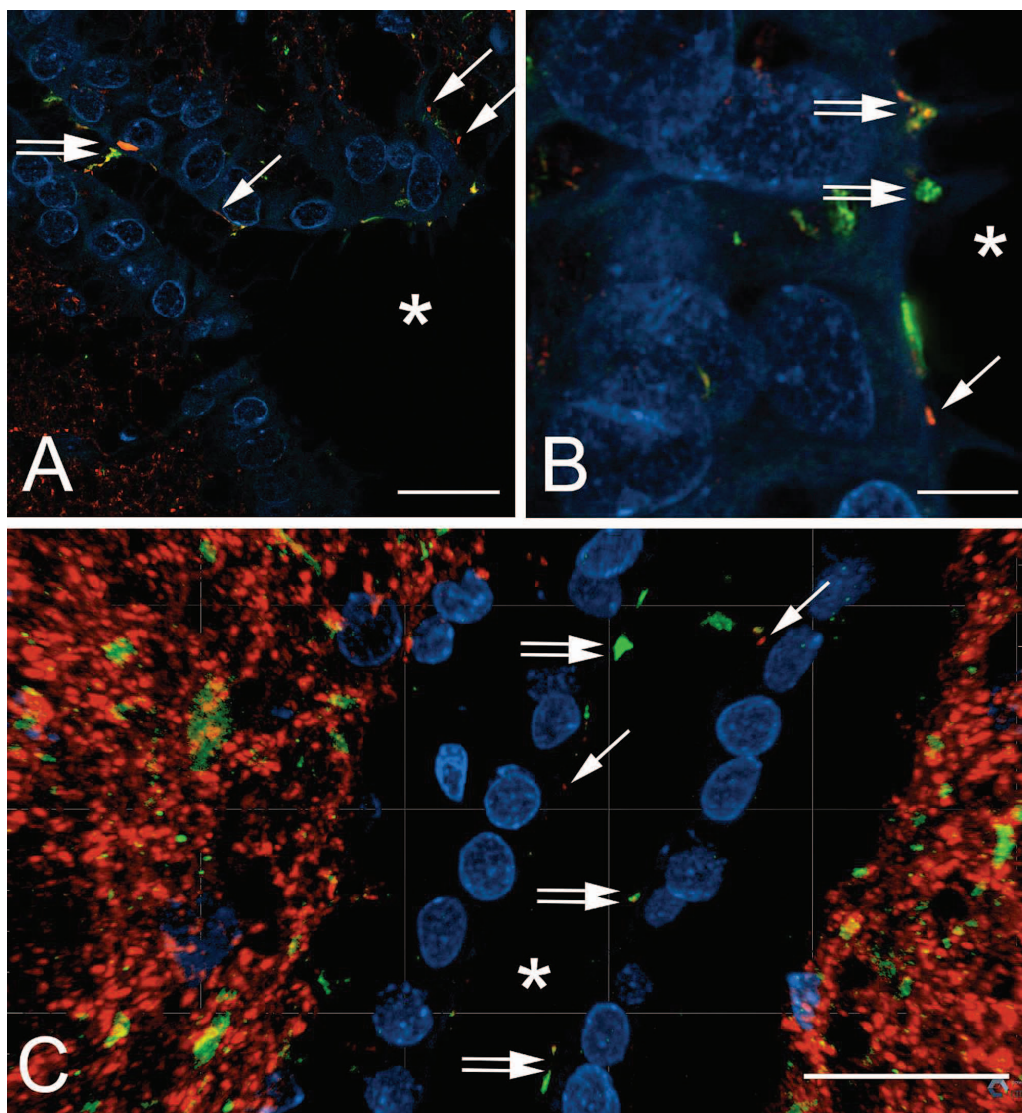


РИС. 2. Синаптофизин и триптофангидроксилаза в волокнах супраэпендимного нервного сплетения.

А. Область силвиева водопровода на 7-е сутки постнатального развития; масштаб – 20 мкм.

В. Стенка бокового желудочка на 7-е сутки постнатального развития, визуализация с использованием технологии Airyscan; масштаб – 5 мкм.

