



ISSN 1605-8070
eISSN 2410-4639

100 лет физиологии в России

К столетию Физиологического общества им. И.П. Павлова

Специальный выпуск журнала
«Вестник РФФИ» № 1, 2017

ISBN 978-5-9908334-7-0



100 Years of Physiology in Russia

On the 100th Anniversary of the Pavlov Physiological Society

Special issue of «RFBR Journal» N 1, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Вступление	7
Introduction	11
<i>М.А. Островский / M.A. Ostrovsky</i> 100 лет Физиологическому обществу имени И.П. Павлова The 100th Anniversary of the Pavlov Physiological Society	15
<i>А.И. Григорьев, А.Н. Потанов / A.I. Grigoriev, A.N. Potarov</i> Космическая физиология Space Physiology	21
<i>Ю.В. Наточин / Yu. V. Natochin</i> 100 лет изучения физиологии почки в России 100 Years of the Kidney Physiology Research in Russia	39
<i>Н.П. Веселкин / N.P. Veselkin</i> Эволюционная физиология The Evolutionary Physiology	52
<i>Л.Г. Магазаник / L.G. Magazanik</i> О «Научной сессии, посвященной проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова» On the “Scientific Session Devoted to the Problems of the Physiological Doctrine of Academician I.P. Pavlov”	60
<i>Л.В. Розенштраух / L.V. Rosenshtraukh</i> Физиология сердца и сосудистой системы: электрофизиология сердца The Physiology of the Heart and the Vascular System: the Electrophysiology of the Heart	68
<i>В.И. Капелько / V.I. Kapelko</i> Физиология сердца и сосудистой системы: физиология сердца The Physiology of the Heart and the Vascular System: The Physiology of the Heart	78
<i>А.М. Мелькумянц / A.M. Melkumyants</i> Физиология сердца и сосудистой системы: исследования механизмов регуляции сосудистой системы в России The Physiology of the Heart and the Vascular System: Research of the Vascular System Regulatory Mechanisms in Russia	87
<i>Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, В.А. Черешнев / R.V. Petrov, R.M. Khaitov, V.A. Chereshev</i> Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы Physiology of the Immune System: Cellular and Molecular-Biological Mechanisms	96
<i>М.В. Угрюмов / M.V. Ugrumov</i> Развитие нейроэндокринологии – вехи и люди Development of Neuroendocrinology – Milestones and People	120
<i>А.Д. Ноздрачев / A.D. Nozdrachev</i> Краткая ретроспектива отечественной физиологии вегетативной нервной периферии Brief Retrospective Review of the Russian Physiology of the Autonomic Nervous Periphery	139
<i>М.А. Островский / M.A. Ostrovsky</i> История развития физиологии зрения History of the Development of the Physiology of Vision	156
<i>В.Г. Скребницкий / V.G. Skrebitsky</i> Высшая нервная деятельность. История изучения ориентировочного рефлекса Higher Nervous Activity. History of the Orientative Reflex Study	168
<i>А.Л. Зефирова / A.L. Zefirova</i> Достижения Казанской физиологической школы за последние 100 лет The Kazan Physiological School Achievements for the Last 100 Years	174

ОТВЕТСТВЕННЫЙ
РЕДАКТОР
ВЫПУСКА

EXECUTIVE
EDITOR



ОСТРОВСКИЙ Михаил Аркадьевич,
академик, Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН,
Президент Физиологического общества
им. И.П. Павлова

MIKHAIL A. OSTROVSKY,
RAS Academician,
Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS,
the President of the Pavlov Physiological Society

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ



ОСТРОВСКИЙ Михаил Аркадьевич,
академик, Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН

MIKHAIL A. OSTROVSKY,
RAS Academician,
Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS
e-mail: ostrovsky3535@mail.ru



ВЕСЕЛКИН Николай Петрович,
академик, Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

NIKOLAY P. VESELKIN,
RAS Academician, Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry, RAS
e-mail: npves@yahoo.com



ГРИГОРЬЕВ Анатолий Иванович,
академик, Государственный научный центр
Российской Федерации –
Институт медико-биологических проблем РАН

ANATOLY I. GRIGORIEV,
RAS Academician, State Scientific Center
of the Russian Federation –
Institute of Biomedical Problems, RAS
e-mail: grigoriev@imbp.ru



МАГАЗАНИК Лев Гиршевич,
академик, Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

LEV G. MAGAZANIK,
RAS Academician, Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry, RAS
e-mail: levmagazanik100@gmail.com



ПОТАПОВ Анатолий Николаевич,
Государственный научный центр Российской
Федерации – Институт медико-биологических
проблем РАН

ANATOLY N. POTAPOV,
State Scientific Center of the Russian Federation –
Institute of Biomedical Problems, RAS
e-mail: potapov@imbp.ru



РОЗЕНШТРАУХ Леонид
Валентинович,
академик, Институт экспериментальной
кардиологии Российского кардиологического
научно-производственного комплекса
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

LEONID V. ROSENHTRAUKH,
RAS Academician, Institute of Experimental
Cardiology of the Russian Cardiology Research
and Production Complex of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
e-mail: lvros37@gmail.com



НАТОЧИН Юрий Викторович,
академик, Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

YURIY V. NATOSHIN,
RAS Academician, Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry, RAS
e-mail: natochin1@mail.ru



КАПЕЛЬКО Валерий Игнатьевич,
профессор, Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

VALERY I. KAPELKO,
Professor, Russian Cardiology Research
and Production Complex of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
e-mail: valk69@yandex.ru



МЕЛЬКУМЯНЦ Артур Маркович, профессор, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации

ARTHUR M. MELKUMYANTS, Professor, Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

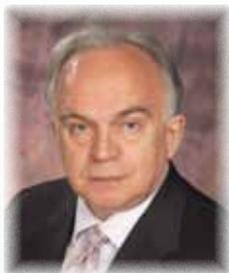
e-mail: artmelk@gmail.com



УГРЮМОВ Михаил Вениаминович, академик, Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

MICHAEL V. UGRUMOV, RAS Academician, Koltzov Institute of Developmental Biology, RAS

e-mail: mugrumov@mail.ru



ЧЕРЕШНЕВ Валерий Александрович, академик, директор Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН

VALERY A. CHERESHNEV, RAS Academician, Director of the Institute of Immunology and Physiology, the Ural Branch of RAS

e-mail: sekretar@iip.uran.ru



НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, академик, Санкт-Петербургский государственный университет

ALEKSANDER D. NOZDRACHEV, RAS Academician, Saint-Petersburg State University

e-mail: a.d.nozdrachev@mail.ru



ПЕТРОВ Рэм Викторович, академик, Советник РАН, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

REM V. PETROV, RAS Academician, Councillor of RAS, State Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia

e-mail: petrov@pran.ru



СКРЕБИЦКИЙ Владимир Георгиевич, член-корреспондент РАН, Научный центр неврологии

VLADIMIR G. SKREBITSKY, RAS Corresponding Member, Research Center of Neurology

e-mail: skrebitsky@yahoo.com



ХАИТОВ Рахим Мусаевич, академик, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

RAKHIM M. KHAÏTOV, RAS Academician, State Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical-Biological Agency of Russia

e-mail: rkhaïtov@mail.ru



ЗЕФИРОВ Андрей Львович, член-корреспондент РАН, Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

ANDREI L. ZEFIROV, RAS Corresponding Member, Kazan Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

e-mail: zefiroval@rambler.ru

ВСТУПЛЕНИЕ

Престиж Физиологического общества имени И.П. Павлова среди отечественной и зарубежной научной общественности очень высок. Это одно из старейших и уважаемых научных обществ России. 100-летний юбилей Общества – событие знаменательное, побуждающее к размышлениям об истории физиологии в России и о ее будущем.

Становится очевидным, что современная физиология как фундаментальная наука переживает сегодня второе рождение, что на новом витке спирали познания организма как целого физиология вбирает в себя множество ранее отпочковавшихся от нее и новых направлений в науке о жизни. Вслед за «разбрасыванием камней» для нее пришло время «собирать камни». Она вбирает в себя знания, касающихся всех уровней жизни – субмолекулярного и молекулярного, клеточного и организменного. На фундаменте физиологии строится медицина. Афоризм «Физиология – душа медицины» справедлив как никогда. Большие успехи достигнуты в исследовании работы мозга, в том числе проблем памяти, сознания. Физиология сегодня становится фундаментом новых информационных технологий. Идет активнейшая работа по созданию нейроморфных машин. Физиология привлекает все большее внимание гуманитарных дисциплин – психологии, лингвистики, философии.

В настоящем специальном выпуске журнала «Вестник Российского фонда фундаментальных исследований», посвященном столетию Физиологического общества, из первых рук ведущих физиологов страны представлена картина истории развития и состояния основных разделов современной физиологической науки. Практически все авторы сборника, активно работающие в области физиологии, в течение многих лет получали и продолжают получать финансовую поддержку РФФИ (проекты №№ 17-29-01028, 17-04-01027, 16-04-20771, 17-04-00898, 17-04-01634, 16-04-01119, 17-54-30006, 17-04-01870, 17-04-00817, 15-04-04177, 17-04-00479). Более того, РФФИ поддержал (проекты №№ 17-04-20166 и 17-04-20350) проведение международного форума в Санкт-Петербурге (апрель 2017 г.) и XXIII Юбилейного съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова в Воронеже (сентябрь 2017 г.), которые посвящены столетию Общества.

Каждая из глав по сути и по стилю изложения индивидуальна, содержит личный взгляд автора на предмет, исследованию которого посвящена вся его научная жизнь. Поэтому ценность такого взгляда крупного ученого трудно переоценить.

В первой главе представлена история становления Общества и основные события его столетнего существования. Так случилось, что Общество российских физиологов было создано в апреле 1917 г., в период между двумя историческими событиями, кардинально изменившими Россию, – между Февральской и Октябрьской революциями. Естественно, судьба Общества в послеоктябрьский, советский период теснейшим образом связана с жизнью и судьбой всей российской науки, всей научной интеллигенции. Подробнее об этом сказано во вступительной статье Президента Физиологического Общества, академика М.А. Островского.

Вторая глава, посвященная космической физиологии, написана лидером этого направления в нашей стране, академиком А.И. Григорьевым и его сотрудником А.Н. Потаповым. Современная космическая физиология представляет собой обширный комплекс наук, это истинно междисциплинарное направление в науках о жизни. Говоря об истоках, становлении и развитии космической физиологии авторы отдают должное нашим выдающимся физиологам, академикам Л.А. Орбели, В.Н. Черниговскому, А.В. Лебединскому, В.В. Парину, О.Г. Газенко. Эти имена еще неоднократно будут появляться и в других главах, посвященных другим разделам физиологической науки.

Следующая глава написана, без преувеличения, современным классиком в области физиологии почки и водно-солевого обмена, академиком Ю.В. Наточиным. Ученик в студенческие годы легендарного хирурга, академика АМН СССР С.С. Юдина, а затем, в аспирантские годы, члена-корреспондента АМН А.Г. Гинецинского – выдающегося физиолога, ученика и последователя Л.А. Орбели, Ю.В. Наточин, несомненно, является ярким представителем эволюционной школы Орбели. В написанной им главе содержится история развития в России физиологии почки и водно-солевого обмена, ключевую роль в которой сыграли работы И.П. Павлова, Л.А. Орбели и их научных школ. Особенно инте-

ресны собственные результаты Ю.В. Наточина и его взгляд на эволюционную и молекулярную физиологию водно-солевого обмена, его видение медицинских приложений, в первую очередь в нефрологии.

Академик Н.П. Веселкин, который написал главу об эволюционной физиологии, так же, как и Ю.В. Наточин, принадлежит к научной школе Л.А. Орбели. Он – один из ведущих специалистов в области сравнительной нейрофизиологии и нейроморфологии. Результаты собственных исследований Н.П. Веселкина хорошо известны нейробиологическому сообществу; они внесли важнейший вклад в понимание эволюции мозга, а именно эволюции его зрительной и сомато-сенсорной систем.

Следует подчеркнуть, что в России традиционно интерес к проблемам эволюции был и остается исключительно большим. Российские физиологи внесли огромный вклад в сравнительную и эволюционную физиологию. В главе Н.П. Веселкина речь идет в основном о двух выдающихся российских научных школах, по существу, сформировавших эволюционную физиологию как раздел физиологической науки. Это школы Л.А. Орбели и Х.С. Коштойнца. Н.П. Веселкин подробно рассказывает о жизненном и творческом пути этих выдающихся физиологов, а также одного из учеников Л.А. Орбели в этой области науки – А.И. Карамяне, с которым сам Н.П. Веселкин был тесно связан.

Следующая глава академика Л.Г. Магазаника – «О “Научной сессии, посвященной проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова”». Самого Л.Г. Магазаника можно причислить к патриархам отечественной нейрофизиологии и нейрофармакологии. Мировое признание получили его работы, касающиеся молекулярных механизмов синаптической передачи в нервной системе и разработки новых лекарств. Но в этой главе речь не идет о нейрофизиологии и синаптической передаче. Речь идет о сессии, потрясшей физиологическое сообщество страны. Об этом «разрушительном по своим последствиям событии» Л.Г. Магазаник и пишет с позиций сегодняшнего дня, с позиций умудренного научным и жизненным опытом ученого.

Следующая глава «Физиология сердца и сосудистой системы» состоит из трех разделов и написана тремя специалистами: академиком Л.В. Розенштраухом и профессорами В.И. Капелько и А.М. Мелькумянцом. Современная кардиология настолько обширная и специализированная область физиологии и медицины, что участие трех авторов в написании этой главы понятно и оправданно.

Академик Л.В. Розенштраух, написавший раздел «Электрофизиология сердца», несомненный авторитет в области физиологии сердца. Его работы, касающиеся фундаментальных проблем электрической активности сердца, регуляции сердечного ритма,

возникновения аритмий, получили мировое признание. Им созданы лекарственные препараты, которые можно найти в аптеках. В своем разделе Л.В. Розенштраух подробно пишет о мировом классике электрофизиологии сердца, замечательном российском физиологе А.Ф. Самойлове, с именем которого связано возникновение и развитие электрофизиологии сердца в России. Л.В. Розенштраух воздает должное многим российским физиологам, его современникам, во многом определившим современное состояние электрофизиологии сердца. Особенно подробно он пишет о своем учителе на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета МГУ М.Г. Удельнове и его учениках.

В разделе «Физиология сердца» профессор В.И. Капелько рассматривает главную функцию сердца – насосную.

В разделе профессора А.М. Мелькумянца, посвященном сосудистой системе, подробно рассматривается история изучения и современное состояние принципов гемодинамики и механизмов регуляции системы кровообращения.

В целом, глава «Физиология сердца и сосудистой системы» – это и история, и современное состояние важнейшей области физиологической науки, которые представлены ее сегодняшними активными исследователями.

Чрезвычайно интересна и познавательная глава «Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы», написанная тремя академиками, крупнейшими специалистами в этой области физиологической науки – Р.В. Петровым, Р.М. Хаитовым и В.А. Черешневым.

Во-первых, с увлечением читается развитие этого направления в мире и России в конце XIX – первой половине XX вв. Естественно, большое внимание авторы уделяют двум лауреатам Нобелевской премии и их научным школам – И.И. Мечникову, создателю фагоцитарной теории иммунитета, и Паулю Эрлиху, создателю теории гуморального иммунитета. Важно подчеркнуть, что И.И. Мечников, зоолог по образованию, использовал традиционный для российской биологической науки сравнительный подход, исследуя фагоцитоз не только у беспозвоночных и позвоночных животных, но и у одноклеточных организмов и растений. В эволюционной и сравнительной физиологии этот подход в России проявился исключительно сильно (см. главу Н.П. Веселкина «Эволюционная физиология»).

Во-вторых, большую познавательную ценность имеет часть, посвященная единой нервно-эндокринно-иммунной системе организма. Речь идет о ее роли в сохранении генетического гомеостаза и в регуляции, наряду с нервной и эндокринной системами, основных жизненных процессов. Эта глава – прекрасный пример доступного, корректного

с научной точки зрения и интересного изложения сложной, бурно развивающейся биологической проблемы.

Глава академика М.В. Угрюмова «Развитие нейроэндокринологии – вехи и люди» фактически продолжает тему нервно-эндокринной регуляции в организме. Безусловный авторитет в области современной нейроэндокринологии, М.В. Угрюмов создал и обосновал оригинальную концепцию, согласно которой развивающийся мозг до формирования гематоэнцефалического барьера выступает как эндокринный орган, участвующий в онтогенезе. В главе подробно и вполне доступно для неспециалистов описано то, каким именно образом мозг с момента образования нейронов и до формирования специфических связей между нейронами и «закрытия» гематоэнцефалического барьера функционирует как сложный эндокринный орган, участвующий в эндокринной регуляции развития целостного организма, то есть в онтогенезе. Говоря об отечественных школах, внесших большой вклад в развитие этой области физиологии, автор особенно подробно останавливается на работах А.Л. Поленова и М.С. Мицкевича, с которыми сам М.В. Угрюмов был теснейшим образом связан. Таким образом, читатель из «первых рук» активного исследователя получает в этой главе информацию об истории становления и современном состоянии одного из важнейших и актуальнейших разделов современной физиологической науки – нейроэндокринологии.

Глава академика А.Д. Ноздрачева «Краткая ретроспектива отечественной физиологии вегетативной нервной периферии» продолжает тему нервной регуляции в организме. А.Д. Ноздрачев не только известнейший специалист в области физиологии вегетативной нервной системы и в течение многих десятилетий активнейший исследователь висцеральных функций, но он еще, несомненно, и профессиональный историк отечественной физиологической науки. Его перу принадлежат статьи и книги, посвященные выдающимся российским физиологам. Большую популярность завоевали его монографии, посвященные Нобелевским лауреатам, в первую очередь И.П. Павлову.

А.Д. Ноздрачев рассматривает историю развития традиционного для российской физиологии направления – исследование вегетативной нервной системы, подробно рассказывает о выдающихся отечественных физиологах, определивших лицо современной физиологии вегетативной нервной системы. В первую очередь это классики российской физиологии Ф.В. Овсянников, А.С. Догель, И.М. Сеченов, И.Ф. Цион, И.П. Павлов и вслед за Павловым – Л.А. Орбели. Для них эволюционный, сравнительно-физиологический подход был

чрезвычайно характерен. Яркий пример тому статья Ф.В. Овсянникова, патриарха этой области физиологии, «О симпатической нервной системе речной миноги с некоторыми замечаниями о гистологическом строении других тканей этого животного». За классиками идут физиологи, которых А.Д. Ноздрачев знал лично: К.М. Быков, В.Н. Черниговский, И.А. Булыгин, Б.И. Лаврентьев, Н.Г. Колосов, В.С. Шевелева, О.Г. Баклаваджан, В.И. Скок.

Следующая глава – это глава автора вступления, академика М.А. Островского «История развития физиологии зрения». В ней подробно рассматривается вклад отечественных ученых не только в физиологию зрения, но и в физиологию других органов чувств.

Физиология зрения имеет в России глубокие корни. Многие из результатов отечественных ученых в этой области являются приоритетными. У истоков развития физиологии зрения XX в. как комплексной, междисциплинарной проблемы, несомненно, стоят физиолог Л.А. Орбели и физик С.И. Вавилов. О них, об их работах, о их роли в развитии этого направления в главе подробно идет речь. Особенно велик был их вклад в сохранение этого направления исследований в годы войны. Довольно подробно автор рассматривает работы в области физиологии зрения, а также слуха, обоняния и вкуса в институтах и лабораториях, в первую очередь в Академии наук. При этом упоминается много имен, которым автор воздает должное за их большой вклад в современную физиологию сенсорных систем.

В истории физиологии в России за столетие совершенно особое место занимает физиология высшей нервной деятельности. Одними из первых, кто начал связывать физиологию и психологию, были И.М. Сеченов и И.П. Павлов. Работы Павлова по сей день цитируются в обзорах на эту тему не только как основополагающие, но и как актуальные.

Член-корреспондент РАН В.Г. Скребицкий – безусловный авторитет в этой области физиологии. Ему принадлежат хорошо известные физиологам и психологам работы, особенно в области нейрофизиологии памяти. В своей главе «Высшая нервная деятельность. История изучения ориентировочного рефлекса» он рассматривает один из важнейших элементов высшей нервной деятельности – ориентировочный рефлекс. Об этом рефлексе подробно говорит И.П. Павлов в своей книге «Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных». Подчеркнем «поведения». Опять из первых рук читатель получает информацию о развитии и современном состоянии одной из центральных проблем физиологии высшей нервной деятельности, о вкладе в нее отечественных ученых – современников и нередко

друзей самого В.Г. Скребицкого. Речь идет об общепризнанных мировой литературой достижениях Е.Н. Соколова, О.С. Виноградовой, их пионерских работах на тему «Гиппокамп и память», об оригинальных идеях психофизиолога И.М. Фейгенберга.