С. Передний отдел третьего желудочка взрослого животного; трехмерная реконструкция серии оптических срезов, толщина Z-серии 4,5 мкм, размер ячейки сетки 20×20 мкм; масштаб – 20 мкм.

Примечание: двойная иммунофлуоресцентная реакция с подкраской ядер Hoechst S769121. Красный канал – синаптофизин; зеленый канал – триптофангидроксилаза; стрелками обозначены сайты потенциальной синаптической активности, содержащие синаптофизин, двойными стрелками – структуры, одновременно содержащие синаптофизин и триптофангидроксилазу; звездочкой – полость желудочка.

у крыс группы P10. У половозрелых животных ТГ-иммунопозитивные структуры представляли собой обособленные гранулы и непротяженные линейные структуры с четкообразными утолщениями. Области распределения ТГ-иммунопозитивных супраэпендимных структур соответствовали областям локализации супраэпендимных волокон и синаптических терминалей, выявленных при исследовании СФ и ТПГ.

Двойное иммунофлуоресцентное выявление триптофангидроксилазы и синаптофизина

При постановке двойной иммунофлуоресцентной реакции на срезах головного мозга крыс групп P7, P10, а также половозрелых животных было показано, что большинство волокон супраэпендимного нервного сплетения было иммунопозитивно к обоим маркерам (рис. 2). Выявлялись также гранулы, содержащие СФ, но не ТПГ. При этом структуры, иммунопозитивные к ТПГ и иммунонегативные к СФ, ни в одном из изученных образцов не отмечены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными задачами настоящего исследования были проследить проявление признаков функциональной активности супраэпендимного нервного сплетения, а также приблизительно оценить срок, на котором начинается выработка нейромедиаторов.

Для выполнения первой задачи было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к СФ – одного из белков комплекса SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, рецептор растворимого белка прикрепления к N-этилмалеимид-чувствительному фактору). СФ участвует в регуляции экзоцитоза нейромедиаторов из синаптических везикул, поэтому его выявление в нервных окончаниях традиционно рассматривается как признак их синаптической активности [11]. В ходе эмбриогенеза СФ начинает выявляться на 11-й неделе пренатального развития у человека, причем его появление в тех или иных областях мозга совпадает с началом процесса синаптогенеза [12]. В головном мозге лабораторных грызунов СФ появляется в перикарионах нейронов уже к концу второй недели эмбрионального развития. Однако в нервных волокнах и синаптических структурах СФ начинает выявляться лишь на 17-е сутки эмбрионального развития, а в отдельных областях головного мозга – только после рождения, что также соответствует началу активного синаптогенеза [13, 14]. Наши данные показывают, что, несмотря на повсеместное распределение СФ в нервной ткани головного мозга (рис. 1), в аксонах супраэпендимного нервного сплетения на 1-е сутки постнатального развития положительная иммуногистохимическая реакция

не наблюдается. На 7-е сутки постнатального развития четкая реакция на СФ выявляется не только в пресинаптических окончаниях, но и в самих волокнах сплетения, что может отражать процесс их роста вдоль стенок желудочков головного мозга. Напротив, на 10-е сутки постнатального развития СФ выявляется преимущественно в нервных окончаниях и отсутствует в волокнах.

Такое распределение СФ может быть следствием особенностей синаптогенеза в супраэпендимном сплетении. Как известно, нервные связи, сформированные в ходе раннего развития, начинают организовывать сложные сети к концу первой недели постнатального онтогенеза, а их формирование напрямую связано с критическими периодами развития организма. Так, скоординированная активность нейронов впервые наблюдается в подкорковых структурах мозга, что связано с необходимостью координации движений [15]. А на 9-е сутки постнатального развития, уже после развития сенсорных и моторных функций, происходит резкое усиление синаптогенеза в коре [16], которое сопровождается возникновением социального поведения. Таким образом, рост конусов аксонов на 7-е сутки постнатального развития (как можно предположить из результатов иммуногистохимической реакции) и формирование функциональных нервных окончаний на 10-е сутки могут свидетельствовать о том, что роль супраэпендимного сплетения может оказаться не критична, как минимум, в первую неделю постнатального развития.