В современной лавине работ по поводу нейробиологии высшей нервной деятельности, памяти, сознания вклад российских ученых занимает достойнейшее место.

Казанская физиологическая школа – одна из старейших физиологических школ России. Истории ее развития посвящена статья члена-корреспондента РАН А.Л. Зефирова – потомственного представителя этой школы, одного из наших ведущих нейрофизиологов. Зарождение школы связано с именами классиков российской физиологии – Ф.В. Овсянникова, Н.О. Ковалевского, Н.А. Миславского. Начало XX в. – это деятельность в Казани выдающегося физиолога А.Ф. Самойлова, о котором столь подробно пишет академик Л.В. Розенштраух в разделе «Электрофизиология сердца» и не менее подробно в этой главе А.Л. Зефирова. С именами А.Ф. Самойлова и особенно его последователя А.В. Кибякова связаны признанные мировым физиологическим сообществом успехи одного из основных научных направлений Казанской физиологической шко-

лы – изучение роли нейромедиаторов в деятельности периферической и центральной нервной систем. Именно это направление продолжает сегодня активно и очень успешно развиваться учеником А.В. Кибякова, автором этой главы А.Л. Зефировым и академиком Е.Е. Никольским, каждый из которых создал в Казани свою мощную научную школу.

На протяжении столетия существования Физиологического общества физиологи Казанской школы принимали в его деятельности самое активное участие. Не случайно поэтому, что в 2001 г. один из физиологических съездов Общества был проведен в Казани и что автор этой главы А.Л. Зефирова был председателем организационного комитета этого съезда.

Хочется надеяться, что этот специальный выпуск «100 лет физиологии в России» достойно отражает не только путь, который прошло физиологическое сообщество нашей страны более чем за столетие, но также и современное состояние физиологической науки в России. Особая ценность этого выпуска, повторюсь, состоит в том, что его главы написаны крупными учеными, активно работающими сегодня и во многом определяющими состояние и развитие физиологической науки в настоящее время и в ближайшем будущем.

INTRODUCTION

The Pavlov Physiological Society's prestige among national and foreign scientific community is very high. This is one of the oldest and most respectful scientific societies in Russia. The 100th Anniversary of the Society is a significant event leading to the reflection on the history and the future of physiology in Russia.

It becomes evident that modern physiology as a fundamental science is experiencing a second birth today. At the new turn of knowledge development spiral, the physiology incorporates both many previously separated from it directions and new directions in life sciences. After «time to scatter stones» «time to gather stones» arrives. Physiology includes the knowledge regarding all levels of life – submolecular and molecular, cellular and organismal. Based on the physiology medicine is being built. The aphorism «Physiology is the soul of medicine» is more truthful now than ever. Great progress has been made in studying the brain functions, including problems of memory and consciousness. Today physiology is the basis for new informational technologies. An active work is being undertaken on the creation of neuromorphic machines. Physiology draws more attention of humanitarian disciplines such as psychology, linguistics, philosophy.

In this special issue of the «Russian Foundation for Basic Research Journal», devoted to the centennial of the Pavlov Physiological Society, the picture of the development history and the state-of-the-art of the main sections of modern physiological science is provided first-hand from the leading physiologists of the country. Almost all the authors of this journal issue, actively working in the field of physiology, have received and continue to receive funding from the RFBR for many years (projects 17-29-01028, 17-04-01027, 16-04-20771, 17-04-00898, 17-04-01634, 16-04-01119, 17-54-30006, 17-04-01870, 17-04-00817, 15-04-04177, 17-04-00479). Moreover, the RFBR supported (projects 17-04-20166 and 17-04-20350) the organization of the international forum in St. Petersburg (April 2017) and the XXIII Jubilee Congress of the Pavlov Physiological Society in Voronezh (September 2017), which are dedicated to the centenary of the Society.

Each of the chapters is individual in its essence and presentation style, it contains the author's personal view of the subject, which he lifelong studies. Therefore,

the value of such an outstanding scientist's view cannot be overestimated.

The first chapter presents the history of the Russian Physiological Society formation and the main events of its centenary life. The Russian Society of Physiologists happened to be established in April 1917, in the period between two historical events that radically changed the Russia – between the February and the October Revolutions. Of course, the destiny of Society in post-revolutionary Soviet period is closely related to the life and destiny of Russian science, the entire scientific community. President of the Physiological Society academician M.A. Ostrovsky details the Society history in the introductory article.

The second chapter is devoted to space physiology. It is written by the leader of Russian space physiology and medicine academician A.I. Grigoriev and his colleague A.N. Potapov. Modern space physiology is a massive complex of sciences; this is a truly interdisciplinary trend in the life sciences. Speaking of the origins and development of space physiology, the authors pay tribute to our outstanding physiologists academicians L.A. Orbeli, V.N. Chernigovskiy, A.V. Lebedinskiy, V.V. Parin, O.G. Gzenko. These names will be repeatedly reiterated in other chapters devoted to other branches of physiological science.

It could be said without exaggeration that the next chapter is written by the modern classic in the field of the kidney and the water-salt metabolism physiology academician Yu.V. Natochin. In his undergraduate years, Yu.V. Natochin was a student of the legendary surgeon academician of the USSR Academy of Medical Sciences S.S. Yudin. Next, in his post-graduate years, Yu.V. Natochin wrote his PhD thesis under the supervision of the corresponding member of the Academy of Medical Sciences A.G. Ginetsinskiy, the outstanding physiologist, follower of L.A. Orbeli. Yu.V. Natochin is undoubtedly a vivid representative of L.A. Orbeli evolutionary school. The chapter he wrote contains the history of the development of the kidney and water-salt metabolism physiology in Russia, the key role in this area belonged to the works of I.P. Pavlov, L.A. Orbeli and representatives of their scientific schools. The subjects of particular interest are Yu.V. Natochin's own results and his view on the evolutionary and molecular physiology of water-salt

metabolism, his vision of medical practices, primarily of nephrological one.

Academician N.P. Veselkin, who has written the chapter on evolutionary physiology, belongs to L.A. Orbeli's scientific school, as Yu.V. Natochin is. He is one of the prominent specialists in the field of comparative neurophysiology and neuromorphology. The results of his own research are well known to the neurobiological community. He has significantly contributed to the brain evolution understanding, namely the evolution of its visual and somatosensory systems.

It should be stressed that traditionally in Russia interest in the study of evolution has been and continues to be extremely strong. Russian physiologists have made a great contribution to comparative and evolutionary physiology. The chapter written by N.P. Veselkin deals mainly with two outstanding Russian scientific schools essentially formed the evolutionary physiology as a branch of physiological science. These scientific schools are schools of L.A. Orbeli and H.S. Koshtoyants. N.P. Veselkin details the life and scientific course of these outstanding physiologists. N.P. Veselkin speaks also of A.I. Karamyan as one of the followers of L.A. Orbeli in this field of science.

The next chapter "On the "Scientific Session Devoted to the Problems of the Physiological Doctrine of Academician I.P. Pavlov"" is written by academician L.G. Magazanik. L.G. Magazanik himself could be considered as one of the patriarchs of Russian neurophysiology and neuropharmacology. His works on the molecular mechanisms of synaptic transmission in the nervous system and the development of new drugs have received worldwide recognition. However, in this essay he does not talk about neurophysiology and synaptic transmission, but about the assembly that shook the country's physiological community. About this "devastating in its effects" event L.G. Magazanik writes from a contemporary perspective, from the position of a scholar with extensive scientific and life experience.

The next chapter "The Physiology of the Heart and the Vascular System" is organized in three sections and written by three specialists: academician L.V. Rosenshtraukh and professors V.I. Kapelko and A.M. Melkumyants. Modern cardiology is so extensive and specialized area of physiology and medicine that the participation of three authors in the writing of this chapter is understandable and justified.

Academician L.V. Rosenshtraukh, who wrote the section "The Electrophysiology of the Heart", is undoubted authority in the field of cardiac physiology. His works on the fundamental problems of the heart electrical activity, the heart rhythm regulation, the arrhythmias occurrence have received worldwide recognition. He has developed medicines one can find in pharmacies. The section written by L.V. Rosenshtraukh

covers in details the history of the world classic of heart electrophysiology, remarkable Russian physiologist A.F. Samoylov, whose name is inseparably linked with the emergence and development of the heart electrophysiology in Russia. L.V. Rosenshtraukh pays tribute to many Russian physiologists, his contemporaries, who have largely determined the current state of the electrophysiology of the heart. He has also highlighted his teacher at the Department of Human and Animal Physiology of the Biological Faculty of Moscow State University M.G. Udelnov and his students.

In the section "The Physiology of the Heart", professor V.I. Kapelko considers the main function of the heart – pumping.

In the section devoted to the vascular system, professor A.M. Melkumyants details the history of the study and the current state of the principles of hemodynamics and mechanisms of regulation of the circulatory system.

In general, the chapter "The Physiology of the Heart and the Vascular System" represents both history and the current state of the most important field of physiological science, which are reviewed by the modern active scholars.

Three academicians, outstanding professionals in the field of physiological science R.V. Petrov, R.M. Khaitov and V.A. Chereshev wrote the extremely interesting and cognitive chapter "Physiology of the Immune System: Cellular and Molecular-Biological Mechanisms".

First, in this chapter the authors tell of the development history of this scientific field in Russia and in the world from the late XIX to the mid XX century. Naturally, the authors pay great attention to two Nobel laureates and their scientific schools – to I.I. Mechnikov, the creator of the phagocytic theory of immunity, and Paul Erlic, the creator of the theory of humoral immunity. It is important to emphasize that a zoologist by training I.I. Mechnikov used the traditional to Russian biologists comparative approach while studying phagocytosis not only in invertebrates and vertebrates, but also in unicellular organisms and plants. In evolutionary and comparative physiology this approach was most prevalent in Russia (see also N.P. Veselkin's essay).

Second, this chapter section, devoted to a neuro-endocrine-immune system of the body, has a great value. This section presents materials on this system's role in preserving genetic homeostasis and in regulating, along with the nervous and endocrine systems, the basic life processes. The "Physiology of the Immune System: Cellular and Molecular-Biological Mechanisms" chapter is an excellent example of an understandable, scientifically correct and interesting presentation of a complex, fast developing biological problem.

The "Development of Neuroendocrinology – Milestones and People" chapter written by academician

M.V. Ugryumov actually continues the theme of neuroendocrine regulation in the body. Being the authority in the field of modern neuroendocrinology, M.V. Ugryumov created and substantiated the original concept, according to which the developing brain before the blood-brain barrier formation acts as an endocrine organ participating in ontogenesis. His essay describes in detail and clearly how the brain functions from the moment of neurons formation till the generation of specific neural connections and the “closing” of the blood-brain barrier; how the brain functions as a complex endocrine organ that takes part in the regulation of the development of the whole organism, that is, in ontogeny. Speaking on the russian scientific schools that provide an important input to the progress of this field of physiology, the author details the works of A.L. Polevov and M.S. Mickiewicz. Thus, the reader receives the first-hand, from the active researcher, information on the history of formation and the current state of one of the most important fields of modern physiological science – neuroendocrinology.

The “Brief Retrospective Review of the Russian Physiology of the Autonomic Nervous Periphery” chapter, provided by academician A.D. Nozdrachev, continues the theme of nervous regulation in the organism. A.D. Nozdrachev is not only a well-known expert in the autonomic nervous system physiology and, for many decades, the most active researcher of visceral functions but also undoubtedly a professional historian of russian physiological science. He has written articles and books devoted to outstanding russian physiologists. His monographs dedicated to Nobel Prize laureates (to I.P. Pavlov especially) are well known.

A.D. Nozdrachev considers the history of the development of the russian physiology traditional direction – the study of the autonomic nervous system. His work covers detailed materials on scientific activity of the outstanding physiologists who determined the face of modern physiology of the autonomic nervous system. First, these are classics of russian physiology F.V. Ovsyannikov, A.S. Dogel, I.M. Sechenov, I.F. Tsion, I.P. Pavlov, and then Pavlov’s follower – L.A. Orbeli. For their research the evolutionary and comparative-physiological approach was very typical. The article “On the Sympathetic Nervous System of the River Lamprey with Some Comments on the Histological Structure of Other Tissues of this Animal” written by F.V. Ovsyannikov, the patriarch in this field of physiology, could be given as a bright example of this approach. These classics are followed by physiologists, whom A.D. Nozdrachev has personally known: K.M. Bykov, V.N. Chernigovskiy, I.A. Bulygin, B.I. Lavrentev, N.G. Kolosov, V.S. Shevelva, O.G. Baklavadzhan, V.I. Skok.

The next chapter is academician M.A. Ostrovsky’s essay “History of the Development of the Physiology of Vision”. He treats and analyses the contribution of

russian scientists not only to the physiology of vision, but also to the physiology of other sense organs.

The physiology of vision has deep roots in Russia. A lot of the russian scientists’ results in this field has the absolute priority. The founders of the modern physiology of vision as an integrated interdisciplinary natural science branch are physiologist L.A. Orbeli and the physicist S.I. Vavilov. This chapter is dedicated to them, their scientific works, and their role in the development of this branch of science. During the World War II, their contribution to the maintenance of this research direction was particularly great. The author reviews research works in the field of the physiology of vision, as well as hearing, smelling and taste, in many russian institutes and laboratories, especially in the Academy of Sciences. The author mentions many scientists who are commended for their great contribution to the modern physiology of sensory systems.

In the centenary history of physiology in Russia the history of higher nervous activity physiology occupies a very special place. I.M. Sechenov and I.P. Pavlov were among the first who had begun to associate physiology and psychology. Pavlov’s studies are still quoted in reviews on the subject not only as fundamental, but also as quite relevant works.

V.G. Skrebitsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, is a distinguished scholar in this field of physiology. He is the author of internationally recognized scientific works, especially in the field of neurophysiology of memory. In the chapter “Higher Nervous Activity. History of the Orientative Reflex Study» he considers one of the most important elements of the higher nervous activity – the orientative reflex. I.P. Pavlov had detailed this reflex in his book “Twenty-Five Years of Objective Study of the Higher Nervous Activity (Behavior) of Animals”. We should emphasize the word “behavior”. The reader gets information on the development and the current state of one of the physiology central problems – the higher nervous activity, and on the contribution of russian scientists – contemporaries and often friends of V.G. Skrebitsky himself – to the study of this problem. These include such scientists as E.N. Sokolova, O.S. Vinogradova with their pioneering works on “The Hippocampus and Memory” theme, psychophysicologist I.M. Feigenberg with his original ideas.

In the modern avalanche of works on the neurobiology of the higher nervous activity, memory, consciousness the contribution of russian scientists has its rightful place.

The Kazan Physiological School is one of the oldest in Russia. The chapter written by corresponding member of the Russian Academy of Sciences A.L. Zefirov, a hereditary representative of this scientific school and one of the russian leading neurophysiologists, is devoted to the history of the Kazan Physiological

School development. The origin of the school related to such classics of Russian physiology as F.V. Ovsyanikov, N.O. Kovalevskiy, N.A. Mislavskiy. At the beginning of the XX century the outstanding physiologist A.F. Samoylov had been working in Kazan. Academician L.V. Rosenshtraukh writes about him in the essay "Electrophysiology of the Heart", as A.L. Zefirov does in this chapter. One of the main scientific trends of Kazan Physiological School is the study of the neurotransmitters role in the activity of the peripheral and central nervous systems. The achievements in this area are internationally recognized and related to investigations of A.F. Samoilov and especially his follower A.V. Kibiakov. It is this scientific direction that nowadays is very successfully continued by Kibiakov's student A.L. Zefirov and by academician E.E. Nikolskiy. Both of them have developed their own strong scientific schools in Kazan.

Throughout all 100 years of the Pavlov Physiological Society existence, the physiologists of the Kazan School actively participated in its activities. It is therefore no accident that in 2001 the regular Physiological Congress of the Society was held in Kazan and it was A.L. Zefirov who became the chairman of its organizing committee.

I hope that this special issue of the "RFBR Journal", devoted to centenary of the Pavlov Physiological Society, adequately reflects not only the long road that was travelled by the physiological community of our country but also the modern state of physiological science in Russia. The exceptional value of this special issue, I repeat, is that its chapters were provided by prominent scientists who are actively work nowadays and in many ways determine the state and development of physiological science now and in the near future.

100 лет Физиологическому обществу имени И.П. Павлова

The 100th Anniversary of the Pavlov Physiological Society

М.А. Островский

В апреле 1917 г. в Петербурге (Петрограде) состоялся Первый учредительный съезд Российского Физиологического общества имени И.М. Сеченова. Общество рождалось в недрах медицинского сообщества. Съезды врачей, а по существу, съезды российской интеллигенции, становились в то время крупным общественным событием. На одном из таких съездов, посвященном Н.И. Пирогову (XI съезде врачей в 1910 г.), и возникла идея создания физиологического общества. За организацию взялись несколько энтузиастов, среди которых – И.П. Павлов, известный физиолог Н.Е. Введенский, активный общественный деятель в области медицины, профессор Женского медицинского института (рис. 1) В.И. Вартанов. От идеи до созыва Первого учредительного съезда со всеми необходимыми тогда согласованиями понадобилось целых семь лет.

Тогда же был создан и «Русский физиологический журнал». С этого съезда Физиологическое общество и ведет свое летоисчисление.

Что представляла собой Россия сто с лишним лет назад, до первой, Февральской, и второй, Октябрьской, 1917 года революций? Сто с лишним лет назад было для России временем больших надежд. Это было время блестящей литературы, прекрасной музыки, восхитительной живописи, нового театра, время просвещенных меценатов, расцвета большой науки и высочайшего уважения к Российской академии наук. Говоря об именах в науке, нельзя не упомянуть Менделеева и его Периодическую систему химических элементов, Мечникова – Нобелевского лауреата («за труды по иммунитету»). Физиология же второй половины XIX – начала XX вв. отмечена именем «отца русской физиологии» Ивана



Участники Первого учредительного съезда Российского Физиологического общества имени И.М. Сеченова



И.П. Павлов (1849–1936)



Н.Е. Введенский (1852–1922)



В.И. Вартапов (1853–1919)

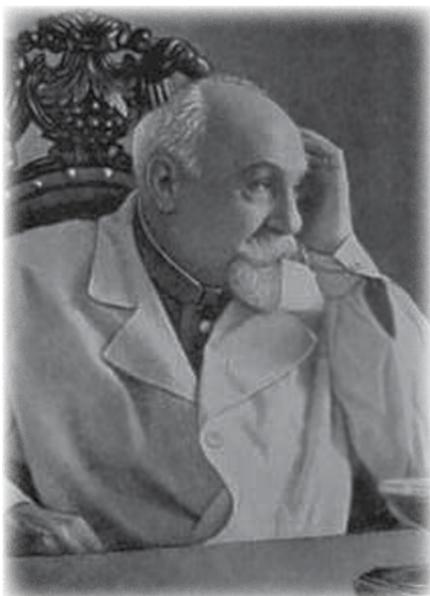
Михайловича Сеченова. А за ним следует первый российский лауреат Нобелевской премии Иван Петрович Павлов, названный в конце жизни мировым сообществом «первым физиологом мира». Сильна была российская медицина, представленная как великими профессорами Пироговым и Боткиным, так и земскими врачами-подвижниками. Земскому врачу Антону Павловичу Чехову совершенно справедливо поставлен памятник перед возрожденным ныне медицинским факультетом Московского

университета. «Медицина – моя законная жена, а литература – любовница», – говорил он.

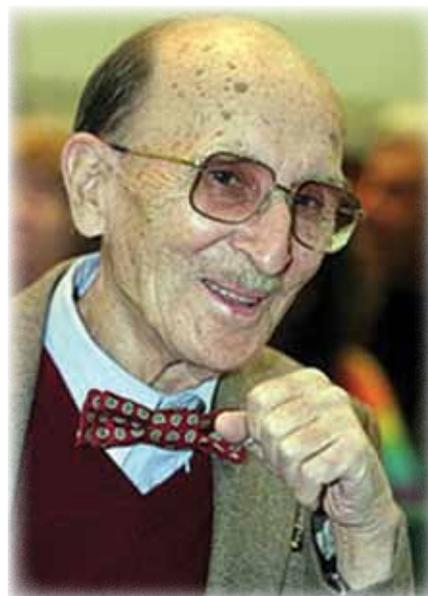
Сто лет назад основные учреждения в Петербурге, где Общество было создано и где успешно развивались физиологические исследования, это Санкт-Петербургский университет, Медико-хирургическая академия, Институт экспериментальной медицины и руководимая И.П. Павловым Физиологическая лаборатория Академии наук, позднее превратившаяся в Институт физиологии



Рис. 1. Петербургский женский медицинский институт (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова)



Л.А. Орбели (1882–1958)



О.Г. Газенко (1918–2017)

им. И.П. Павлова. В Общество физиологов при его основании входили специалисты, имевшие прямое отношение к физиологии или горячо интересовавшиеся ею: и собственно физиологи, и врачи, коих было немало, и биохимики, и фармакологи. Среди первых его членов были общепризнанные ныне классики. В то время физиология была едина и еще долгое время неделима. При советской власти в 1930 г. Общество физиологов переименовали во Всесоюзное общество физиологов, биохимиков и фармакологов. Лишь в начале 1960-х гг., когда началась бурная дифференциация биологических дисциплин, от Физиологического общества отпочковались Общество биохимиков и Общество фармакологов. Именно тогда объединение, изначально именовавшееся Обществом российских физиологов им. И.М. Сеченова, получило современное название – Физиологическое общество им. И.П. Павлова. Но основанный в 1917 г. журнал существует и поныне и называется «Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова».