Для решения второй задачи использовали сопоставление результатов иммуногистохимической реакции на СФ с последовательными срезами одного и того же случая, с иммуногистохимической реакцией на ТПГ и ТГ – то есть ферментов, лимитирующих синтез серотонина и катехоламинов соответственно. Интерес именно к этим группам нейромедиаторов обусловлен накопленными ранее данными о возможных источниках волокон супраэпендимного нервного сплетения [6, 8], рецепторах, присутствующих на клетках выстилки желудочков [17, 18], а также о биологически активных молекулах, выделяемых в БМЖ путем нейросекреции [19].

И действительно, анализ препаратов показал, что уже на 7-е сутки постнатального развития волокна супраэпендимного сплетения содержат ТПГ, а на 10-е сутки – оба фермента, то есть потенциально способны к синтезу как серотонина, так и катехоламинов. Серотонинергические волокна, как считается, происходят от нейронов, сконцентрированных в ядрах шва. С помощью антероградного (направленного от тел нейронов к синаптическим терминалям) и ретроградного (наоборот, от нейритов к телам нейронов) мечения было установлено, что волокна супраэпендимного нервного сплетения в боковом

желудочке принадлежат клеткам дорсального и медиального ядер шва [20]. Несмотря на то что некоторые ранние исследования предполагали присутствие в самих желудочках тел нейронов, способных к синтезу серотонина [21, 22], на сегодняшний день нет оснований полагать, что на поверхности эпендимы могут располагаться серотонинергические нейроны. В ходе анализа полученных в настоящем исследовании препаратов также не было выявлено структур, морфологически соответствующих телам нейронов. Однако и об отсутствии нейронов в желудочках головного мозга нельзя говорить с полной уверенностью. Если источники серотонинергических аксонов уже определены, то расположение катехоламинергических нервных клеток, волокна которых лежат на апикальной поверхности эпендимы, до сих пор неизвестно.

Существует вероятность, что источником волокон могут оказаться одни и те же нейроны. Данные масс-спектрометрического анализа, проведенного в разных отделах мозга, позволили выявить несколько ядер, содержащих клетки двойной эргичности. В частности, в клетках дорсального ядра шва, одного из источников супраэпендимных волокон, ТПГ колокализуется с норадреналином [23]. Еще одним косвенным подтверждением данного предположения является более раннее исследование, выполненное с использованием методов трансмиссионной электронной микроскопии [20]. Авторами было показано, что в одном синаптическом окончании супраэпендимного аксона одновременно могут находиться не только электронно-плотные (то есть содержащие серотонин), но и прозрачные везикулы. Это позволяет предположить, что ТПГ-содержащие аксоны могут высвобождать котрансмиттеры. Таким образом, согласно результатам настоящего исследования, такими дополнительными нейротрансмиттерами действительно могут оказаться катехоламины. При этом, судя по всему, синтез катехоламинов в аксонах супраэпендимного нервного сплетения начинается позже, чем синтез серотонина.

Появление ТГ в волокнах на более позднем сроке, чем ТПГ, коррелирует с общими представлениями о развитии катехоламинергической нервной системы, критическим периодом которого считается именно первый месяц постнатального онтогенеза [24, 25]. Кроме того, известно, что серотонин является биологически активной молекулой, влияющей на миграцию и позиционирование нейронов в нервной ткани головного мозга [26]. Также с помощью серотонина в раннем постнатальном развитии происходят регуляция созревания и стабилизация дендритных шипиков глутаматергических нейронов головного мозга [27], что указывает на его участие в формировании нервных сетей. Это достаточно консервативные черты в филогенетическом ряду позвоночных, с помощью которых обеспечиваются

постнатальный синаптогенез, нейрогенез и морфогенез головного мозга [26–28]. Может оказаться, что уже сформированные серотонинергические волокна супраэпендимного нервного сплетения могут образовывать пространственные и функциональные взаимоотношения с прорастающими катехоламинергическими аксонами.