В приветствии I съезду И.П. Павлов говорил: *«Рассыпанные и разъединенные, мы собираемся и соединяемся ныне в Общество, у которого будут общие интересы и общая задача – держать отечественную физиологию на возможном для нас высоком уровне».*

За столетие Физиологическое общество стало одним из престижных научных объединений России. Огромная заслуга в этом принадлежит его президентам, подолгу стоявшим во главе Общества. Как правило, это были выдающиеся ученые и яркие личности. В первую очередь, к их числу принадлежит «отец-основатель» И.П. Павлов (президент с 1917 по 1936 г.). Долгие годы «душой» Общества был сменивший Павлова его ученик

и последователь Л.А. Орбели (президент с 1937 по 1950 г. и с 1956 по 1958 г.). Несомненно, к числу таких ярких президентов следует отнести О.Г. Газенко (президент с 1983 по 2004 г.). Газенко сохранил Общество в непростые 1990-е гг.; он оказал самое благотворное влияние на его моральный климат.

Наиболее важными событиями в жизни физиологического сообщества были и остаются съезды Физиологического общества. Двадцать два съезда прошло за последние сто лет. Последний XXII съезд состоялся в 2013 г. в Волгограде. Он собрал более полутора тысяч участников. Следующий XXIII Юбилейный Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова пройдет в сентябре 2017 г. в Воронеже на базе Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

Съезды объективно отражали состояние физиологической науки и определяли тенденции ее развития. На съездах высвечивались «горячие точки» роста, становилось ясно, в каких лабораториях и институтах эти точки находятся. Влияние Общества – не директивное, а профессиональное, моральное и, в конечном счете, организационное – очень сильно. Пример тому – космическая физиология и медицина. IX съезд 1959 г. в Минске. Уже запущен первый советский спутник, стремительно развивается космическая программа, и на съезде «возникает» новое физиологическое направление – космическое. Съезд открывается докладом ведущих физиологов в этой области: В.В. Парина, В.Н. Черниговского и В.И. Яздовского. На всех последующих съездах эта тематика занимала и продолжает занимать важное место.

Итак, съезды. Коротко остановимся на некоторых из них.

Всего через полгода после I Учредительного съезда Общества российских физиологов имени И.М. Сеченова свершилась Октябрьская революция. Затем гражданская война. Стало не до съездов. Лишь в 1926 г., в здании все того же Женского медицинского института собрался следующий, II Съезд. Сообщество физиологов продолжало жить. Важнейшим решением II Съезда стало создание республиканских физиологических обществ. В конце 1920-х – начале 1930-х гг. такие общества были созданы на Украине и на Кавказе. Это в огромной степени способствовало формированию сильных закавказских и украинской физиологических школ: известная грузинская школа И.С. Бериташвили, авторитетнейшая украинская нейрофизиологическая школа П.Г. Костюка.

Республиканские и региональные отделения Общества играли огромную роль в развитии физиологической науки и образования в Советском Союзе. В современной России региональные отделения Физиологического общества имени И.П. Павлова продолжают играть эту роль. Активность большинства из них чрезвычайно высока. И это добрый знак сохранения и продолжения замечательных традиций просвещенной провинциальной российской интеллигенции. Потребность в профессиональном и человеческом общении, особенно сейчас, весьма велика. Некоторые региональные отделения Общества очень сильные. Например, мощное Сибирское отделение даже проводит собственные съезды. Другой пример – конференция тринадцати южно-российских отделений общества, которая прошла в конце мая 2016 г. в Майкопе на базе Адыгейского государственного университета и была посвящена 100-летию Физиологического общества. Результатом конференции стало создание ассоциации этих отделений, председателем которой был избран профессор Я.А. Хананашвили из Ростова-на-Дону.

Остановлюсь на драматичных событиях в истории физиологического сообщества. Например, первый послевоенный VII съезд проходил в 1947 г. в Москве. Люди встретились; и это само по себе было великим событием. Речь шла о том, что сделано во время войны. А сделано было немало. Душой съезда был Президент Общества – Л.А. Орбели, академик АН и АМН СССР, вице-президент АН СССР, генерал-полковник медицинской службы, отмеченный множеством высоких наград. С пленарными докладами на съезде выступали ведущие физиологи, в том числе сам Леон Абгарович Орбели, затем Петр Кузьмич Анохин и Лина Соломоновна Штерн, основатель и руководитель физиологической школы Грузии Иван Соломонович Бериташвили. Это были ученые высочайшего класса, составляющие гордость отечественной и мировой физиологической науки. Классикой стали учение Орбели об

эволюционной физиологии, представления Штерн о гематоэнцефалическом барьере, идеи Анохина о функциональных системах. Казалось бы, советская физиология, несмотря на все испытания военного времени, на подъеме. Увы! Всего три года спустя, в 1950 г., организуется совместная сессия Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР. Эта сессия стала драматическим событием в жизни физиологического сообщества. Она – эта «павловская сессия» – прошла через 14 лет после кончины самого И.П. Павлова. Официально сессия была посвящена проблемам развития физиологического учения академика И.П. Павлова, защите его учения. Многие ближайшие ученики Павлова и даже ученики учеников Павлова были подвергнуты жестокой и несправедливой критике. Главным «обвиняемым» стал ближайший ученик, сотрудник и последователь Павлова академик Л.А. Орбели. Объектами критики были также П.К. Анохин, А.Д. Сперанский (все это ученики Павлова), И.С. Бериташвили, Л.С. Штерн, Г.В. Гершуни, А.Г. Гинецинский (двое последних – ученики Орбели) и целый ряд других достойнейших физиологов. Это были те самые ученые, которые на VII съезде Физиологического общества, совсем недавно, выступали с пленарными докладами. Ни о каком подъеме советской физиологии после этой сессии уже не могло быть и речи. Важнейшие, актуальнейшие и так успешно развивавшиеся в Советском Союзе направления физиологической науки были закрыты, как до этого была «закрыта» генетика. Последствия и отголоски сессии ощущались долго. Шок от так называемой «павловской» сессии стал постепенно проходить лишь в 1960–1970-е гг.

В 1964 г. на X съезде Физиологического общества в Ереване явно обозначились новые веяния, были организованы междисциплинарные симпозиумы, появились новые для физиологии люди. Было много молодежи. Многие из них определили затем развитие новых направлений в физиологии. Впервые были проведены симпозиумы по математическим и модельным подходам к исследованию физиологических систем. Имена организаторов этих симпозиумов – В.С. Гурфинкеля, И.М. Гельфанда, М.А. Алексеева, А.Б. Когана, Е.Н. Соколова – вошли в историю данного направления современной физиологии. Молодая и энергичная Н.П. Бехтерева стала на ереванском съезде одним из организаторов и докладчиков симпозиума по клинической физиологии. А.В. Лебединский – ученик Орбели и в то время глава космической физиологии – проводил симпозиум по космической и авиационной физиологии.

Ярким событием на XIII съезде в Алма-Ате в 1979 г. стало выступление А.М. Уголева об открытом им мембранном (пристеночном) пищеварении. Если бы Александр Михайлович Уголев прожил

дольше, то вполне мог бы быть удостоен за это открытие Нобелевской премией.

Исключительно благотворными для Физиологического общества стали годы президентства академика О.Г. Газенко. Он был избран на XIV съезде в Баку в 1983 г. После распада Советского Союза Газенко провел в Пущино в 1993 г. учредительный для новой России съезд физиологов. На нем было решено сохранить сплошную нумерацию съездов, начиная с первого, учредительного 1917 г. в Петербурге. За время своего президентства О.Г. Газенко стремился преодолеть последствия «павловской» сессии, возродить в физиологическом сообществе дух товарищества. И ему это удалось.

XVIII съезд (Казань, 2001). Среди четырех основных направлений съезда: нейронауки, физиологии внутренних органов (висцеральных систем), экологической физиологии и клинической физиологии, – отчетливо выделяется бурно развивающаяся, междисциплинарная и традиционная для российской физиологии наука о мозге. Этот тренд продолжает набирать силу.

XIX съезд (Екатеринбург, 2004). Девиз съезда: «От геномики к интегративной физиологии». Он отражает осознанную мировым научным сообществом ситуацию, когда пришло «время собирать камни!».

XX съезд (Москва, 2007). Продолжает нарастать активность в области нейронаук. Одновременно явно формируется направление под названием «фундаментальная медицина». Речь идет, во-первых, о все нарастающей во всем мире тенденции переноса

огромного массива накопленных знаний и достижений фундаментальной науки в медицинскую практику и, во-вторых, о возвращении в классические университеты насильственно оторванных от них в тридцатые годы медицинских факультетов.

Наконец, последний, XXII съезд (Волгоград, 2013). Он ярко отражает тренд мировой науки к интеграции, к возвращению в физиологию отпочковавшихся от нее в период «разбрасывания камней» многочисленных физико-химических и медико-биологических дисциплин. Прослеживается все нарастающее стремление к физиологии информационных и математических дисциплин (моделирование), информационных технологий (компьютерное зрение и т.д. и т.п.). Явственно ощущается все большая заинтересованность в современной физиологии гуманитарных дисциплин – психологии, лингвистики, философии.

Следующий XXIII Юбилейный съезд Физиологического общества, который пройдет в Воронеже, несомненно, продемонстрирует продолжающуюся интеграцию, возвращение к физиологии на новом витке спирали познания «старых» – новых дисциплин.

За прошедшее столетие в России состоялись международные съезды и немало конференций, в которых Физиологическое общество им. И.П. Павлова принимало самое активное участие. В Петербурге были проведены два международных физиологических Конгресса – в 1935 и в 1997 г. Среди конференций следует отметить известную



Организационный комитет XV Международного физиологического конгресса в Ленинграде в 1935 г. Слева направо: Л. Ланик, И.П. Павлов, А. Хилл, У. Кеннон, О. Франк



Рис. 2. Медаль XV Международного физиологического конгресса в Ленинграде в 1935 г. и значок участника XXIII Юбилейного съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова в Воронеже в сентябре 2017 г.

московскую (1958 г.) конференцию Международной федерации электроэнцефалографии и клинической нейрофизиологии, на которой было инициировано создание Международной организации по изучению мозга (ИБРО). В 1961 г. ИБРО было создано. Оно оказало огромное влияние на развитие современной нейробиологии.

В истории физиологических конгрессов особенно особенным был Конгресс 1935 г. в Петербурге (в то время Ленинграде). Это был XV Международный конгресс. Организационный комитет возглавлял И.П. Павлов. Его основным заместителем был Л.А. Орбели. Членами Оргкомитета были такие выдающиеся физиологи как Л. Лапик, А. Хилл, У. Кеннон, О. Франк. С общего согласия Конгресс был связан с именем И.М. Сеченова, портрет которого был выбит на памятной медали Конгресса (рис. 2). В Ленинград съехались более полторы тысячи участников из 40 стран. Среди них было три Нобелевских лауреата. Торжественное открытие состоялось в Таврическом дворце, закрытие – в Москве, куда переехали участники. Именно на закрытии Конгресса Павлов был провозглашен «Первым физиологом мира!» Можно сказать, это был «звездный час» российской физиологии.

Просвещение – ключевая и изначальная задача Общества. В основном она решается путем проведения школ, которые продолжают славные традиции, заложенные «отцами-основателями». Первая школа «Современный курс лекций по классической физиологии» была организована академиками Ю.В. Наточиным и В.А. Ткачуком. Она прошла в 2006 г. на базе факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Вторая в 2009 г. – «Современный курс лекций по классической физиологии» – и Третья всероссийская школа – «Актуальные проблемы современной физиологии» в феврале 2017 г. – были проведены членом-корреспондентом РАН А.Л. Зефировым и М.А. Островским в Казани на базе Казанского государственного медицинского университета. По материалам всех этих Школ были

изданы книги – руководства по физиологии. Три эти школы охватили практически все направления современной физиологической науки.

Старый как мир афоризм «физиология – душа медицины» не теряет своей актуальности. Требуемый специального внимания, подчас сверхсложный и мучительный процесс переноса огромного массива накопленных знаний фундаментальной наукой в медицинскую практику – предмет насущной заботы, внимания и усилий всего мира.

Физиология как фундаментальная дисциплина – важнейшая в системе подготовки врача. В этой связи можно вспомнить слова И.П. Павлова: «Хорошая привычка физиологически думать, является драгоценным пособием к чисто медицинскому знанию, ведя вас по цепи явлений до исходного пункта». Очень странно, что в медицинских вузах число учебных часов по физиологии сейчас неуклонно сокращается. Неужели перестало быть справедливым мудрое изречение: «Врач не может быть хорошим врачом, если он только врач»? Хороший врач должен «физиологически думать»!

На съездах, конференциях и школах Физиологического общества физиологии как фундаменту медицины всегда уделялось большое внимание. Также все большее внимание начинает уделяться новому аспекту физиологии – как фундаменту информационных технологий будущего.

* * *

За столетие существования в жизни физиологического сообщества было много событий – прекрасных и драматических. Сама физиология как фундаментальная наука все более вбирает в себя знания и методы других дисциплин, становится все более междисциплинарной и востребованной.

В заключение необходимо отметить, что Физиологическое общество имени И.П. Павлова, празднующее свой 100-летний юбилей, является одним из старейших, достойнейших и престижнейших научных обществ России.

Космическая физиология

Space Physiology

А.И. Григорьев, А.Н. Потапов

Введение

В физиологии традиционно существуют два методологических подхода. Первый состоит в аналитическом изучении функций систем организма, органов, клеток и субклеточных структур. При таком подходе преимущественно используются инвазивные методы исследований. Второй подход характеризует изучение функционирования целостного организма.

Эти особенности физиологических исследований были отмечены И.П. Павловым, который писал об «аналитической» и «синтетической» физиологии. В собственных исследованиях И.П. Павлов, отдавая должное важности аналитического подхода, был сторонником целостного изучения физиологических процессов организма и считал, что «когда понадобится определить действительное течение тех или иных физиологических явлений в целом и нормальном организме» необходима синтетическая физиология [1]. Это мнение великого физиолога сохраняет актуальность и в наше время, поскольку предназначение физиологии состоит в том, чтобы оставаться «наукой о функциях целостного организма» [2]. Подобный подход к изучению функций организма человека является приоритетным для космической физиологии при изучении реакций на воздействие факторов, сопровождающих пребывание в космосе, что не исключает использования в исследованиях современных аналитических методов для выяснения механизмов изменений, наблюдающихся при космических полетах.

Физиологические направления, созданные в школе Л.А. Орбели

Выдающиеся достижения И.П. Павлова в различных областях физиологии наряду с созданием им крупнейшей отечественной физиологической научной школы послужили предпосылками для становления новых направлений физиологических исследований, в возникновении и развитии которых большая роль принадлежит ближайшему ученику

Ивана Петровича Павлова – академику Леону Абгаровичу Орбели и его научной школе [3].

В работе «Об эволюционном принципе в физиологии» 1933 г. Л.А. Орбели определил новое физиологическое направление – эволюционную физиологию и сформулировал ее задачи и методы. По мнению Л.А. Орбели, методы эволюционной физиологии должны включать сравнительные физиологические исследования развития функций в фило- и онтогенезе, выяснение развития физиологических функций под влиянием природных и экстремальных факторов, исследование и анализ изменения функций при развитии патологических процессов.

В дальнейшем внутренняя логика развития этого нового направления физиологической науки и «социальный заказ» к физиологическим исследованиям в стране для решения прикладных задач привели к выделению из «эволюционной физиологии» направлений экологической и экстремальной физиологии, которые возникли при жизни И.П. Павлова.

Становление экологической физиологии

Экологическая физиология как самостоятельное направление физиологической науки возникла в 1930-е гг. А.Д. Слоним определил его как «совокупность знаний о физиологических механизмах жизнедеятельности организма человека и животных при воздействии природных факторов среды». Перед экологической физиологией стояла задача по выяснению закономерностей приспособления организма к широкому диапазону природных условий среды обитания. В 1930-е гг. был накоплен обширный материал о влиянии на организм таких факторов внешней среды, как высокогорная гипоксия, температурные воздействия, аридный климат. Значительный вклад в разработку этих проблем внесли исследования Л.А. Орбели, Е.М. Крепса, З.И. Барбашовой, А.Г. Гинецинского, Н.Н. Воскресенского, М.Е. Маршака, А.Д. Слонима. Впоследствии в работах С.И. Сороко и сотрудников были

изучены механизмы адаптации человека к условиям Арктики, Антарктики и высокогорья, разработаны методы диагностики и коррекции нарушений деятельности головного мозга при воздействии неблагоприятных экологических факторов и созданы методы отбора лиц для работы в экстремальных условиях.

В период становления космической физиологии с середины 60-х гг. в Институте медико-биологических проблем (ИМБП) проводились систематические исследования в области экологической физиологии при изучении адаптации организма человека во время длительного пребывания в Антарктике [4], в условиях высокогорья, пустынь и участвуя в барокамерных экспериментах. В настоящее время исследования по экологической физиологии проводятся при моделировании и подготовке будущих межпланетных экспедиций. К ним относятся, в частности, эксперименты по выживанию в суровых природных условиях, выполненные в рамках проекта «Марс-500».

Становление физиологии экстремальных состояний

Основы физиологии экстремальных состояний в нашей стране заложили работы Л.А. Орбели и его школы. Этот раздел физиологии занимается изучением состояния человека и животных при воздействии факторов естественной и искусственной внешней среды, носящих экстремальный характер. К ранее имевшимся неблагоприятным факторам внешней среды в наше время добавляются новые: экологическое загрязнение воздуха и воды, радиационные излучения, электромагнитные поля, ультра- и инфразвуковые акустические колебания, лазерное и ультрафиолетовое излучения. Экстремальные факторы присущи авиационным полетам и глубоководным погружениям. К экстремальным для человека воздействиям также относятся крупные природные и промышленные катастрофы и военные конфликты.

В 1925 г. Л.А. Орбели был избран заведующим кафедрой физиологии Военно-медицинской академии, деятельность которой была ориентирована на решение вопросов военного труда, здоровья и профессиональной деятельности летчиков и подводников. Одной из важнейших задач при этом являлось повышение работоспособности и устойчивости к воздействию экстремальных факторов. В этих исследованиях принимали активное участие Е.М. Крепс, М.П. Бресткин, А.В. Лебединский, А.В. Тонких и другие.

В конце 1920-х – начале 1930-х гг. Л.А. Орбели и сотрудники его кафедры развернули теоретические и прикладные исследования основных проблем физиологии высотных полетов (гипоксия,

ударные и длительные перегрузки) и декомпрессионных расстройств при проведении глубоководных погружений. Эти исследования внесли значительный вклад в становление авиационной физиологии и гипербарической физиологии и медицины. На основе теоретических исследований и экспериментальных разработок, выполненных под руководством Л.А. Орбели, были достигнуты рекордные глубоководные погружения водолазов [3].

Л.А. Орбели первым из отечественных физиологов поставил вопрос о «новых условиях существования человека» в условиях научно-технического прогресса. Он отмечал, что «всякое развитие техники связано с тем, что персонал... подвергается определенным физическим воздействиям, которых нет или которые мало выражены в природных условиях, и это заставляет... обращать внимание на то, как действуют... новые виды энергии, с которыми человечество раньше не было знакомо» [5].

Л.А. Орбели и его сотрудники провели обширные теоретические и прикладные исследования по обеспечению полетов стратонавтов в 1933 и 1934 г. На Всесоюзной конференции 1935 г., посвященной изучению стратосферы, Л.А. Орбели сформулировал принципиальные положения, связанные с решением физиологических и гигиенических проблем обеспечения полетов в стратосферу [6]. Ученик Л.А. Орбели Л.Г. Лейбсон отметил, что вопросы, поставленные Л.А. Орбели на конференции 1935 г., стали центральными для зарождения космической физиологии... именно в то время, после первых полетов наших стратостатов, закладывались основы космической биологии и вообще будущих наших успехов в завоевании человеком космического пространства.

Авиационная физиология и медицина

В работах Л.А. Орбели и его учеников было детально изучено влияние высотной гипоксии на организм и его отдельные системы, установлены границы физиологической выносливости к действию гипоксии и обоснованы методы повышения устойчивости к гипоксии. В интересах авиационной медицины было выполнено физиологическое обоснование высотных полетов и установлены режимы кислородного обеспечения организма на больших высотах. В результате этих работ стало возможным значительно увеличить высоту полетов без возникновения у летчиков нарушений работоспособности. Было изучено влияние на организм человека быстрой декомпрессии и перегрузок. Большое внимание сотрудники Л.А. Орбели – Г.Л. Комендантов, В.В. Стрельцов и другие – уделяли разработке проблем физиологии летного труда, включая исследования лабиринтных рефлексов, функции равновесия, воздействия ускорений и гипоксии. Эти работы

послужили основой формирования физиологии экстремальных состояний, ставшей впоследствии самостоятельным разделом физиологии.

Предпосылки становления космической физиологии

В становлении и формировании космической физиологии большое значение имела ее тесная связь с достижениями и подходами эволюционной, экологической, экстремальной, авиационной, гипербарической и спортивной физиологии. Наряду с этим космическая физиология опиралась на фундаментальные концепции и опыт общей физиологии.

Космическая физиология – раздел физиологии, изучающий деятельность отдельных систем и целостного организма человека при воздействии совокупности факторов космического полета (КП). В задачи космической физиологии входит выяснение механизмов изменений, возникающих в организме в процессе адаптации для поддержания нормального функционального состояния и работоспособности космонавтов, разработка и совершенствование методов медицинского обеспечения и средств профилактики и защиты от воздействия неблагоприятных факторов КП.

В качестве отдельной научной дисциплины космическая физиология возникла в начале 50-х гг. прошлого века. Большое влияние на ее формирование оказали труды классиков отечественной физиологии – И.М. Сеченова и И.П. Павлова. В космической физиологии сохраняет свою актуальность положение И.М. Сеченова о том, что «организм без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможен, поэтому в научное определение организма должна входить среда, влияющая на него» [7]. Эту идею полностью разделял И.П. Павлов, который считал, что «...каждый животный организм представляет собой сложную обособленную систему, внутренние силы которой... уравновешиваются с внешними силами окружающей среды» [8]. Это положение стало одним из основных постулатов космической физиологии.

В 1926 г. за четверть века до начала становления космической физиологии состоялась знаменательная встреча И.П. Павлова с А.Л. Чижевским, который познакомил его с направлением работ К.Э. Циолковского, связанных с будущим освоением космического пространства. Во время этой встречи И.П. Павлов высказал ряд важных соображений. Он признал, что «...область, о которой мы говорили... нова, и я предполагал, что она является пока предметом фантастических романов, но я, оказывается, ошибся. Уже эта область вошла во владения науки. Если это так, то сегодняшнее поколение физиологов и врачей займется этими вопросами вплотную и затмит нас своими познаниями

и открытиями. К этому мы все должны быть готовы» [9]. При этом И.П. Павлов предложил ряд интересных рекомендаций для будущих исследований по космической физиологии: «Мне думается, что следует... создать модели чрезмерного ускорения и невесомости. Первое, мне думается, осуществить нетрудно при помощи огромной центробежной машины, подобной центрифуге... явление невесомости... можно получить в самолете при специальных его виражах... Как физиолог я считал бы, что основное внимание следует обратить на реакции тех органов, которые фиксируют изменение силы тяжести, например, органов равновесия внутреннего уха» [9].

К истории зарождения космической физиологии в нашей стране

Выдающиеся теоретические достижения и прикладные разработки Л.А. Орбели и его школы в области экологической, экстремальной физиологии, барофизиологии и особенно авиационной физиологии внесли значительный вклад в становление космической физиологии.

В 1935 г. в Москве был создан Авиационный научно-исследовательский санитарный институт РККА, который в следующем году был преобразован в Институт авиационной медицины им. академика И.П. Павлова. В том же году была открыта лаборатория авиационной медицины при кафедре физиологии Военно-медицинской академии. В 1943 г. был образован московский филиал Военно-медицинской академии, в состав которого вошел Институт авиационной медицины. Возглавил этот филиал Л.А. Орбели.

В 1947 г. в Москве был учрежден Научно-исследовательский испытательный институт авиационной медицины ВВС (НИИИ АМ ВВС), с которым тесно связано становление космической медицины и физиологии. В 1949 г. в этом Институте была образована группа космической медицины для разработки медико-биологических проблем КП, которой руководил В.И. Яздовский. В 1956 г. он был назначен руководителем отдела по исследованию и медицинскому обеспечению полетов в верхние слои атмосферы. В Институте был выполнен большой объем работ по подготовке и проведению экспериментов с животными в полетах высотных ракет. С 1951 по 1960 г. было осуществлено 29 запусков геофизических ракет с собаками на борту. Животные нормально переносили ускорения и вибрации при запуске и перегрузки при спуске, хорошо переносили кратковременную невесомость и не имели опасных отклонений исследуемых физиологических показателей [10].

В 1959 г. НИИИ АМ ВВС был преобразован в Государственный научно-исследовательский институт

авиационной и космической медицины (ГНИИ АиКМ). В течение одного года сотрудники Института подготовили собак к полетам в космос на кораблях-спутниках. Задачами этих полетов были отработка различных технических систем корабля и проведение медико-биологических исследований для подготовки и обеспечения первого полета человека в космос.

Запуски искусственных спутников Земли значительно расширили возможности изучения воздействия факторов космического полета на биологические и физиологические процессы. В 1960–1961 гг. в четырех полетах кораблей-спутников были проведены физиологические исследования на шести собаках. Полетные и послеполетные исследования не выявили изменений общего состояния и поведения животных [10]. После полета на втором корабле-спутнике впервые собаки Белка и Стрелка были успешно возвращены на Землю. Наряду с изучением влияния на организм невесомости в полетах продолжительностью до 27 часов были испытаны созданные для пилотируемых полетов системы жизнеобеспечения и аппаратура телеметрического контроля за состоянием организма.

Результаты проведенных исследований позволили сделать исключительно важный вывод о принципиальной возможности полета человека в космос: «Серия замечательных биологических экспериментов на втором, третьем, четвертом и пятом кораблях-спутниках позволила решить много важных вопросов... Были получены основные отправные данные для чрезвычайно ответственного заключения: полет человека по круговой орбите, расположенной заведомо ниже радиационных поясов, будет с биологической и медицинской точек зрения безопасен для его здоровья и жизни» [11].

При формировании космической физиологии и медицины был востребован опыт фундаментальных и прикладных исследований Л.А. Орбели и его научной школы. В 1954 г. Президиум АН СССР поручил Л.А. Орбели руководство медико-биологическими исследованиями и медицинским обеспечением работ, связанных с запуском биологического спутника Земли и подготовкой полета человека в космос.

Важным вкладом в становление и развитие космической физиологии стало активное участие и заинтересованность выдающихся биологов и физиологов страны. По инициативе руководства АН СССР и РАМН СССР к работам, связанным с подготовкой будущих полетов человека в космос, были подключены в качестве консультантов академики В.А. Энгельгардт, Н.М. Сисакян, В.Н. Черниговский, В.В. Парин, А.А. Вишнеvский, Н.С. Молчанов и Б.С. Преображенский. Академик В.Н. Черниговский участвовал в обосновании выбора биологических объектов и в разработке методов подготовки

собак к экспериментам при проведении суборбитальных полетов на геофизических ракетах. В 1951 г. состоялся первый успешный суборбитальный полет двух собак. После первых полетов отчетные материалы для Опытного-конструкторского Бюро С.П. Королева и командования ВВС были просмотрены и завизированы В.Н. Черниговским. Так началось его участие в работах по практическому становлению космической физиологии. В.Н. Черниговский стал автором и соавтором работ о результатах биологических и физиологических исследований в полетах собак на ракетах и искусственных спутниках Земли.

В.Н. Черниговский был с 1966 г. главным редактором новой академической серии трудов «Проблемы космической биологии», членом редколлегии советско-американского трехтомного издания «Основы космической биологии и медицины» (1971–1975 гг.), представлял результаты космических исследований на Съездах физиологического общества и международных форумах.

Вслед за полетом собаки Лайка в 1957 г. коллектив НИИИ АМ ВВС (с 1959 г. – ГНИИИ АиКМ), не прекращая запусков животных на кораблях-спутниках, приступил к медико-биологической подготовке первого полета человека в космос. Этими работами руководил В.И. Яздовский. Специалисты Института выполнили большой объем работ по программе подготовки космонавта, которая включала испытания в барокамере, термокамере, сурдокамере, на центрифуге, вибростенде и тренировочные полеты на самолетах.

Подготовка и проведение первого в мире КП человека, который совершил Ю.А. Гагарин, стало важным шагом в становлении космической медицины и физиологии. Первый полет человека в космос ставил много вопросов. Врачей и физиологов в первую очередь интересовало состояние сердечно-сосудистой системы, дыхания, психологического состояния космонавта и реакции на воздействие перегрузок и невесомости. Медицинский контроль состояния здоровья космонавта перед полетом, в полете и после его завершения включал регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в двух грудных отведениях, пневмограммы и оценку частоты сердечных сокращений. Непрерывно регистрируемые в полете показатели передавались на Землю по телеметрии.

При выведении корабля на орбиту и в условиях невесомости Ю.А. Гагарин чувствовал себя хорошо, спуск и приземление перенес благополучно. Артериальное давление до и после полета оставалось в пределах нормы; после полета не было выявлено значительных изменений ЭКГ; переносимость функциональной пробы с физической нагрузкой и данные осциллограммы артерий голени указывали на хорошее состояние сосудистого тонуса [12]. При послеполетном исследовании

состояния нервной системы не было выявлено патологических или стойких функциональных изменений; не было отмечено значительных изменений в состоянии органов чувств, отсутствовали изменения в периферической крови и признаки изменений метаболизма [12]. Основным выводом по результатам медицинских обследований Ю.А. Гагарина состоял в том, что кратковременный КП не вызвал каких-либо патологических изменений. Отсутствие неблагоприятного влияния факторов КП, выполненного Ю.А. Гагариным, послужило основанием для подготовки полетов большей продолжительности.

После первых пилотируемых КП в связи с перспективами пилотируемой космонавтики возникла необходимость создания специального многопрофильного института, в котором должны быть сосредоточены основные исследования по космической биологии и медицине. По инициативе Генерального конструктора академика С.П. Королева и Президента Академии наук СССР академика М.В. Келдыша 28 октября 1963 г. был учрежден Институт медико-биологических проблем (ИМБП), в задачи которого входило проведение комплексных научных исследований по медико-биологическому обеспечению КП, по вопросам жизнеобеспечения и работоспособности космонавтов. Следует отметить, что большая группа квалифицированных специалистов ГНИИ АиКМ Министерства обороны и Института биофизики Минздрава перешла в ИМБП, усилив его научный потенциал. С созданием ИМБП наступил новый этап в развитии космических наук о жизни, важное место среди которых принадлежало космической физиологии.

Первым директором Института в период его формирования (1963–1964 гг.) стал ученик Л.А. Орбели известный физиолог академик Андрей Владимирович Лебединский, крупный ученый в области физиологии, биофизики зрения и радиобиологии. Его основные работы, посвященные исследованиям фоторецепции, электроретинограммы, остроты и поля зрения, глубинного зрения, иннервации глазных сред, аккомодации и чувствительности зрительного анализатора являются крупным вкладом в физиологию зрения. В течение 13 лет А.В. Лебединский руководил радиобиологическими исследованиями в Институте биофизики МЗ СССР и опубликовал обширный цикл работ в этой области. Значительное внимание он уделял проблемам обеспечения радиационной безопасности в КП. А.В. Лебединскому принадлежит серия интересных работ по истории физиологии. Совместно с А.Г. Гинецинским он создал один из лучших в стране учебников «Основы физиологии человека и животных», по которому учились многие поколения физиологов нашей страны.

В 1965 г. ИМБП возглавил выдающийся физиолог, признанный лидер космической физиологии и медицины академик Василий Васильевич Парин. К тому времени он имел большой опыт в организации, подготовке и проведении медицинских и физиологических исследований в полетах ракет с животными на борту, участвовал в подготовке полета Ю.А. Гагарина и других космонавтов. Он принимал непосредственное участие в контроле состояния здоровья космонавтов в полетах, анализировал уникальные материалы первых КП.

Труды В.В. Парина о перспективах развития космической физиологии, космической кардиологии, медицинской кибернетики и космической телеметрии имели основополагающее значение в период становления космической физиологии и во многом сохранили свою актуальность.

На посту директора ИМБП В.В. Парин участвовал в решении крупных проблем пилотируемой космонавтики, обеспечивал успешное развитие теоретических и прикладных проблем, имевших большое значение для становления космической физиологии и медицины. Он внес большой вклад в развитие новых направлений космической науки – космической кардиологии, психологии, фармакологии, радиобиологии и обосновал прогноз развития космической медицины. В.В. Парин организовал в ИМБП комплексные эксперименты и активно участвовал в их подготовке и проведении. Среди них – исследования по гипокинезии, включая 120-суточный эксперимент, годовой медико-технический эксперимент, физиологические исследования в 22-суточном полете собак на корабле-спутнике «Космос-110».

В.В. Парин был первым главным редактором журнала «Космическая биология и медицина» и членом редколлегии первого издания советско-американского труда «Основы космической биологии и медицины». Он достойно представлял достижения космической физиологии и медицины на международных форумах в 1961–1969 гг.

Основополагающий вклад в становление и развитие космической физиологии внес академик Олег Георгиевич Газенко, который возглавлял ИМБП с 1969 по 1988 г. В 1946–1947 гг. он стажировался в Военно-медицинской академии, в которой под руководством Л.А. Орбели выполнил исследования в области авиационной медицины по проблемам гипоксии и изучению механизмов реакций на взрывную декомпрессию. С 1947 по 1969 г. О.Г. Газенко, работая в НИИИ АМ ВВС и ГНИИИ АиКМ, занимался проблемами экстремальной медицины, физиологии военного труда и авиационной медицины. С 1956 г. О.Г. Газенко возглавил отдел космической физиологии и являлся организатором и непосредственным участником физиологических исследований животных в полетах на высотных

ракетах, на втором ИСЗ и на четырех кораблях-спутниках. Результаты этих исследований послужили одним из важных обоснований для благоприятного прогноза о возможности полета человека в космос.

В работе Н.М. Сисакяна, О.Г. Газенко и А.М. Генина [13] были определены основные направления биологических исследований в космосе для решения вопросов защиты от космической радиации, выяснения механизмов влияния невесомости на функциональное состояние организма, клеточные и субклеточные структуры и на эмбриогенез, рассмотрены проблемы экзобиологии. Авторы высказали убеждение в том, что «развитие космической биологии послужит не только целям межпланетных путешествий и освоению человеком космоса. В перспективе космическая биология будет способствовать построению наиболее общих концепций биологии, касающихся проблемы жизни вообще».

О.Г. Газенко был инициатором, идеологом и руководителем программы исследований «БИОН» на биологических спутниках, в соответствии с которой в период с 1973 по 1997 г. была осуществлена обширная программа биологических и физиологических исследований в полетах 11 биологических спутников. В результате этих исследований были получены уникальные данные по выяснению механизмов влияния факторов КП на различные биологические объекты – микроорганизмы, культуры клеток, растения, насекомые, представители земноводных, пресмыкающихся и млекопитающих, включая обезьян [14].

О.Г. Газенко принимал непосредственное участие в проведении исследований, направленных на обеспечение безопасности в КП и в подготовке полетов первого отряда космонавтов, включая первого космонавта Земли – Ю.А. Гагарина. Он тщательно анализировал результаты полетных медицинских исследований, уделяя большое внимание вопросам медицинской безопасности, здоровья, работоспособности космонавтов. Глубокий анализ результатов полетных и наземных медико-биологических исследований помогал О.Г. Газенко и его коллегам выяснять физиологические механизмы изменений основных систем организма в КП и на этой основе разрабатывать и совершенствовать средства и методы медицинского контроля и профилактики.

Под руководством О.Г. Газенко и при его непосредственном участии был создан эффективный комплекс средств и методов профилактики неблагоприятного воздействия невесомости, внедрение которого в практику КП открыло путь для реализации продолжительных орбитальных полетов [15]. За это выдающееся достижение О.Г. Газенко и другие участники работы были удостоены в 1978 г. Государственной премии.

Вклад Олега Георгиевича в становление и развитие многих направлений космической физиологии огромен. Диапазон его работ в области космической физиологии включает исследования сердечно-сосудистой системы, вестибулярного аппарата, реакций организма на воздействие невесомости, механизмов адаптации к невесомости, состояния водно-солевого гомеостаза и разработку проблем гравитационной физиологии и биологии. Он активно участвовал в решении медико-биологических проблем жизнеобеспечения и гипербарической физиологии. Его отличал разносторонний подход к анализу полученных данных и умение видеть перспективы исследований в различных направлениях космической физиологии. Эти качества позволили О.Г. Газенко успешно формировать научный базис космической физиологии и медицины и решать на этой основе задачи медико-биологического обеспечения длительных КП.

На протяжении многих лет О.Г. Газенко являлся главным редактором журналов «Космическая биология и медицина», «Успехи физиологических наук» и соредактором многотомных выпусков «Проблемы космической биологии» и двух фундаментальных российско-американских изданий «Космическая биология и медицина». Ряд интересных публикаций О.Г. Газенко посвятил пионерам космонавтики и истории космических исследований.

О.Г. Газенко является основателем научной школы «Космическая физиология и медицина». Высокий научный авторитет О.Г. Газенко позволил ему с 1984 по 2004 г. возглавлять Российское физиологическое общество.

Факторы и условия космических полетов

В исследованиях по космической физиологии большое значение представляет знание факторов и условий, влияющих на функциональное состояние организма человека и установление значимости каждого из них. В околоземных КП на организм человека оказывают влияние три рода факторов: факторы космического пространства, среда обитания и динамические факторы полета. Космическая среда кардинально отличается от земных условий. Экстремальные условия космического пространства, такие как вакуум и крайне низкие температуры, несовместимы с жизнью и требуют защиты от их воздействия с помощью конструктивных особенностей космических кораблей, орбитальных станций и скафандров. Важным фактором космической среды является космическая радиация, уровень которой на околоземных орбитах ниже радиационных поясов Земли не представляет значительной опасности, за исключением кратковременных периодов, связанных с мощными солнечными вспышками. В межпланетных полетах при отсутствии защиты

геомагнитного поля космическая радиация является фактором высокого риска для здоровья и жизни космонавтов.

В обитаемых отсеках космических аппаратов на организм космонавтов влияют ограниченное пространство, изоляция, гипокинезия и возможные отклонения физико-химических параметров среды обитания.

К динамическим факторам КП относятся невесомость, действующая в течение орбитальных полетов и межпланетных перелетов, а также перегрузки при запусках космических кораблей и спусках на Землю. Переносимость перегрузок – один из важных показателей при отборе космонавтов, который оценивается при воздействии ускорений, создаваемых с помощью вращений на центрифугах. Влияние перегрузок на состояние центральной нервной системы, зрительного анализатора, сердечно-сосудистой и дыхательной систем было детально изучено в наземных условиях и в КП, что позволило разработать и создать способы защиты от их воздействия.

Особое внимание в космических экспедициях уделяется воздействию на организм человека невесомости, которая является основным экстремальным фактором КП, вызывающим у космонавтов неблагоприятные функциональные изменения. Разносторонние медицинские и физиологические исследования во время и после полетов установили возможность организма человека достаточно хорошо адаптироваться к условиям невесомости и успешно выполнять профессиональную деятельность в полете продолжительностью до 14,5 месяцев при использовании адекватной системы медицинского обеспечения, включающей эффективные средства профилактики.

Проблемы гравитационной физиологии

В классической физиологии гравитация рассматривается как один из важных факторов, влияющих на состояние ряда функциональных систем. Организм человека формируется и функционирует в условиях земной гравитации и в этом смысле является гравитационно зависимым. Человек должен преодолевать земную гравитацию величиной 1 g для поддержания вертикального положения, обеспечения венозного возврата и при выполнении движений. Гравитация влияет на координацию взаимодействия вестибулярной, зрительной и двигательной систем. Сила земного тяготения формирует мышечную и костную системы и является необходимым условием поддержания их нормальной структуры и функционирования. Гравитация играет важную роль в осуществлении функций сердечно-сосудистой системы, вестибулярного аппарата и двигательной системы. Здоровый человек благодаря антигравитационным механизмам успешно

преодолеывает силу земного притяжения и справляется с перегрузками при перемещении в транспортных средствах.