Поэтому нельзя исключать и того, что катехоламинергические и серотонинергические волокна супраэпендимного нервного сплетения могут являться структурами, существующими параллельно друг с другом. В этом контексте интересен результат двойной иммунофлуоресцентной реакции на СФ и ТПГ, с помощью которой показано, что эти два белка не всегда колокализуются в одном синаптическом окончании. Это означает, что в таких синаптических сайтах высвобождаются другие медиаторы. Ими могут оказаться как катехоламины, в частности норадреналин [23], так и другие молекулы, например уже упомянутый ранее глутамат [9].

Стоит также упомянуть отмеченный ранее факт, что пространственное распределение супраэпендимных катехоламинергических волокон часто совпадает с наличием в подлежащей нервной ткани катехоламинергического субэпендимного сплетения [7]. Кроме того, известно, что в определенных областях мозга, таких как околосредовая зона дорсального стриатума [8], субфорникальный орган [29] и ядра медиобазального гипоталамуса [18], ТГ-содержащие волокна могут проходить сквозь слой эпендимных клеток и вступать в контакт с СМЖ. Таким образом, источником ТГ-позитивных волокон может оказаться одна из таких структур.

Ограничения исследования и направления для дальнейших исследований

Данная работа проведена на фронтальных срезах головного мозга, что ограничивает информативность данных, получаемых с помощью морфологического исследования. Поэтому перспективным направлением для дальнейших исследований представляется изготовление и изучение препаратов стенок желудочков.

Результаты настоящего исследования следует считать пилотными из-за ограниченного количества животных, исследуемых сроков постнатального развития и данных, полученных только на самцах крыс. Так, отмеченные сроки появления маркеров функциональной активности остаются приблизительными ввиду отсутствия в работе анализа других сроков развития помимо первых, седьмых и десятых постнатальных суток. В связи с ограниченной выборкой, а также особенностями локализации и выявления на гистологических препаратах объекта исследования количественная оценка иммунопозитивных структур не проводилась, вследствие чего исследование имеет преимущественно описательный характер.

Поэтому разработка специализированных методик для морфометрического описания супраэпендимного нервного сплетения является одной из актуальных задач будущих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате настоящего исследования стало возможным оценить динамику синаптических изменений супраэпендимного нервного сплетения в раннем постнатальном онтогенезе. Согласно полученным результатам триптофангидроксилаза и синаптофизин содержатся в одном волокне или нервном окончании

ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Разенкова: проведение эксперимента, сбор данных, анализ данных, подготовка текста рукописи. **О.В. Кирик:** проведение эксперимента, анализ данных, подготовка текста рукописи. **Д.Э. Коржевский:** разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martínez P.M., de Weerd H. The fine structure of the ependymal surface of the recessus infundibularis in the rat. *Anat Embryol (Berl)*. 1977 Dec; 151(3): 241–265. <https://doi.org/10.1007/BF00318929>. PMID: 603079
2. Richards J.G., Lorez H.P., Colombo V.E., et al. Demonstration of supra-ependymal 5-HT nerve fibres in human brain and their immunohistochemical identification in rat brain. *J Physiol (Paris)*. 1981; 77(2–3): 219–224. PMID: 7026769
3. Rodríguez P., Bouchaud C. The supra-ependymal innervation is not responsible for the repression of tight junctions in the rat cerebral ependyma. *Neurobiology (Bp)*. 1996; 4(3): 185–201. PMID: 9044345
4. Richards J.G., Lorez H.P., Colombo V.E., et al. Supraependymal nerve fibres in human brain: correlative transmission and scanning electron microscopical and fluorescence histochemical studies. *Neuroscience*. 1980; 5(8): 1489–1502. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(80\)90011-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(80)90011-1). PMID: 7402482
5. Lorez H.P., Richards J.G. Supra-ependymal serotonergic nerves in mammalian brain: morphological, pharmacological and functional studies. *Brain Res Bull*. 1982 Jul-Dec; 9(1–6): 727–741. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(82\)90179-4](https://doi.org/10.1016/0361-9230(82)90179-4). PMID: 6184136
6. Michaloudi H.C., Papadopoulos G.C. Catecholaminergic and serotonergic fibres innervate the ventricular system of the hedgehog CNS. *J Anat*. 1996 Oct; 189(Pt 2): 273–283. PMID: 8886949
7. Разенкова В.А., Кирик О.В. Синаптофизин в супраэпендимных структурах головного мозга крысы. *Цитология*. 2023; 65(4): 348–353. <https://doi.org/10.31857/S0041377123040107>. EDN: ZKYDBB / Razenkova V.A., Kirik O.V. Synaptophysin expression by supraependymal structures of the rat brain. *Cell Tiss Biol*. 2023; 65(4): 348–353 (In Russian). <https://doi.org/10.31857/S0041377123040107>. EDN: ZKYDBB
8. Troshev D., Bannikova A., Blokhin V., et al. Striatal neurons partially expressing a dopaminergic phenotype: functional significance and regulation. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep; 23(19): 11054. <https://doi.org/10.3390/ijms231911054>. PMID: 36232359
9. Robinson S.R., Noone D.F., O'Dowd B.S. Ependymocytes and supra-ependymal axons in rat brain contain glutamate. *Glia*. 1996 Aug; 17(4): 345–348. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1136\(199608\)17:4<345::AID-GLIA9>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1136(199608)17:4<345::AID-GLIA9>3.0.CO;2-Y). PMID: 8856331. EDN: AVNPVY
10. Hennou S., Khalilov I., Diabira D., et al. Early sequential formation of functional GABA(A) and glutamatergic synapses on CA1 interneurons of the rat foetal hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2002 Jul; 16(2): 197–208. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02073.x>. PMID: 12169102
11. Колос Е.А., Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Маркер синаптических контактов – синаптофизин. *Морфология*. 2015; 147(1): 78–82. EDN: TIJLST / Kolos Ye.A., Grigoriyev I.P., Korzhevskiy D.E. A synaptic marker synaptophysin. *Morphology*. 2015; 147(1): 78–82 (In Russian). EDN: TIJLST
12. Sarnat H.B., Born D.E. Synaptophysin immunocytochemistry with thermal intensification: a marker of terminal axonal maturation in the human fetal nervous system. *Brain Dev*. 1999 Jan; 21(1): 41–50. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(98\)00068-0](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(98)00068-0). PMID: 10082252
13. Leclerc N., Beesley P.W., Brown I., et al. Synaptophysin expression during synaptogenesis in the rat cerebellar cortex. *J Comp Neurol*. 1989 Feb; 280(2): 197–212. <https://doi.org/10.1002/cne.902800204>. PMID: 2494237
14. Ovtsharoff W., Bergmann M., Marquèze-Pouey B., et al. Ontogeny of synaptophysin and synaptoporin in the central nervous system: differential expression in striatal neurons and their afferents during development. *Brain Res Dev Brain Res*. 1993 Apr; 72(2): 219–225. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(93\)90186-e](https://doi.org/10.1016/0165-3806(93)90186-e). PMID: 8485845
15. Dehorter N., Vinay L., Hammond C., Ben-Ari Y. Timing of developmental sequences in different brain structures: physiological and pathological implications. *Eur J Neurosci*. 2012 Jun; 35(12): 1846–1856. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08152.x>. PMID: 22708595. EDN: PGKMRJ
16. Naskar S., Narducci R., Balzani E., et al. The development of synaptic transmission is time-locked to early social behaviors in rats. *Nat Commun*. 2019 Mar; 10(1): 1195. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09156-3>. PMID: 30867422. EDN: REVGHL
17. Li X., Wang S., Zhang D., et al. The periaxonal space as a conduit for cerebrospinal fluid flow to peripheral organs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2024 Nov; 121(45): e2400024121.

- <https://doi.org/10.1073/pnas.2400024121>. Epub 2024 Nov 1. PMID: 39485799. EDN: AQVPEZ
18. Meister B., Hökfelt T., Tsuruo Y., et al. DARPP-32, a dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein in tanyocytes of the mediobasal hypothalamus: distribution and relation to dopamine and luteinizing hormone-releasing hormone neurons and other glial elements. *Neuroscience*. 1988 Nov; 27(2): 607–622. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90292-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90292-8). PMID: 2905789
 19. Murtazina A.R., Bondarenko N.S., Pronina T.S., et al. A comparative analysis of CSF and the blood levels of monoamines as neurohormones in rats during ontogenesis. *Acta Naturae*. 2021 Oct-Dec; 13(4): 89–97. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11516>. PMID: 35127152. EDN: VKGBIM
 20. Tong C.K., Cebrián-Silla A., Paredes M.F., et al. Axons take a dive: specialized contacts of serotonergic axons with cells in the walls of the lateral ventricles in mice and humans. *Neurogenesis* (Austin). 2014 Jan; 1(1): e29341. <https://doi.org/10.4161/neur.29341>. PMID: 26413556
 21. Cupédo R.N.J. The surface ultrastructure of the habenular complex of the rat. *Anat Embryol (Berl)*. 1977 Dec; 152(1): 43–64. <https://doi.org/10.1007/BF00341434>. PMID: 605996
 22. Cupédo R.N.J., de Weerd H. Serotonergic intraventricular axons in the habenular region. Phagocytosis after induced degeneration. *Anat Embryol (Berl)*. 1980; 158(2): 213–226. <https://doi.org/10.1007/BF00315907>. PMID: 7356178
 23. Sugiyama E., Guerrini M.M., Honda K., et al. Detection of a high-turnover serotonin circuit in the mouse brain using mass spectrometry imaging. *iScience*. 2019 Oct; 20: 359–372. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.09.036>. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31614319
 24. Kalinina T.S., Dygalo N.N. Development of the noradrenergic system of the rat brain after prenatal exposure to corticosterone. *Biology Bulletin*. 2013; 40(6): 545–549. <https://doi.org/10.1134/S1062359013040043>. EDN: SKZMQN
 25. Сухарева Е.В., Калинина Т.С., Булыгина В.В., Дыгало Н.Н. Тирозингидроксилаза мозга и ее регуляция глюкокортикоидами. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016; 20(2): 212–219. <https://doi.org/10.18699/VJ16.156>. EDN: WLJVJZL / Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Bulygina V.V., Dygalo N.N. Tyrosine hydroxylase of the brain and its regulation by glucocorticoids. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016; 20(2): 212–219 (In Russian). <https://doi.org/10.18699/VJ16.156>. EDN: WLJVJZL
 26. García-González D., Khodosevich K., Watanabe Y., et al. Serotonergic projections govern postnatal neuroblast migration. *Neuron*. 2017 May; 94(3): 534–549.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.04.013>. PMID: 28472655
 27. Chang V.N., Ogelman R., Vargas R.S., Oh W.C. Serotonergic modulation of excitatory synapse development and plasticity. *Mol Cells*. 2026 May; 49(5): 100346. <https://doi.org/10.1016/j.mocell.2026.100346>. Epub 2026 Mar 10. PMID: 41819288. EDN: PXVANM
 28. Udoh U.G., Bruno J.R., Osborn P.O., Pratt K.G. Serotonin strengthens a developing glutamatergic synapse through a PI3K-dependent mechanism. *J Neurosci*. 2024 Feb; 44(6): e1260232023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1260-23.2023>. PMID: 38169457. EDN: TKWRLG
 29. Razenkova V.A., Korzhevskii D.E. Catecholaminergic structures of the rat subfornical organ. *Cell and Tissue Biology*. 2022; 16(6): 568–575. <https://doi.org/10.1134/S1990519X22060062>. EDN: NLALOY

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Разенкова Валерия Алексеевна✉, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-2232>

Кирик Ольга Викторовна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6113-3948>

Коржевский Дмитрий Эдуардович, д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>

Valeria A. Razenkova✉, Cand. of Sci. (Biology), Research Associate, Laboratory of functional morphology of the central and peripheral nervous system, Institute of Experimental Medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3997-2232>

Olga V. Kirik, Cand. of Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of functional morphology of the central and peripheral nervous system, Institute of Experimental Medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6113-3948>

Dmitrii E. Korzhevskii, Dr. of Sci. (Medicine), Professor of the RAS, Head of the Laboratory of functional morphology of the central and peripheral nervous system, Institute of Experimental Medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author