Особую значимость проблема гравитации приобрела в связи с проведением КП. Уже в первых КП было показано, что наибольшие изменения наблюдаются в гравитационно зависимых системах – вестибулярной, сердечно-сосудистой, мышечной и костной. Необходимость детального изучения роли гравитационного фактора в жизнедеятельности организмов в условиях КП закономерно привела к возникновению в рамках космической физиологии отдельного важного научного направления – гравитационной физиологии. Ее задачами стало изучение закономерностей влияния на живые организмы различного уровня гравитационных воздействий – невесомости, земной гравитации, гипер- и гипогравитации. С последней космонавты встретятся на Луне, Марсе и астероидах. Эффекты гравитационных воздействий детально изучаются на системном, органном, тканевом, клеточном, субклеточном и генетическом уровнях во время КП и в наземных модельных экспериментах.

Космические полеты предоставляют уникальные возможности для выяснения роли гравитации в жизнедеятельности организмов и позволяют получить новые данные о регуляторных и адаптивных возможностях организма, не выявляемые в условиях земной гравитации.

Физиологические исследования в условиях невесомости и ее моделирования значительно обогатили знания о функционировании вестибулярного аппарата, позволили по-новому взглянуть на проблему сенсорного обеспечения двигательных функций, выяснить роль опорной афферентации в деятельности двигательной системы, определить структурно-функциональные перестройки двигательного аппарата. Представляет интерес возникновение в ходе адаптации к невесомости заместительных функций. В условиях невесомости зрительная система выполняет функции отолитового аппарата по оценке положения тела, а физическая моторная система берет на себя выполнение двигательных задач, которые на Земле решаются тонической системой.

Совокупность изменений, полученных в пилотируемых КП, в экспериментах на биоспутниках и в модельных исследованиях, позволила обосновать концепцию «гипогравитационного двигательного синдрома» и выявить его основные компоненты и механизмы [16]. Ниже приводится его структура и характеристики:

Гипогравитационный двигательный синдром

Сенсорные системы: снижение уровня опорной афферентации; снижение уровня проприоцептивной активности; изменение функции вестибулярно-

го аппарата; изменение афферентного обеспечения двигательных реакций.

Моторный контроль: сенсорная и моторная атаксия; спинальная гиперрефлексия; подавление активности тонических мотонейронов; флексорная установка.

Мышцы: снижение скоростно-силовых свойств; атония; атрофия мышечных волокон; изменение гистохимического профиля мышечных волокон.

В последние десятилетия значительно продвинулись исследования в области гравитационной физиологии клетки и биотехнологии, которые позволяют выяснять тонкие механизмы изменений в живых системах при воздействии гравитации различного уровня. Исследования морфофункционального состояния клеток *in vitro* позволили выявить широкий спектр изменений, свидетельствующих о влиянии гравитации на клеточные структуры [17]. Предполагается, что одной из наиболее чувствительных частей клетки, способных выполнять функцию гравирецептора, является цитоскелет. В условиях невесомости установлены изменения функционирования сигналпроводящих путей клетки [17].

Большое значение для выяснения механизмов нарушений в костной ткани, имеющих прямое отношение к пониманию ее изменений в КП, представляют исследования с культурами клеток, в которых было установлено тормозящее влияние невесомости на дифференцировку остеобластов [18].

При проведении будущих исследований в области гравитационной физиологии клетки, наряду с исследованиями на системном уровне, представляются актуальными следующие направления: определение генов, участвующих в восприятии и реализации гравитационного стимула; изучение влияния невесомости на межклеточные взаимодействия и проведение внутриклеточных сигналов; оценка влияния гравитации на дифференцировку стволовых и эмбриональных клеток; изучение механизмов трансформации в клетках гравитационного стимула.

Физиологические эффекты воздействия невесомости

Организм человека адаптирован к жизни в условиях земной силы тяжести (1 g). В космических полетах, за исключением периодов взлета и посадки, космонавты подвергаются постоянному воздействию невесомости. Результаты многочисленных исследований показали, что невесомость вызывает значительные сдвиги в состоянии многих систем организма и создает серьезные проблемы для поддержания здоровья и работоспособности космонавтов.

Основными реакциями организма на воздействие невесомости являются снятие гидростатиче-

ского давления жидких сред организма и механической нагрузки на структуры тела, снижение уровня тактильной (опорной) афферентации, недогруженность мышечного и костного аппаратов.

Воздействие невесомости приводит к многочисленным сдвигам в организме. Наиболее выраженные изменения при этом отмечены в гравитационно зависимых системах, которые в условиях земной гравитации выполняют работу против силы тяжести (сердечно-сосудистая и мышечная системы, опорный аппарат) или в постоянно ориентированный в своей деятельности на вектор гравитации вестибулярный аппарат [19]. При этом в силу взаимосвязи систем в целостном организме значительные изменения претерпевают и другие системы и функции организма – метаболизм, система крови, иммунитет, водно-солевой обмен, нейрогормональная регуляция.

Ниже представлены функциональные изменения в основных системах организма в условиях невесомости.

Сердечно-сосудистая система

Под влиянием невесомости отмечаются увеличение частоты и снижение силы сердечных сокращений, минутного объема, перестройка фазовой структуры сердечного цикла (укорочение изометрического сокращения и расслабления, уменьшение периода изгнания и фазы быстрого сокращения левого желудочка), снижение амплитуды зубца Т на ЭКГ, возникновение синусовой аритмии и экстрасистол при высоких физических нагрузках и внекорабельной деятельности [19]. Установлены следующие изменения системного кровообращения: снижение удельного периферического сопротивления и диастолического артериального давления, увеличение растяжимости и емкости вен, снижение их сократимости, признаки венозного застоя во внутренних органах, нарушения регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции [19]. Отмеченные изменения приводят к физической и ортостатической детренированности.

Вестибулярный аппарат и межсенсорное взаимодействие

Начальный период воздействия невесомости вызывает значительное облегчение вестибулярных ответов, обусловленное ослаблением тормозных влияний проприоцепции на нейроны вестибулярных ядер [20]. Его сменяет фаза торможения, вызванная влиянием со стороны мозжечка, которая свидетельствует об исключении вестибулярного канала из системы сенсорного обеспечения движений глаз, головы и позы.

В невесомости происходит функциональное выключение отолитовых рецепторов, снижаются

точностные и скоростные характеристики зрительного слежения, возникают ориентационные и координационные иллюзии, возрастает компенсаторная роль зрительного канала в контроле движений, глаз и позных синергий [20]. Основной причиной развития перцептивных и глазодвигательных нарушений в невесомости являются изменения вестибулярной системы, при этом ведущая роль в процессах ее адаптации к невесомости принадлежит вестибуло-мозжечку и вестибулярным ядрам [20].

Моторный контроль и двигательная система

Невесомость вызывает глубокие сдвиги в рефлекторной сфере, в том числе выраженные координационные расстройства, и оказывает значительное влияние на сенсорное обеспечение системы управления движениями, обусловленное уменьшением афферентной импульсации от отолитов, мышечных рецепторов, кожных рецепторов стопы и нарушением вестибуло-глазодвигательной координации [16, 20]. В результате возникает нарушение процессов сенсорного синтеза, координации движений и компенсаторное возрастание роли в управлении движениями зрительного анализатора [16, 20].

Снижение в условиях невесомости нагрузки на скелетные мышцы вызывает нарушения во всех звеньях нервно-мышечного аппарата, включая снижение силы мышц, изменение электромеханического сопряжения, атрофические и дистрофические изменения, наиболее выраженные в мышцах, несущих силовую нагрузку при локомоциях и поддержании позы [21, 22].

Пусковым стимулом отмеченных изменений является устранение опоры, которое вызывает резкое снижение уровня опорной афферентации и обуславливает глубокую инактивацию тонических мотонейронов [16, 21].

Исследования на животных в полетах биоспутников показали, что наиболее выраженные изменения отмечаются в антигравитационных мышцах. Выявлены признаки атрофии и снижение силы мышц, повышение утомляемости и трансформация части медленных мышечных волокон в волокна быстрого типа [22]. В КП и при наземном моделировании невесомости установлено снижение силовых показателей мышц, наиболее выраженное в разгибательных мышцах и большее вовлечение в активность быстрых двигательных единиц [16].

Костная система

В длительных КП в результате воздействия невесомости происходит снижение минеральной плотности костной ткани и структурные изменения. Наиболее выраженные изменения развиваются в костях, несущих на Земле весовую нагрузку (кости таза, шейка бедра, позвонки) [23].

Суммарные потери минеральной плотности костей у космонавтов после полетов составляют около 1.5%. Снижение содержания минералов в костной ткани в длительных полетах, в отдельных случаях превышающие 15–20%, расценивается как потенциальный фактор риска, при котором увеличивается вероятность костных переломов и образования почечных камней [23].

Дефицит механической нагрузки в невесомости тормозит образование факторов роста, дифференцировку и функции остеобластов и сопровождается активацией остеокластов, что приводит к замедлению костеобразования и резорбции костной ткани. В результате происходит преобладание процессов разрушения над синтезом костной ткани и устанавливается отрицательный кальциевый баланс. Процессы восстановления костной ткани после КП требуют значительного времени, которое в ряде случаев превышает продолжительность самих полетов [23].

Метаболизм

Интегральным показателем влияния невесомости на организм являются изменения белкового, углеводного и липидного обменов.

Развивающиеся при этом адаптивные реакции приводят к установлению нового типа гомеостаза. Отмечены сдвиги значительного числа метаболических показателей внутренней среды, структурная перестройка в некоторых тканях, усиление процессов катаболизма, снижение уровня энергетических процессов [24]. Важная роль в изменении метаболизма в КП принадлежит сдвигам в эндокринной системе. К ним относятся снижение соматотропной и тиреотропной функций гипофиза, развитие гипонорадренергического синдрома, снижение чувствительности клеток исполнительных органов к гормонам [24]. Данные, полученные в КП, позволили обосновать гипотезу о минимализации обмена веществ в условиях невесомости [24].

Водно-солевой обмен

Пребывание в космосе вызывает значительные сдвиги водно-солевого обмена, которые обусловлены изменениями сердечно-сосудистой системы, нейрогормональной регуляции и метаболизма [25].

Изменение регуляции объема крови в начальный период действия невесомости происходит вследствие перераспределения крови в краниальном направлении и сдвигов в центральной и почечной гемодинамике, вызывающих изменения продукции волюморегулирующих гормонов (вазопрессина, ренина, ангиотензина II), альдостерона и приводит к формированию специфического водно-солевого гомеостаза с отрицательным балансом кальция, натрия и фосфора [25]. На более поздних

этапах КП отмечается уменьшение экскреции натрия, снижение диуреза, увеличение экскреции почками антидиуретического гормона и активация системы ренин–ангиотензин–альдостерон. Изменения водно-солевого обмена могут приводить к расстройствам деятельности сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, системы свертывания крови, повышать риск возникновения мочекаменной болезни, вызывать деминерализацию костей и кальцификацию мягких тканей [25].

На основе наземных и полетных исследований были разработаны функциональные тесты для оценки состояния водно-солевого гомеостаза и средства для купирования его неблагоприятных изменений в разные периоды КП.

Показано, что при переходе после полета к условиям земной гравитации происходит восстановление до исходных значений большинства функциональных показателей основных систем организма. Преходящий характер изменений, наблюдаемых во время КП, позволяет считать их приспособительными и подтверждает гипотезу об адаптивном характере механизмов перестройки функциональных систем в условиях невесомости.

О реакциях адаптации в космических полетах

Отклонения в состоянии различных систем организма, возникающие под воздействием невесомости, вызывают адаптационные реакции, которые препятствуют дальнейшим отклонениям и направлены на восстановление исходного состояния и поддержание нормального гомеостаза. Процессы адаптации осуществляются благодаря возможностям функционального резерва организма, мобилизация которого происходит при угрозе нарушения гомеостаза. В космической физиологии детально изучены особенности адаптивных процессов, развивающихся в основных системах организма в КП, их динамика и механизмы.

В динамике адаптационных реакций в КП отмечаются этап срочной, несовершенной адаптации и этап более совершенной долговременной адаптации.

Срочная адаптация может реализоваться на основе ранее сформированных механизмов и компенсаторных реакций, не обеспечивая в полной мере адаптационные эффекты. В качестве примера можно привести срочные адаптационные реакции в ответ на перераспределение жидких сред организма. Характерное для невесомости перемещение жидких сред в краниальном направлении приводит к увеличению объема внутрисосудистой жидкости, что воспринимается организмом как увеличение объема циркулирующей крови и запускает срочные адаптационные рефлекторные реакции [25]:

- депрессорные рефлексы механорецепторов артериальных рефлексогенных зон и разгрузочные

рефлексы с барорецепторов (рефлексы Генри-Гауера, Парина и Бейнбриджа);

- снижение тонуса кровеносных сосудов;
- включение механизмов увеличенного выведения почками воды и электролитов.

В результате этих реакций уменьшается объем циркулирующей крови.

Долговременными адаптационными реакциями, связанными с перераспределением жидких сред организма, являются:

- стабилизация сбалансированного притока крови к сердцу и ударного объема;
- увеличение секреции антидиуретического гормона;
- увеличение активности системы ренин–ангиотензин–альдостерон;
- изменение реакции эффекторных органов на гормоны;
- стабилизация выведения почками натрия и калия;
- торможение эритропоэза и развитие эритроцитопении вследствие уменьшения объема плазмы [25].

Исследования по проектам «Бион»

Космическая физиология с начала своего становления опиралась на физиологические и биологические исследования в космосе. На этапе подготовки первого полета человека в космос были проведены разнообразные исследования на организмах разного эволюционного уровня для выяснения переносимости воздействия факторов КП и успешно решена главная задача – получено доказательство возможности полета человека в космос. Пилотируемая космонавтика поставила перед физиологами и медиками новые проблемы, для решения которых потребовались возможности и методы исследований различных биообъектов в КП.

К настоящему времени накоплен обширный материал о результатах биологических исследований на биоспутниках, орбитальных станциях «Салют», «Мир» и в Российском сегменте МКС.

Благодаря созданным в нашей стране биоспутникам была выполнена обширная программа «БИОН», включавшая систематические биологические и физиологические исследования в космосе. Задачами этих исследований были: выяснение закономерностей адаптации земных организмов разных таксономических рангов к воздействию комплекса факторов полета; обоснование возможности безопасного увеличения продолжительности пилотируемых КП; решение фундаментальных вопросов общей биологии и гравитационной физиологии.

С 1973 по 1997 г. были выполнены исследования по программе «БИОН» в полетах 11 спутников Земли продолжительностью от 5 до 22.5 суток

с разнообразными объектами животного и растительного мира (обезьяны, крысы, черепахи, рыбы, тритоны, дрозофилы, растения, бактерии, изолированные клетки и ткани животных и растений, всего – 37 биообъектов) [14].

Исследования по программе «БИОН» внесли существенный вклад в понимание реакций организма человека на воздействие факторов КП [14]. Многие закономерности и механизмы адаптации организма человека к условиям невесомости стали более понятными после анализа данных, полученных в экспериментах на биоспутниках. Было показано отсутствие повреждающих эффектов невесомости на многие внутриклеточные процессы, клетки, ткани, органы, физиологические системы и организм в целом, что свидетельствует о принципиальном отсутствии биологических ограничений на пути дальнейшего освоения человеком космоса.

Результаты исследований, проведенных по программе «БИОН», показали, что невесомость не является препятствием для нормального осуществления основных этапов жизнедеятельности организма в космосе и реализации большинства биологических процессов, включая передачу генетической информации и протекание нормального эмбриогенеза; невесомость оказывала преимущественное влияние на процессы, которые непосредственно связаны с механизмом гравитационной рецепции.

Исследования на млекопитающих показали, что пребывание в невесомости приводит к существенным, но обратимым функциональным, структурным и метаболическим изменениям в мышцах, костях, миокарде и нейро-сенсорной системе. Описана феноменология и изучен механизм развития этих изменений. На основе этих данных и результатов, полученных в пилотируемых полетах, были разработаны меры профилактики негативного действия невесомости на организм человека при осуществлении продолжительных КП [14].

Значительный интерес представляют результаты эксперимента на биоспутнике «Космос-936» с применением искусственной силы тяжести, создаваемой путем вращения животных на бортовой центрифуге, создающей ускорение величиной 1 g. Было показано, что искусственная гравитация является эффективным средством нормализации в КП у млекопитающих метаболических процессов, функции миокарда, скелетно-мышечной системы, водно-солевого обмена и снижения стресс-реакции при посадке на Землю [14].

В 2013 г. состоялся месячный полет биоспутника нового поколения «Бион-М1», который является автоматическим орбитальным аппаратом с увеличенным сроком полета и инфраструктурой для решения сложных задач современных биологических исследований в космосе, включая исследования

на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях [26]. На этом биоспутнике проведены исследования по гравитационной физиологии, гравитационной биологии, биотехнологии, астробиологии, радиационной биологии и дозиметрии. В качестве биообъектов служили мыши, монгольские песчанки, рыбы, моллюски, ракообразные, насекомые, микроорганизмы, высшие и низшие растения и биопрепараты. Результаты исследований обобщены в соответствующей монографии [26].

В настоящее время ведутся работы по подготовке перспективного проекта «Бион-М2», в котором предполагается вывести биоспутник на высокую околоземную орбиту, что позволит исследовать комбинированное действие на различные биообъекты невесомости и радиации [14]. Реализация программы «Бион-М2» будет способствовать пониманию механизмов восприятия и реализации гравитационного стимула в живых системах разного эволюционного уровня, выявления закономерностей адаптации к условиям КП и оценке риска длительного пребывания в условиях невесомости [14].

Исследования по моделированию условий и факторов космических полетов

Наземное моделирование факторов КП является неотъемлемой частью космической физиологии и медицины и необходимым условием формирования и совершенствования системы медико-биологического обеспечения космических миссий.

Моделирование условий КП включает воздействие разных уровней гравитации, изоляции и автономности. Основными задачами моделирования являются проведение в модельных условиях физиологических, медицинских, психофизиологических и других исследований механизмов действия факторов КП и разработки на этой основе методов и средств медицинского контроля, медицинской помощи и профилактики.

Наибольшее внимание уделяется моделированию эффектов невесомости с использованием клино-статической гипокинезии, антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и иммерсии, при которых проявляются характерные для эффектов невесомости изменения сердечно-сосудистой, мышечной, костной и двигательной систем, метаболизма, водно-солевого обмена и эндокринной регуляции.

В модельных экспериментах испытывали различные методы и средства профилактики: физические тренировки, электростимуляцию мышц, вибростимуляцию, отрицательное давление на нижнюю половину тела, фармакологические препараты и водно-солевые добавки.

В 1970-е гг. в ИМБП был разработан метод АНОГ, который более адекватно по сравнению

с клиностатической гипокинезией воспроизводит эффекты невесомости. Наиболее продолжительным был годовой эксперимент АНОГ (1987–1988 гг.), в ходе которого были проведены исследования воздействия продолжительной моделированной невесомости на различные системы организма человека и испытания усовершенствованных новых средств и методов профилактики для предотвращения неблагоприятных физиологических и метаболических сдвигов в организме при гипокинезии. Была разработана система выведения из состояния детренированности после длительного отсутствия физических нагрузок [27]. Полученные в этом эксперименте данные об эффективности испытанных профилактических средств и методов нашли применение в медицинском обеспечении длительных КП.

В ИМБП был также разработан метод «сухой» иммерсии [28] с использованием которого в 1970–1980-е гг. была проведена серия экспериментов продолжительностью от 3 до 56 суток. Модель «сухой» иммерсии позволила в течение короткого времени воспроизводить характерные для невесомости изменения в сердечно-сосудистой и двигательной системах, в состоянии метаболизма и водно-солевого обмена. В этих экспериментах были установлены профилактические эффекты физических упражнений, искусственной гравитации и водно-солевых добавок [28].

Эксперименты с «сухой» иммерсией получили дальнейшее развитие в 2000-е гг. Исследования показали, что «сухая» иммерсия является наиболее адекватной моделью невесомости и может эффективно использоваться для изучения механизмов изменений, наблюдаемых в КП, и для совершенствования средств профилактики и режимов их применения [29].

Важным направлением моделирования в космической медицине и физиологии являются эксперименты по изоляции в герметично замкнутых камерах и в макетах космических кораблей с моделированием различных факторов и ситуаций, сопровождающих КП. В условиях изоляции отработывались программы предстоящих полетов и проводились необходимые научные исследования.

Первый крупный эксперимент с изоляцией в гермообъеме – годовой медико-технический эксперимент – был осуществлен в ИМБП в 1967–1968 гг.; в нем были испытаны перспективные системы жизнеобеспечения и проводились физиологические исследования. В дальнейшем в ИМБП регулярно проводились опыты с изоляцией в макетах космических кораблей и орбитальных станций для медицинских исследований и отработки бортовых систем медико-биологического обеспечения.

Важным этапом в подготовке и реализации продолжительных орбитальных полетов были комплекс-

ные международные эксперименты – 135-суточный эксперимент ХУБЕС (1994–1995 гг.) и 240-суточный эксперимент СФИНКСС (1999–2000 гг.). Программы научных исследований этих экспериментов включали широкий круг медико-биологических дисциплин и способствовали реализации крупных международных полетных проектов.

Накопленный опыт экспериментов с изоляцией послужил основой для проведения в ИМБП международного проекта «Марс-500» продолжительностью 520 суток, в котором моделировали условия пилотируемого полета на Марс [30]. Цель эксперимента состояла в изучении механизмов адаптации человека к моделируемым условиям марсианской экспедиции, оценке здоровья и работоспособности и выполнении обширной научной программы физиологических, медико-биологических и технологических исследований. В эксперименте был смоделирован ряд особенностей межпланетной экспедиции, отличающий ее от околоземных полетов, отработаны методы и средства медицинского мониторинга, диагностики и прогноза состояния здоровья, испытаны средства профилактики и новые телемедицинские технологии.

В ходе основного эксперимента «Марс-500» было выполнено более 100 исследований – физиологических, клинико-физиологических, психофизиологических, психологических, биологических, иммунологических, микробиологических и санитарно-гигиенических. В результате проведенных исследований получен обширный материал новых экспериментальных данных, который является важным вкладом в дальнейшую разработку медико-биологических проблем межпланетных экспедиций [30].

Одним из результатов проекта «Марс-500» стало формирование предложения о проведении на МКС годового полета (март 2015 – март 2016 гг.), частично имитирующего условия полета на Марс, с участием российского космонавта Михаила Корниенко и американского астронавта Келли Скотта. Во время их полета была выполнена научная программа, которая включала исследования зрительного и вестибулярного аппаратов, костно-мышечной и иммунной систем, молекулярно-генетические исследования клеток крови. Были испытаны новые методы и средства медико-биологического обеспечения длительных КП. Состоявшийся полет позволяет рассматривать орбитальную станцию МКС в качестве платформы для отработки элементов обеспечения межпланетных полетов. Подобные полеты в будущем могут стать важным вкладом в подготовку межпланетных экспедиций.

Большое значение имеют работы по применению искусственной гравитации, создаваемой с помощью центрифуг короткого или среднего радиуса, способной противодействовать развитию

детренированности в условиях невесомости и может рассматриваться в качестве эффективного профилактического средства в длительных околоземных и, в будущем, в межпланетных полетах.

Важным направлением моделирования факторов длительных околоземных и межпланетных КП являются исследования в так называемых аналоговых условиях, в которых изучаются последствия пребывания людей в экстремальных условиях в сочетании с изоляцией, которые присущи Антарктике, Арктике и пустыне.

В период с 1966 по 1972 г. в шести зимовках полярников на Антарктической станции «Восток» специалисты ИМБП провели широкий комплекс медицинских исследований в интересах подготовки длительных КП [4]. Основными факторами в этих условиях являлись автономность, физическая и социальная изоляция, гипоксия, монотонность окружающей среды. Были изучены закономерности физиологической и психологической адаптации организма человека во время годового пребывания на станции «Восток». У полярников было отмечено развитие астенического состояния, которое корректировали с помощью фармакологических средств. Было показано, что регулярные физические тренировки могут служить эффективным средством поддержания физической работоспособности [4]. В последние годы исследования в аналоговых условиях проводятся на франко-итальянской Антарктической станции «Конкордия», канадской Арктической станции на острове Дэвон, на станции НАСА на Гавайях и в Марсианской пустынной исследовательской станции штата Юта (США).

Медицинское обеспечение и профилактика неблагоприятного воздействия факторов космического полета

Важнейшим условием безопасной и надежной работы в космосе является эффективная система медицинского обеспечения для поддержания здоровья и активной деятельности космонавтов в КП. Основу системы медицинского обеспечения составляют мониторинг состояния здоровья космонавтов и применение специально разработанных средств профилактики для снижения и предотвращения неблагоприятного влияния на организм факторов КП. Наибольшее внимание уделяется профилактике негативных эффектов воздействия невесомости на различные системы организма. Основными эффектами при этом являются детренированность, атрофия и структурные изменения скелетных мышц; деминерализация костной ткани; двигательные нарушения; снижение минеральной плотности костей; детренированность сердечно-сосудистой системы; снижение ортостатической устойчивости и устойчивости к гравитационным нагрузкам; нарушение

водно-солевого обмена; снижение иммунитета [16, 19, 21, 23].

Основой разработки и создания эффективной системы профилактики стали многолетние физиологические исследования, выполненные в КП и наземных экспериментах по моделированию невесомости с использованием гипокинезии и иммерсии, в которых разрабатывали и испытывали различные методы и средства профилактики возникающих расстройств.

Разработанная российскими специалистами система профилактики положительно зарекомендовала себя в полетах на космических станциях «Салют» и «Мир» и позволила реализовать рекордный по продолжительности КП с участием врача-космонавта В.В. Полякова (438 суток). Отечественная система профилактики успешно применяется на МКС, поддерживая необходимый уровень здоровья и работоспособности космонавтов и значительно снижая негативные последствия длительного пребывания в условиях невесомости [27–31].

Основными компонентами средств профилактики являются физические упражнения (нагрузочные устройства и костюмы, электромиостимуляторы, позволяющие нагружать мышечно-скелетную и сердечно-сосудистую систему, активизировать проприорецепторы, сохранить позные и локомоторные функции); средства для предотвращения потери жидкости и минералов и поддержания ортостатической устойчивости при возвращении на Землю; использование сбалансированной диеты, витаминов и медикаментов для коррекции возможных негативных эффектов воздействия невесомости. Анализ результатов применения средств профилактики на станциях «Мир» и МКС выявил наличие корреляции между объемом применяемых средств профилактики и выраженностью негативных физиологических реакций космонавтов после приземления.

Разработка системы профилактики для длительных полетов предполагает совершенствование имеющихся средств и создание средств профилактики нового поколения [31]. В последние годы на МКС были поставлены усовершенствованная бегущая дорожка, новый костюм для ОДНТ-тренировки, резистивный тренажер и низкочастотный электромиостимулятор для профилактики нарушений в позной мускулатуре [31]. Одновременно ведутся исследования по разработке средств медицинского обеспечения и профилактики для будущих длительных орбитальных полетов и межпланетных экспедиций [31, 32].

Физиологические проблемы в марсианской экспедиции

Перспективной задачей развития современной космонавтики является осуществление пилотируемых межпланетных полетов для исследования

и освоения небесных тел Солнечной системы. Имеющийся опыт медико-биологического обеспечения продолжительных КП, достижения ракетно-космической техники и дальней космической связи позволили создать ряд проектов пилотируемой экспедиции на Марс [33, 34].

Перед космической физиологией в этой связи возникают новые проблемы по исследованию жизнедеятельности человека в дальнем космосе, которые будут решаться и частично решаются в настоящее время в околоземных пилотируемых КП, в экспериментах на биоспутниках, в наземных лабораториях, в модельных и аналоговых условиях.

Основными задачами этих исследований являются выяснение механизмов адаптации организма к совокупности факторов межпланетных полетов, обоснование прогноза функциональных возможностей космонавтов в разные этапы экспедиции и после завершения, а также создание системы жизнеобеспечения и разработка надежной системы медико-биологического обеспечения и профилактики для межпланетных перелетов и пребывания на Марсе [33, 34].

В межпланетном пространстве и на поверхности планеты в отсутствие защитного магнитного поля космонавты будут подвергаться воздействию высоких доз космической радиации. В этой связи наиболее актуальной проблемой является изучение влияния полного спектра космической радиации на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую, иммунную, кроветворную и другие системы организма. Значительный вклад в обеспечение защиты от радиации могут также внести специализированные фармакологические препараты. Радиобиологические исследования ведутся на системном, клеточном, генетическом и молекулярном уровнях. Особое внимание при этом требуют изучение репаративных процессов при воздействии космической радиации и поиск способов их активизации. Наибольшую опасность в межпланетной экспедиции представляют пересечение радиационных поясов Земли, солнечные вспышки и высокоэнергетичные галактические космические лучи (ГКЛ), которые по проникающей способности превосходят другие виды ионизирующих излучений. Обладая высокой биологической эффективностью, ГКЛ способны повреждать генетические структуры, приводить к возникновению раковых заболеваний, вызывать нарушения зрительного аппарата (сетчатки, хрусталика, зрительного нерва) и нервных структур головного мозга, оказывать влияние на высшие интегративные функции, что может стать причиной снижения операторской работоспособности [35].

Отсутствие в настоящее время эффективной защиты от ГКЛ является «радиационным барьером» для осуществления межпланетных экспедиций. Его

преодоление требует создания специальных защитных физических систем. В настоящее время в ряде стран ведутся исследования по разработке магнитной защиты для отклонения заряженных частиц на основе использования сверхпроводимости.

В последние годы специалисты обратили внимание на низкую величину магнитного поля в межпланетном пространстве и на Марсе, которое, соответственно, в десятки тысяч и в тысячу раз меньше, чем на Земле. В настоящее время имеется много данных о роли геомагнитного поля Земли в жизнедеятельности человека, животных и микроорганизмов. Установлено, что геомагнитное поле является существенным фактором среды обитания земных организмов; длительное отсутствие привычного магнитного поля («магнитная депривация») является биологически и физиологически значимым негативным фактором [36]. В межпланетной экспедиции для нормализации геомагнитных условий считается возможным создание в обитаемом отсеке межпланетного корабля с помощью специальной магнитной системы оптимального геомагнитного поля.

Условия, в которых будет проходить экспедиция на Марс, являются значительно более сложными по сравнению с условиями околоземных орбитальных полетов. Среди них следует отметить чередование гравитационных воздействий – невесомости во время межпланетных перелетов, гипогравитации 0.38 g на Марсе и перегрузок при взлетах и посадках на планеты. При переходе к марсианской гипогравитации могут возникнуть физиологические реакции, аналогичные наблюдаемым при возвращении космонавтов на Землю после орбитальных КП: гравитационный стресс, дискоординация движений, сенсорные нарушения, сердечные аритмии, ортостатическая неустойчивость.

Беспрецедентный характер марсианской экспедиции, ее масштаб и значительный уровень рисков предъявляют высокие требования к обеспечению медицинской безопасности экипажа. Важная роль отводится совершенствованию существующих и созданию новых эффективных средств и методов профилактики, учитывающих особенности межпланетной экспедиции. В этой связи представляется важной разработка бортовой системы искусственной гравитации (ИГ), создаваемой с помощью центрифуги короткого радиуса. В пользу необходимости искусственной гравитации свидетельствуют результаты использования искусственной гравитации на биоспутнике «Космос-936», а также положительный эффект применения ИГ на гравитационную устойчивость, состояние сердечно-сосудистой системы, водно-солевого обмена и другие показатели, измененные при воздействии моделированной невесомости (гипокинезия, «сухая» иммерсия) [28, 30, 31].

Создание ИГ в марсианской экспедиции требует проведения разносторонних физиологических исследований влияния ИГ на организм человека, включая определение оптимальных уровней и режимов ИГ, разработку методов применения ИГ в сочетании с другими средствами профилактики, изучение неблагоприятных эффектов вращения, разработку концепции использования ИГ в различные периоды марсианской экспедиции.

В качестве одного из компонентов системы профилактики возможно создание бортовой автоматизированной системы управления физическими тренировками [32]. Подобная опытная система, испытанная в модельных условиях, позволит обеспечить получение, анализ и хранение информации и сформировать оптимальные тренировочные режимы каждого космонавта.

Значительный вклад в разработку медицинского обеспечения межпланетных полетов внес эксперимент «Марс-500» по моделированию пилотируемой экспедиции на Марс, проведенный в ИМБП в 2010–2011 гг. [30]. В эксперименте были промоделированы такие особенности межпланетного полета, как большая продолжительность, автономность, деятельность на поверхности Марса. В ходе эксперимента были отработаны усовершенствованные методы медико-биологического обеспечения полета на Марс, включая компоненты системы профилактики для межпланетных полетов и телемедицинские технологии. Была выполнена обширная научная программа исследований, которая включала физиологические исследования различных систем организма, метаболизма, кроветворной системы и иммунитета, получены новые важные данные для изучения механизмов адаптации организма в длительном модельном эксперименте с изоляцией.

Космическая физиология – практическому здравоохранению

Разработка и совершенствование средств и методов медицинского обеспечения КП базировались на проведении фундаментальных физиологических исследований, которые показали, что целый ряд изменений в состоянии систем организма в космосе представляет теоретический и прикладной интерес для практического здравоохранения.

Основным объектом исследований в космической физиологии является здоровый человек. В процессе отбора и подготовки космонавтов, во время КП и после их завершения накоплен огромный научный материал, который существенно обогатил знания о здоровом человеке и позволил создать концепцию нормы и здоровья. Ее основные положения внесли значительный вклад в обоснование принципов профилактической медицины и нашли широкое применение в клинике и при

проведении массовых профилактических обследований населения [37]. Основной идеей концепции здоровья является ее нацеленность на нозологический подход, оценка не симптомов болезни, а состояния здоровья, поддержание функционального оптимума и сохранение функциональных резервов организма с помощью превентивных профилактических мероприятий.

Космическая физиология вносит значительный вклад в изучение гипокинезии, которая является адекватной моделью для изучения влияния на организм невесомости и одним из факторов КП [27]. В связи с распространенным малоподвижным образом жизни гипокинезия играет значительную роль в возникновении и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений опорно-мышечного аппарата, детренированности, нарушений в системе управления движений, метаболических и других расстройств.

Многочисленные исследования по проблемам гипокинезии, выполненные в рамках космической физиологии, являются важным вкладом в общую физиологию и клиническую медицину. Они позволили выявить «гипокинетический синдром», который характеризуется нарушениями во всех звеньях двигательной системы и в опорном аппарате, определить его стадии, раскрыть основные механизмы и разработать средства профилактики для снижения и предотвращения неблагоприятных эффектов гипокинезии [27, 29].

Исследования показали, что в генезисе изменений опорно-двигательного аппарата ведущую роль играет снижение опорных нагрузок при гипокинезии и устранение опоры в условиях невесомости. Была сформулирована концепция о пусковой роли опорной афферентации в активации и регуляции работы позно-тонической системы, на основе которой были разработаны средства и методы коррекции двигательных расстройств в условиях невесомости и гипокинезии [16, 21]. Установлено, что механическая стимуляция опорных зон стопы в режимах естественной локомоции устраняет эффекты сниженной опорной нагрузки нервно-мышечного аппарата, нормализует локомоторные реакции, мышечную силу, предотвращает атрофию мышц [16, 21]. На основе этих исследований были разработаны устройства для профилактики и реабилитации нарушений позы и локомоций, обусловленные длительной иммобилизацией (компенсатор опорной нагрузки «Искусственная опора», механостимуляторы «Пион» и «Корвит»), которые успешно используются в неврологических клиниках [38].

Одним из первых средств профилактики, созданных для компенсации дефицита проприоцептивной афферентации, повышения резистивной мышечной нагрузки и увеличения продольной нагрузки

на структуры скелета в условиях невесомости, стал костюм аксиального нагружения «Пингвин», разработанный фирмой «Звезда». Этот костюм послужил прототипом при создании лечебного нагрузочного костюма «Адели», который создает нагрузку на опорно-мышечный аппарат, позволяет выработать навыки ходьбы у детей с тяжелыми двигательными дефектами и в настоящее время является во многих медицинских центрах эффективным средством при лечении детского церебрального паралича [38]. В развитие данного направления было создано устройство нового поколения – костюм «РЕГЕНТ» – для лечения больных с двигательными расстройствами после острых нарушений мозгового кровообращения в раннем и позднем восстановительном периодах. Конструкция костюма позволяет создавать необходимый уровень нагрузки в широком диапазоне. Терапевтическое действие костюма «РЕГЕНТ» основано на восстановлении функциональных связей за счет корригирующего потока афферентной информации и улучшения трофики тканей, находящихся под нагрузкой [38].

Среди других космических технологий следует отметить использование достижений космической телемедицины в клинической практике [39, 40]. Начиная с первых КП медицинское обеспечение предусматривало получение физиологических данных и передачу их на Землю с помощью телеметрических систем динамического наблюдения и регистрации. По мере развития пилотируемой космонавтики увеличивалось число регистрируемых показателей и их оперативная оценка медицинскими специалистами. Телемедицинские технологии обрабатывались в полетах разной продолжительности и способствовали обеспечению медицинской безопасности и здоровья космонавтов непосредственно в полетах и после посадки на Землю. В настоящее время в полетах на МКС осуществляется эффективное телемедицинское обеспечение с использованием бортовой сети и участием наземных медицинских центров.

Возможности применения методов телемедицины для диагностики и консультаций на рас-

стоянии наглядно проявились при осуществлении под эгидой советско-американской Рабочей Группы по космической биологии и медицине телемедицинских «мостов», в которых было проведено более 300 клинических консультаций пострадавшим от землетрясения в Армении в 1988 г. и аварии газопровода в Уфе в 1989 г. Они включали одновременную аудио-, видео- и факсимильную связь между зонами бедствия, московскими клиниками и ведущими медицинскими центрами США [40].

Значение телемедицинских технологий будет возрастать в связи с подготовкой пилотируемых полетов в дальний космос. В этой связи в ИМБП при проведении эксперимента с имитацией полета на Марс по проекту «Марс-500» была создана и испытана телемедицинская сеть, которая включала мобильный телемедицинский комплекс, телемедицинские рабочие места и базу медицинских данных.

Заключение

Космическая физиология является сравнительно новой, успешно развивающейся научной дисциплиной. Она широко использует достижения общей физиологии и биологических наук – общей биологии, биохимии, биофизики, генетики, гистологии, клеточной биологии и биотехнологии.

Опыт пилотируемой космонавтики показал, что космической физиологии принадлежит ведущая роль в решении вопросов обеспечения медицинской безопасности, поддержания здоровья и эффективной деятельности человека при освоении космоса. Фундаментальные исследования в области космической физиологии внесли значительный вклад в разработку и создание системы медицинского обеспечения КП. Приоритет космической физиологии в ряду других наук о жизни при решении теоретических и прикладных проблем деятельности человека в космосе основан на присущим ей интегральным подходом в изучении и оценке механизмов влияния комплекса факторов космических полетов на реакции целостного организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. **И.П. Павлов**
Полное собрание трудов. Т. 2. Москва: Изд-во АН СССР, 1946. С. 33.
2. **Ю.В. Наточин**
Физиология и медицина // Вестник Российской академии наук, 2011. Т. 74, №1. С. 973–986.
3. **А.И. Григорьев, Н.А. Григорьян**
Научная школа академика Л.А. Орбели. Москва: Наука, 2007. – 376 с.
4. **Е.А. Ильин**
Годовое пребывание на станции «Восток» в Антарктиде как аналог длительного космического полета // Космическая медицина и биология: Сборник научных статей. Под ред. А.И. Григорьев, И.Б. Ушаков. Воронеж: «Научная книга», 2013. С. 517–534.
5. **Л.А. Орбели**
Новые условия существования человека // СПФ АРАН, 1956. Ф. 805. Оп. 2. С. 24–28.
6. **Л.А. Орбели**
План научно-исследовательской работы по вопросу влияния стратосферных условий на организм

- человека и животных // Труды Всесоюзной конференции по изучению стратосферы, 31 марта – 6 апреля 1934 г. Ленинград – Москва: Изд. АН СССР, 1935. С. 585–590.
7. **И.М. Сеченов, И.П. Павлов, Н.Е. Введенский** Физиология нервной системы. Избранные труды. В 4 вып. Вып. 1 / Под ред. К.М. Быкова. – Москва: Медгиз, 1952. – 580 с.
 8. **И.П. Павлов** Естествознание и мозг // И.П. Павлов. Избранные труды. Москва: Медицина, 1999. С. 332–343.
 9. **А.Л. Чижевский** О посещении И.П. Павлова в 1926 году // Вестник РАН, 1999. Т. 69, №1. С. 64–69.
 10. **О.Г. Газенко, В.Н. Черниговский, В.И. Яздовский** Биологические и физиологические исследования при полетах на ракетах и искусственных спутниках Земли // Проблемы космической биологии. Т. 3. Москва: Изд. АН СССР, 1964. С. 23–36.
 11. **Н.М. Сисакян, В.В. Парин, В.Н. Черниговский, В.И. Яздовский** Некоторые проблемы изучения и освоения космического пространства // Проблемы космической биологии. Т. 1. Москва: Изд. АН СССР, 1962. С. 5–16.
 12. **О.Г. Газенко, А.М. Генин, Н.Н. Гуровский, А.Р. Котовская** Первый полет человека в космос // Косм. биол. и авиакосм. медицина, 1981. Т. 15, №2. С. 5–7.
 13. **Н.М. Сисакян, О.Г. Газенко, А.М. Генин** Проблемы космической биологии // Проблемы космической биологии. Т. 1. Москва: Изд-во АН СССР, 1962. С. 17–26.
 14. **Е.А. Ильин** «Программа БИОН»: от прошлого к будущему // Авиакосм. и экол. медицина, 2008. Т. 42, №6. С. 45–57.
 15. **O.G. Gazenko, V.I. Shumakov, L.I. Kakurin et al.** Effects of various countermeasures against the adverse effects of weightlessness on central circulation in the healthy man // Aviat. Space Environ Med., 1982. V. 53. №6. P. 523–530.
 16. **И.Б. Козловская** Гравитационные механизмы в двигательной системе // Современный курс классической физиологии. Под ред. Ю.В. Наточина, В.А. Ткачука. Москва: «Геотар-Медиа», 2007. С. 118–134.
 17. **Л.Б. Буравкова** Проблемы гравитационной биологии клеток // Авиакосм. и экол. медицина. 2008. Т. 42. №6. С. 10–18.
 18. **Л.Б. Буравкова, П.М. Гершович, Ю.Г. Гершович, А.И. Григорьев** Механизмы гравитационной чувствительности остеогенных клеток-предшественников // Acta Naturae, 2010. Т. 2, №1. Pp. 30–39.
 19. **А.И. Григорьев, А.Д. Егоров** Длительные космические полеты // Космическая биология и медицина. Т. III. Кн. 2. Под ред. О.Г. Газенко, А.И. Григорьева, А.Е. Никогосяна, С.Р. Молера. Москва: Наука, 1997. С. 368–447.
 20. **Л.Н. Корнилова, И.Б. Козловская** Нейросенсорные механизмы синдрома космической адаптации // Физиология человека, 2003. Т. 29, №5. С. 17–28.
 21. **А.И. Григорьев, И.Б. Козловская, Б.С. Шенкман** Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2004. Т. 39, №4. С. 507–521.
 22. **В.С. Оганов, А.Н. Потапов** Изучение функций скелетных мышц в экспериментах на биоспутниках // Влияние динамических факторов полета на организм животных. Москва: Наука, 1979. С. 118–123.
 23. **В.С. Оганов** Костная система, невесомость и остеопороз. Воронеж: Научная книга, 2014. – 292 с.
 24. **А.И. Григорьев, И.А. Попова, А.С. Капланский** Минимализация функций регуляторных систем и обмена веществ в невесомости // Авиакосм. и экол. медицина, 1993. Т. 27, №5–6. С. 4–12.
 25. **О.Г. Газенко, А.И. Григорьев, Ю.В. Наточин** Водно-солевой гомеостаз и космический полет // Проблемы космической биологии. Т. 54. Под ред. А.М. Уголева, В.Л. Свицерского. Москва: Изд-во АН СССР, 1986. – 237 с.
 26. **В.Н. Сычев, Е.А. Ильин, Е.Н. Ярманова и др.** Проект «Бион-М1»: общая характеристика проекта // Космический научный проект «Бион-М1». Медико-биологические эксперименты и исследования. Под ред. А.И. Григорьева. Москва: ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 2016. С. 58–69.
 27. **А.И. Григорьев, Б.В. Моруков** 370-суточная антиортостатическая гипокинезия (Задачи и общая структура исследований) // Косм. биол. и авиакосм. медицина, 1989. Т. 23, №5. С. 47–50.
 28. **Е.Б. Шульженко, И.Ф. Виль-Вильямс** Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения // Косм. биол. и авиакосм. медицина, 1976. Т. 10, №2. С. 82–84.
 29. **И.Б. Козловская** Фундаментальные и прикладные задачи иммерсионных исследований // Авиакосм. и экол. медицина, 2008. Т. 42, №5. С. 3–7.
 30. **А.И. Григорьев, Б.В. Моруков** «Марс-500»: Предварительные итоги // Наука в России, 2012. №3. С. 4–11.
 31. **И.Б. Козловская, Е.Н. Ярманова, Е.В. Фомина** Российская система профилактики: настоящее и будущее // Авиакосм. и экол. медицина, 2013. Т. 47, №1. С. 13–20.
 32. **V.D. Sonkin, I.B. Kozlovskaya V.V. Zaitseva, M.V. Bourchick, V.I. Stepantsov** Certain approaches to the development of on-board aothomated training system // Acta Astronautica, 1998. V. 43, №3–6. P. 291–312.
 33. **Пилотируемая экспедиция на Марс. / Под ред. А.С. Коротеева. Москва – Королев: Академия космонавтики им. К.Э. Циолковского, 2006. – 318 с.**

34. **А.И. Григорьев, А.Н. Потапов, Дж.А. Джонс, Т.А. Салливан, Р.А. Шойринг**
Медицинское обеспечение межпланетных полетов // Российско-американское сотрудничество в области космической биологии и медицины. Под ред. И.Д. Пестова, Ч.Ф. Соуэна, Н.Г. Хауса, С.И. Хансона. Москва: Наука, 2009. Т. V. С. 627–636.
35. **А.И. Григорьев, Е.А Красавин, М.А. Островский**
К оценке риска биологического действия галактических тяжёлых ионов в условиях межпланетного полёта // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2013. №3. С. 273–280.
36. **Ю.Г. Григорьев**
Реакция организма в ослабленном магнитном поле (эффект магнитной депривации) // Радиационная биология. Радиоэкология, 1995. Т. 35. Вып. 1. С. 3–18.
37. **А.И. Григорьев, Р.М. Баевский**
Концепция здоровья и космос. Проблемы нормы в космической медицине. Москва: «Слово», 2007. – 207 с.
38. **А.И. Григорьев, А.Н. Потапов**
Технологии космической медицины – клинической практике // Обзор деятельности Мединцентра. Наука. Практика. События. Под ред. В.И. Вигдорчик. Москва: Изд. «Известия», 2011. С. 61–68.
39. **О.И. Орлов**
Применение метода стратегического менеджмента в планирование и внедрение практического здравоохранения на примере телемедицины // Авиакосм. и экол. медицина, 2002. Т. 36, №5. С. 57–59.
40. **А.И. Григорьев, О.И. Орлов, В.А. Логинов и др.**
Клиническая телемедицина. Москва: Слово, 2001. – 110 с.

100 лет изучения физиологии почки в России

100 Years of the Kidney Physiology Research in Russia

Ю.В. Наточин

Введение

Современный этап изучения структуры и функции почки в России начался в XVIII в. [1], а целостное представление о механизме мочеобразования, многогранности функций почек сложилось ко второй половине XX в. Минувшее столетие принципиально изменило понимание назначения почки в организме человека и животных. В этой статье предельно кратко будут очерчены представления о роли почек в организме человека и животных к началу XX в., приведены наиболее значимые достижения отечественных исследователей в каждом из разделов физиологии почек и водно-солевого обмена в течение прошедшего века в СССР и России, научно-организационные мероприятия, связанные с участием физиологического сообщества страны в развитии этих работ.

Развитие представлений о механизме мочеобразования к началу XX в.

Первое микроскопическое описание строения почки выполнено М. Мальпиги, его работа опубликована в 1666 г. в Болонье – “De viscerum structura exercitata”. Он описал сферические образования в почке, их связь с кровеносными сосудами, которые названы его именем – тельца Мальпиги. Первым отечественным исследователем структуры и функции почек был А.М. Шумлянский. В университете Страсбурга, он подготовил и в 1782 г. защитил диссертацию о строении почек на степень доктора медицины [1]. У. Боумен детально описал строение клубочка капилляров и его взаимодействие с афферентной и эфферентной артериолами. Он полагал, что образование мочи включает два этапа: в клубочке выделяется вода из крови, а каналец экскретирует вещества, удаляемые с мочой. В 1842 г. в университете Марбурга К. Людвиг предложил гипотезу о механизме мочеобразования как сочетании фильтрации жидкости в клубочках и обратного всасывания в канальцах. Р. Гейденгайн показал, что почка способна секретировать краску, он обосновывал секреторную теорию мочеобразования. В 1917 г.

А. Кашни [2] предложил теорию мочеобразования, где первым этапом является гломерулярная фильтрация, вторым – реабсорбция в канальцах жидкости, напоминающей идеальный физиологический раствор Локка. Таковы были представления о механизме мочеобразования 100 лет назад.

Вклад школ И.П. Павлова и Л.А. Орбели в разработку проблем физиологии почки

И.П. Павлов сформулировал представление о физиологических механизмах мочеобразования. Он считал, что «из анатомического строения почек само собой вытекает тот факт, что моча образуется из крови, притекающей в мальпигиевы клубочки, окруженные боуменовой капсулой, представляющей собой начало мочевого канальца. Нет никакого сомнения, что моча образуется именно здесь; другое дело – выяснить себе, как происходит сам процесс мочеотделения. Людвиг обратил внимание на боуменову капсулу и пришел к заключению, что моча – фильтрат крови» [3, с. 85–86]. И.П. Павлов, опираясь на работы Р. Гейденгайна, которого он считал своим учителем, указывает на важную роль канальцев в выделении составных частей мочи. И.П. Павлов [4] в соответствии с его концепцией физиологии целостного организма предложил метод сбора мочи у ненаркотизированных собак. Он считал, что идеальный способ изучения экскреции мочи должен удовлетворять ряду условий:

- 1) отделение должно быть нормально и качественно, и количественно;
- 2) во всякий момент должен быть возможен полный контроль отделяемой мочи;
- 3) операция должна переноситься животным безвредно.

Суть оперативного метода Павлова – под морфием вскрывалась брюшная полость, мочевой пузырь извлекался наружу, передне-нижняя часть срезалась, лоскут с отверстиями мочеточников вшивался в брюшную стенку внизу живота. Собаки хорошо переносили эту операцию, через неделю их можно было использовать в опытах. Иной вариант метода



Академик АН СССР Леон Абгарович Орбели

хронических фистул мочеточников был предложен И.С. Цитовичем [5]. Он изучал в экспериментах на собаках влияние на деятельность почки приема пищи, состояния беременности и других физиологических процессов.

Л.А. Орбели [6] внес вклад в разработку хирургических методов изучения регуляции функции почек. Он разработал технику отдельного выведения на переднюю брюшную стенку натуральных отверстий мочеточников, суть которой заключалась в продольном разрезе между устьями мочеточников, а лоскуты мочевого пузыря вшивались по обеим сторонам брюшной стенки. Первая собака была прооперирована этим методом 26 января 1921 г. Метод Орбели позволил на исследуемом животном использовать одну почку в качестве контроля, а в сосуды второй почки вводить биологически активные вещества, изучать влияние односторонней денервации или раздражения эфферентных нервов на функции почки. Год спустя, 11 марта 1922 г., во время доклада сотрудница Орбели З.М. Кисель на 23-й физиологической беседе продемонстрировала собаку, прооперированную таким методом, и представила данные о влиянии одностороннего удаления надпочечников на функции почки той же стороны.

Функция почек регулируется при одновременном влиянии на нее импульсов нервной системы и физиологически активных веществ, имеющих в притекающей к ней крови. Использование ненаркотизированных животных, прооперированных по методу Орбели, с отдельным получением мочи из левой и правой почек обогатило физиологический эксперимент. Появилась возможность изучать значение действия нервной системы и гормонов на деятельность почки у одного и того же животного – контролем служила почка противоположной

стороны. Орбели применял демидуляцию и декортикацию почки, перерезку чревного нерва, сопоставляя реакции обеих почек у животных с отдельно выведенными мочеточниками.

Орбели полагал, что наряду с очевидными фактами, подтверждающими фильтрационно-реабсорбционную теорию мочеобразования, результаты опытов допускали возможность и иного механизма, такого как секреция веществ клетками канальцев [7]. В лаборатории Л.А. Орбели в экспериментах на собаках Э.А. Асратян в 1934 г. обнаружил, что при введении больших количеств мочевины высокий уровень ее экскреции почкой может быть объяснен лишь при допущении участия секреции в ее выделении. Л.А. Орбели высказал мысль, что секреция мочевины не выявляется в обычных условиях, но обнаруживается лишь при чрезмерных нагрузках. Исследования школы Л.А. Орбели показали, что почка относится к числу органов, реальная деятельность которых может быть понятна лишь в опытах на ненаркотизированных животных в условиях хронического эксперимента. Наиболее значимый вклад в разработку техники этих исследований внесли отечественные физиологи. К концу 30-х гг. на смену представлениям о роли почки только как органа экскреции пришло понимание ее значения для обеспечения постоянства внутренней среды организма. Научная школа Орбели экспериментально подтвердила концепцию гомеостатической роли почки в организме. В лекции, прочитанной им в 1939 г., он сказал: «За чем же «гонится» почка: за тем, чтобы дать мочу определенного состава, или за тем, чтобы сохранить плазму?» Ответ в том, что благодаря эффективной гомеостатической функции почки «плазма крови сохраняет необычайное постоянство» [7, с. 92].

Роль нервной системы в регуляции мочеобразования

В 1926 г. в лаборатории К.М. Быкова был выработан условный рефлекс на введение воды в организм собаки [8] и показано участие высших отделов головного мозга в регуляции деятельности почки. Условный рефлекс был реализован не только на интактной, но и на денервированной почке. Более того, была показана возможность образования временной связи в денервированной почке, т.е. установлена передача сигнала гуморальным путем, как в случае условно-рефлекторного диуреза. В лаборатории Орбели была показана возможность условно-рефлекторной анурии [9].

Проблема роли эфферентных нервов в регуляции деятельности почки более столетия привлекает внимание исследователей, зачастую они приходят к противоположным выводам о значении нервной регуляции функции почки – от признания ее

важной роли до полного отрицания. В лаборатории Орбели в 20–30-х гг. XX в. широко исследовалась роль эфферентных нервов [10] и гормонов задней доли гипофиза в регуляции работы почки [11]. Изучение физиологических механизмов болевой анурии, возможность ее воспроизведения условно-рефлекторным путем после перерезки чревного нерва и полной денервации почки дали основание для вывода, что рефлекторная анурия связана с действием не только эфферентных нервов, но и специального гормона, влияющего на деятельность почки [12]. Л.А. Орбели считал, что деятельность почки может протекать и в условиях полной денервации, эфферентные нервы не являются абсолютно необходимым компонентом для регуляции ее деятельности. В то же время имеется ряд отличий в работе почки после денервации, что указывает на изменение интенсивности реабсорбции и секреции в канальцах почки при стимуляции эфферентных нервов [7].

Эти положения нашли подтверждение в работах с раздражением эфферентных нервов почек. А.Г. Гинецинский в Институте эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР выполнил исследования роли эфферентных нервов почки в регуляции ее функций в экспериментах на собаках [13]. Нервная регуляция деятельности почки была изучена в условиях ее аутотрансплантации в Ивановском и Куйбышевском медицинских институтах [14]. Пересаживая почку на шею и тем самым полностью лишая ее нервных проводников, а затем, подвергая ее реиннервации, было показано, что отсутствие нервных влияний вызывает количественные, но не качественные отличия в работе почек. В разных лабораториях предпринимались попытки оценить реальное значение нервных и гуморальных влияний в реакции почки как органа в целостном организме. Поражает актуальность слов Л.А. Орбели [15, с. 32]: «...мы вышли из тупика, который создавался противопоставлением нервного механизма регуляции механизму химическому... Эти два механизма не только не исключают друг друга... но они существуют в виде строго уравновешенной, координированной, взаимодействующей системы регуляционных механизмов, и нет той границы, которую можно было бы провести между регуляцией нервной и гуморальной».

Механизм мочеобразования

В начале 20-х гг. в США с помощью микроманипулятора и микропипетки в опытах на почке амфибий было показано, что жидкость в капсуле клубочка, в точном соответствии с гипотезой К. Людвиг, является ультрафильтратом плазмы крови. В эти же годы Л.А. Орбели пришел к выводу, что наряду с очевидными фактами в пользу

фильтрационно-реабсорбционной теории результаты ряда опытов не укладываются в эту теорию и заставляют думать «еще о каком-то другом механизме» [7, с. 97]. В конце 20-х – начале 30-х гг. в США и ряде стран Западной Европы было показано значение секреции в процессе мочеобразования [16]. В последующие годы в нашей стране интенсивно исследовался механизм секреции органических и неорганических веществ в почечных канальцах [17–20].

Интерес к изучению роли почек в стабилизации физико-химического состава жидкостей внутренней среды, состояния водно-солевого обмена проявляли отечественные физиологи и клиницисты [21]. Характерное для отечественной физиологии стремление к изучению процессов, протекающих в целостном организме, нашло отражение и при изучении регуляции водно-солевого обмена и функций почки. Залогом успеха этого направления исследований служили методы И.П. Павлова и Л.А. Орбели для изучения функции почек в условиях хронического эксперимента. Очевидно, что регуляция водно-солевого баланса, поддержание стабильности концентрации осмотически активных веществ в крови могут осуществляться при наличии всех элементов рефлекторной дуги – рецепторов, нервных центров и эффекторных органов. В 1947 г. в Англии Верней [22] предположил, что осморорецепторы локализованы в области разветвлений внутренней сонной артерии, по-видимому, в области гипоталамуса. Исследования этой проблемы в нашей стране были начаты в 50-е гг. под руководством А.Г. Гинецинского. Было установлено, что осморорецепторы представлены в различных органах и тканях у млекопитающих. Сигналы от них поступают в центральную нервную систему, где осуществляется интеграция этой информации, а эффекторным органом служит почка [23]. Предположение Гинецинского о функции периферических осморорецепторов нашло экспериментальное подтверждение. В обосновании этой гипотезы участвовали Л.К. Великанова [24], Я.Д. Финкинштейн [25] и их сотрудники. Было показано существование осморорецепторов в печени, почках, сердце, легких, селезенке, скелетных мышцах, желудочно-кишечном тракте. В Новосибирском государственном педагогическом институте на кафедре, руководимой Л.К. Великановой, и затем Р.И. Айзманом, исследования были направлены на изучение формирования механизмов регуляции осмотического, ионного и объемного гомеостазов в онтогенезе у животных и человека [26].

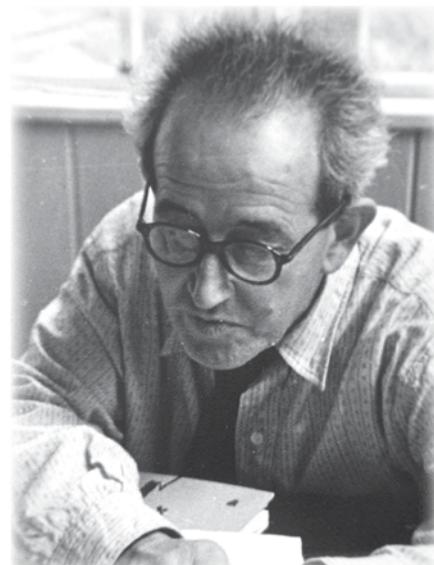
Большое внимание в нашей стране уделялось развитию молекулярной и интегративной физиологии почки. Так, при изучении роли вазопрессина в механизме регуляции транспорта ионов и воды



*Член-корреспондент АМН СССР
Александр Григорьевич Гинецинский*



*Академик РАН
Людмила Николаевна Иванова*



*Профессор
Максим Гугович Закс*

в канальцах почек были выявлены эффекты разных подтипов рецепторов этого гормона и возможность модулирующих влияний при их стимуляции [27].

Роль гиалуронидазы и циклического аденозинмонофосфата в механизме реабсорбции воды в почке

В середине 1950-х гг. существенно изменились представления о регуляции осмотического концентрирования в почке млекопитающих. На смену гипотезе о стимуляции антидиуретическим гормоном (АДГ), или вазопрессинном, активного транспорта воды в канальцах почки пришло представление о функции противоточно-поворотной множительной системы петель Генле, сосудов мозгового вещества почек в создании осмотического градиента в разных зонах почки и реабсорбции воды по осмотическому градиенту. Усилия исследователей были направлены на изучение внутриклеточных процессов в собирательных трубках при действии вазопрессина, механизма увеличения проницаемости эпителия для потока воды по осмотическому градиенту. А.Г. Гинецинский предположил, что система гиалуронидаза–гиалуроновая кислота может принимать участие в регуляции реабсорбции воды в процессе мочеобразования. Под его руководством в 1950-е гг. сначала в Ленинграде в Педиатрическом медицинском институте, а затем в Новосибирском медицинском институте и впоследствии вновь в Ленинграде в Институте эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР была изучена роль гиалуронидазы в механизме действия вазопрессина. В работах А.Г. Гинецинского, А.Я. Бройтмана, Л.Н. Ивановой гиалуронидаза была обнаружена в моче человека и животных. В экспериментах на собаках было установлено, что

снижение гиалуронидазной активности мочи при увеличении диуреза служит следствием не разведения фермента, а уменьшения его секреции. В то же время высокая ферментативная активность мочи под влиянием антидиуретического гормона вызвана усилением секреции фермента клетками, а не уменьшением объема жидкости из-за реабсорбции воды. При гистохимическом исследовании почек крыс было показано, что под влиянием этого гормона снижается содержание гликозаминогликанов (ГАГ) в интерстиции почки, а в клетках эпителия собирательных трубок наблюдается апокриновая секреция (Закс, Титова, 1959). На основе этих данных А.Г. Гинецинский сформулировал гиалуронидазную гипотезу действия антидиуретического гормона, согласно которой гормон стимулирует в клетках собирательных трубок секрецию гиалуронидазы, деполимеризующую мукополисахариды межклеточного вещества. Это приводит к увеличению проницаемости эпителия канальца и интерстиция для реабсорбции воды по осмотическому градиенту [28]. Главным неклеточным компонентом интерстициального матрикса является гиалуроновая кислота (гиалуронан), в высокополимерном состоянии формирующая гель с высоким сопротивлением потоку жидкости. Биосинтез гиалуронана у млекопитающих осуществляется гиалуронансинтазой в почке.

Гиалуронидаза была обнаружена в почках и моче различных позвоночных животных. В филогенезе позвоночных морфологический эквивалент реакции на антидиуретический гормон становился очевидным уже у амфибий [23]. Показано, что гиалуронидаза появляется в канальцевой жидкости только в дистальных отделах канальцев, где осуществляется регулируемая вазопрессинном реабсорбция воды. Распределение гликозаминогликанов

в зонах почки соответствует местам высокой активности ферментов, гидролизующих их: наибольшая концентрация гликозаминогликанов и высокая активность гиалуронатгидролаз найдены во внутреннем мозговом веществе почки. Именно здесь повышается осмоляльность и вазопрессин увеличивает реабсорбцию воды. По данным лаборатории Л.Н. Ивановой в условиях дегидратации или после введения вазопрессина активность гиалуронатгидролаз повышается только в зоне сосочка одновременно со значительным снижением концентрации гликозаминогликанов и осмоляльности мочи. Установлена тесная корреляция между активностью эндо- и экзогидролаз и осмоляльностью мочи у гомозиготных крыс Браттлборо, гипофиз которых лишен вазопрессина вследствие генетического дефекта. Одним из веских доказательств участия гиалуронидазы в реализации эффекта вазопрессина были эксперименты с введением антител к почечной гиалуронидазе, что уменьшало реабсорбцию воды в ответ на действие АДГ.

В экспериментах на мочевом пузыре лягушки, а затем и в клинических исследованиях в лаборатории Ю.В. Наточина начале 60-х гг. было показано, что действие антидиуретического гормона можно усилить влиянием на метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В 2001 г. Л.Н. Иванова и Н.Н. Мелиди экспериментально показали, что активация гидролаз в почке и их секреция во внеклеточное пространство, как и увеличение осмотической проницаемости апикальной мембраны клеток эпителия собирательных трубок, являются цАМФ-зависимыми процессами. В экспериментах на крысах была исследована экспрессия генов, кодирующих ключевые ферменты обмена гиалуронана в различных зонах почки при введении десмопрессина и в условиях длительной гидратации [29]. Оказалось, что содержание мРНК гена гиалуронансинтазы-2 было наиболее высоким в сосочке почки при подавлении секреции эндогенного вазопрессина гидратацией и резко снижалось при введении селективного агониста V₂-рецепторов – десмопрессина. В то же время антидиуретический гормон стимулировал увеличение содержания мРНК генов гиалуронидазы 1-го и 2-го типов в той же зоне почки. Выявлена корреляция изменений экспрессии генов, содержания гиалуронана и гиалуронидазной активности в тканях почки и интенсивности реабсорбции воды.

Инкретины, аутакоиды

У человека и животного после питья воды снижается осмотическое давление крови, это вызывает уменьшение секреции вазопрессина нейрогипофизом. В результате в почке снижается осмотическая проницаемость собирательных трубок, образуется осмотически свободная вода, которая выделяется

в виде гипоосмотической мочи, в итоге восстанавливается осмоляльность крови. Известно, что имеется временная задержка, требуется 15–20 мин времени, чтобы почка начала выделять осмотически свободную воду. Механизм восстановления низкого уровня проницаемости для воды после прекращения секреции вазопрессина оказался многокомпонентным, а не только удалением гормона. Экспериментальное изучение динамики восстановления исходной водонепроницаемости клеток эпителия после прекращения эффекта вазопрессина было проведено на мочевом пузыре лягушки. В этих опытах меняли раствор Рингера и тотчас удаляли антидиуретический гормон, а не ждали пока он разрушится в крови, что происходит в организме животных и человека. Однако и в опытах *in vitro* на мочевом пузыре бесхвостых амфибий, и *in vivo* у человека, собаки, крысы требуется время – необходимо 15–20 минут для восстановления водонепроницаемости эпителия. Оказалось, что клетки синтезируют фактор, уменьшающий проницаемость для воды, он служит антагонистом антидиуретического гормона. Это местно синтезируемый фактор – аутакоид, в частности простагландин E₂ [30]; он выявлен у амфибий, крыс, человека. Удалось найти решение ряда проблем в клинике, вызванных измененной продукцией аутакоидов, обосновать необходимость разработки нового направления исследований, связанных с изучением роли аутакоидов в физиологии почек [31].

Исследования нашей лаборатории показали, что в интегрированной системе регуляции, помимо вазопрессина и аутакоидов в изменении осморегулирующей функции почек принимают участие еще такие регуляторные факторы как инкретины. Через несколько минут после питья или ее введения по зонду в желудок начинается секреция в кровь глюкагоноподобного пептида I, который влияет на состояние поджелудочной железы и функцию почек [32]. Суть физиологического эффекта инкретина при регуляции водно-солевого баланса состоит в том, что инкретин ускоряет выделение из организма воды или солей, восстанавливая гомеостаз. Данные о физиологической роли инкретинов в системе регуляции водно-солевого обмена представляют существенный интерес – это новый, ранее не известный компонент системы регуляции физико-химических параметров жидкостей внутренней среды. Ранее было показано участие инкретинов в поддержании уровня гликемии, но не было известно их значение в обеспечении водно-солевого гомеостаза.

Экскреторная, инкреторная метаболическая функции почек

Острая необходимость исследования неэксcretорных функций почки была поставлена клиницистами в 50–60 гг. XX в. в связи с применением

новых методов лечения хронической почечной недостаточности, она получила последующее развитие в работах физиологов. Когда появились первые аппараты для гемодиализа, выяснилось, что даже эффективное удаление из крови конечных продуктов азотистого обмена и других веществ, обычно выводимых почкой, через некоторое время не спасает пациентов от новых клинических проблем. Развивается анемия, наблюдается нарушение обмена кальция и ряд иных осложнений. Стало ясно, что необходимо глубокое изучение не только выделительной функции почек, но и ее неэкскреторных функций. В 60-е гг. в Институте физиологии им. И.П. Павлова под руководством академика В.Н. Черниговского и профессора А.Я. Ярошевского был выполнен большой объем исследований роли почек в регуляции кроветворения. Развитие работ по изучению инкреторной функции почек шло совместно с 1-м Ленинградским медицинским институтом им. И.П. Павлова. В итоге установлена роль почек в регуляции эритропоэза [33], свертывания крови. В Москве под руководством М.Я. Ратнер ее сотрудников Н.А. Томилиной, И.П. Ермаковой в Институте трансплантологии и искусственных органов МЗ СССР проведены оригинальные исследования дисфункции почек, роли почек в регуляции метаболизма в организме человека [34]. В 1-м Ленинградском медицинском институте исследовались проблемы метаболической функции почек, их роли в регуляции обмена белков, липидов и углеводов [35]. Клиническая физиология почек в педиатрии проанализирована Ю.Е. Вельтищевым и М.С. Игнатовой [36].

Таким образом, было показано значение почек не только в поддержании баланса органических и неорганических веществ [37], но и в осуществлении ряда неэкскреторных функций, включая регуляцию кроветворения, свертывания крови, баланса кальция и т.д. Почки оказались важнейшим инкреторным органом, их метаболическая функция очень существенна для поддержания баланса органических веществ.

Ионорегулирующая функция почек

В середине 60-х гг. в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова АН СССР стало формироваться новое направление – исследования механизмов участия почек в поддержании ионного баланса организма, его регуляции и эволюции этой системы [18]. Были изучены особенности транспорта ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , SO_4^{2-} , Cl^- в канальцах почек позвоночных. Впервые в нашей стране были налажены методы микропункции канальцев, микродиссекции почки [38], новые морфологические и биохимические методы. Крупнейшие исследователи физиологии почек ведущих стран мира стали гостями лаборатории

физиологии почки и водно-солевого обмена Института им. И.М. Сеченова АН СССР, среди них К. Ульрих (Германия), Ф. Морель (Франция), К. Турау (Германия), Х. Валтин (США), К. Лич (США).

В конце 60-х гг. XX в. были опубликованы данные, что, кроме участия в осморегуляции, почки играют важную роль и в селективной регуляции ионного баланса. Показано, что введение солей различных катионов в организм вызывает строго избирательный ответ почек. Исследования с инфузией растворов в кровотоки или их введением в желудочно-кишечный тракт стали проводиться также в институтах Москвы, Новосибирска, Ашхабада, Душанбе. Обнаружено, что это вызывает выраженную реакцию почек, установлены физиологические механизмы участия почек в поддержании гомеостаза ионов в организме. Эти работы легли в основу понимания механизма регуляции баланса солей натрия (Е.И. Шахматова), калия (М.М. Соколова, В.Т. Бахтеева, Р.И. Айзман), магния (Г.П. Гусев, Е.А. Лаврова, Р.И. Айзман, А.Я. Тернер). В Ленинграде обширные исследования ионорегулирующей функции почек выполнены в Институте эволюционной физиологии и биохимии АН СССР [18], в Новосибирске – в Новосибирском государственном медицинском институте под руководством Я.Д. Финкинштейна [25]; в Педагогическом институте – под руководством Л.К. Великановой [24] и Р.И. Айзмана [26]; Л.Н. Ивановой и ее коллективом в Институте цитологии и генетики СО АН СССР [29]. В итоге сложилось представление о механизмах регуляции баланса отдельных ионов, получены данные об афферентном и эфферентном звеньях рефлексов, участия ряда гормонов в регуляции. Результаты этих работ были опубликованы не только в отечественных, но и в международных журналах.

Сравнительная, онтогенетическая, экологическая и эволюционная физиология почки

В нашей стране получила разностороннее развитие эволюционная физиология [39], в том числе и направление, связанное с изучением эволюции функций почки и водно-солевого обмена [23, 41]. На примере исследования водно-солевого обмена и функции почек у представителей различных групп животного мира в процессе индивидуального развития при деградации функций в условиях патологического процесса были сформулированы закономерности эволюции функций почки [40], обоснована необходимость отдельной оценки закономерностей эволюции функций на различных уровнях организации физиологических систем: клетки, функциональной единицы органа (нефроне), органе (почке), функциональной системе (на примере осморегулирующей системы) [42].

Принципиально новое решение этой проблемы дано в отношении предложенного Л.А. Орбели понятия о функциональной эволюции; в этой статье оно рассмотрено в отношении водно-солевого обмена. В докладе на первом совещании по эволюционной физиологии в 1956 г. Л.А. Орбели высказал мысль о необходимости решить две задачи этого направления физиологии – изучить эволюцию функций и функциональную эволюцию [40]. В 1959 г. А.Г. Гинецинский [41] в докладе на заседании, посвященном памяти Л.А. Орбели, высказал мысль, что суть функциональной эволюции состоит в необходимости обслуживать прогрессирующую функцию мозга. В последующем было развито положение, что возможно и иное прочтение этой идеи Л.А. Орбели [40] – исследования в области функциональной эволюции должны дать ответ на вопрос, почему функция развивалась так, а не иначе. В нашей работе было обосновано положение, что на примере функциональной эволюции почек ясно, как молекулярные особенности и ограничения транспорта воды и Na^+ предопределяют морфофункциональную организацию почек и самой системы водно-солевого гомеостаза [42]. Транспорт натрия в живых системах может быть активным и пассивным, воды – только пассивным, ее перенос осуществляется по осмотическому градиенту. Это легло в основу морфофункционального решения структурной организации почек как двузвенной системы – сочетания гломерулярной фильтрации и канальцевой реабсорбции [43].

К эволюционной физиологии водно-солевого обмена относится и проблема роли воды и солей в происхождении жизни на Земле. В настоящее время вновь обрели актуальность вопросы физико-химических основ происхождения жизни. В нашей стране к этому вопросу всегда проявлялся большой интерес, достаточно вспомнить работы академика А.И. Опарина. В монографиях, руководствах декларируют положение, что жизнь возникла в океане [23]. Считается, что за сотни миллионов лет увеличивалась соленость океана, но его ключевые физико-химические характеристики не изменились – всегда ионы Na^+ доминировали по сравнению с ионами K^+ в составе морской воды. В таком случае возникает вопрос: как же могла возникнуть клетка в морской воде, если в ней качественно иное соотношение ионов, чем в цитоплазме, где доминируют ионы калия, а в околоклеточной среде имеются ионы натрия? Известно, что для синтеза белка нужны ионы K^+ , а не Na^+ , а без белка не создать мембрану, ионные насосы, а это необходимо для формирования целостной, изолированной и независимой клетки. Тем самым вопросы физиологии водно-солевого обмена теснейшим образом переплетаются с фундаментальными проблемами

происхождения жизни на Земле. В итоге была обоснована оригинальная гипотеза, согласно которой жизнь возникла в водоемах с преобладанием ионов K^+ , в которой появились протоклетки [44]. Она нашла поддержку у геохимиков [45]. Удалось экспериментально показать возможность синтеза полипептида именно в калиевой среде [46]. Постепенно протоклетки сформировали систему, обеспечивающую им возможность последующей адаптации к среде с доминированием ионов Na^+ , но сохранением K^+ как доминирующего катиона внутри клетки.

Исследователи нашей страны много сделали для понимания природы тех явлений, которые были преодолены на пути возникновения у многоклеточных системы жидкостей внутренней среды, создания высокоэффективной системы водно-солевого гомеостаза. Истоки исследований лежат в трудах отечественного зоолога А.О. Ковалевского [47], который выполнил гистофизиологические исследования на беспозвоночных животных с изучением выведения красок индиго-кармина и аммиачного кармина. В 20-е гг. сравнительно-физиологические исследования функции почек у позвоночных были начаты в лаборатории Л.А. Орбели; Раевой было изучено кровообращение почек и его регуляция у амфибий, реакция почек млекопитающих на введение гормонов нейрогипофиза [11], исследовалось выведение солевой нагрузки у амфибий и млекопитающих. По мысли Л.А. Орбели, для понимания путей эволюции функций необходимо изучать не только состояние функции у животных разного уровня исторического развития, но и в онтогенезе. Под руководством Л.А. Орбели Б.Д. Кравчинский выполнил исследования формирования функций почки в постнатальном онтогенезе у собак, кошек и кроликов, велась и клинические наблюдения созревания функции почки у детей. В конце 40-х гг. А.Г. Гинецинский приступил к разработке проблем онтогенеза функций почки сначала в Ленинградском педиатрическом медицинском институте, а с 1951 г. – в Новосибирском государственном медицинском институте. Работы по онтогенезу функций почек во второй половине XX в. развивались в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова АН СССР совместно с Ленинградским педиатрическим медицинским институтом, Новосибирском государственном педагогическом институте, в Москве под руководством Ю.Е. Вельтищева и М.С. Игнатовой. На кафедре факультетской педиатрии, руководимой профессором А.В. Папаяном, при участии Л.П. Першеиной, Е.А. Жуковской, Л.Н. Кошелевой были исследованы этапы формирования осмо- и ионорегулирующей функции почки, «созревания» механизмов действия диуретиков [48]. Работы по исследованию экологической физиологии водно-солевого

обмена у человека и животных интенсивно развивались Р.И. Айзманом, К.А. Зуфаровым, А.Х. Бабоевой, Ф.Ф. Султановым в Институте физиологии и патологии аридной зоны АН ТССР, Институте физиологии АН УзССР, Таджикском государственном университете. Активно проводились исследования по физиологической генетике в Институте цитологии и генетики СО АН СССР под руководством Л.Н. Ивановой.

Клиническая физиология почки

Вопросы, касающиеся клинической физиологии почки и нефрологии, всегда были в сфере интересов физиологов нашей страны. И.П. Павлов по предложению С.П. Боткина организовал физиологическую лабораторию в его клинике. В годы советской власти совместная работа физиологов и клиницистов касалась детального разбора трудных диагнозов, решения сложных проблем патогенеза и патологической физиологии почки, выяснения физиологических механизмов развития различных заболеваний почки. Можно упомянуть работы С.С. Зимницкого в Казани, проблемы функционального состояния оставшейся почки после односторонней нефрэктомии изучали в лаборатории Л.А. Орбели М.Д. Шторх, Э.А. Асратян. Клиника диктует необходимость разработки новых методов изучения функции почек, диагностики их состояния. Почки являются эффекторным органом нескольких гомеостатических систем. Уже в 20-е гг. XX в. при исследовании работы почки стали широко использовать нагрузочные пробы, например введение водной нагрузки, водной депривации. В первой четверти XX в. были апробированы в клинике различные варианты таких проб. Профессор 1-го государственного Московского университета М.И. Вихерт писал о необходимости функциональных проб, которые позволяли бы врачу глубже проникнуть в физиологический механизм деятельности почек. От функциональных проб требуется, чтобы они определяли ранние стадии заболеваний почек, давали понятие о действительной работе почек и могли бы определить резервную силу почек. С.С. Зимницкий, выступая 15 декабря 1921 г. в Обществе врачей при Казанском университете, подчеркивал, что в клинике он стремится изучить больной орган не в состоянии покоя, а в его живой работе, в его функциях. В клинике С.С. Зимницкого испытывали нагрузочные пробы с применением воды, соли, мочевины или в их комбинации; он считал, что пробы необходимы, чтобы заглянуть глубже в сущность работы клеток почечного аппарата.

Нагрузочные пробы давали возможность оценить резервные возможности почек. Понятие о «клиренсе» (очищении), истинное значение принципа очищения для физиологии почки было раскрыто

Г. Смитом [16]). Е.М. Тареев и Н.А. Ратнер показали, что хорошие результаты дает определение клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину. Использование креатининового метода для анализа изменений состояния почки при водной нагрузке дало возможность дифференцировать механизмы нарушения диуреза и тем самым значительно повысило практическое значение этого метода. Эти подходы получили развитие и стали широко применяться в клиниках страны, особенно в 60-е и 70-е гг. в работах М.Я. Ратнер, С.И. Рябова, Б.И. Шулутко, И.Е. Тареевой [49]. Развитие клинической физиологии нашло выражение в проведении совместных исследований, участии клиницистов в конференциях и школах по физиологии почки.

Совместные исследования физиологов и клиницистов принесли успех в применении физиологических подходов для решения клинических проблем. Так, по мере развития хронической почечной недостаточности все труднее становится лечить отеки, менее эффективны становятся диуретики, даже такой мощный, как фуросемид. Важно понять причину развивающейся ареактивности почек к фуросемиду. Физиологические исследования дали ответ на вопрос о причине снижения эффективности фуросемида: в меньшей доставке диуретика к месту его действия на Na, K, 2Cl -котранспортеры в плазматической мембране клеток толстого восходящего отдела петли Генле или в снижении чувствительности Na, K, 2Cl -котранспортеров к фуросемиду. Фуросемид действует на реабсорбцию ионов со стороны просвета канальца, он должен попасть в первичную мочу, после чего изнутри канальца влить на котранспортеры. Нам в клинко-физиологических исследованиях удалось рассчитать количество ионов Na^+ , неабсорбированных в нефроне, на каждую молекулу фуросемида, достигшего этого транспортера в канальце почки у пациента. Оказалось, что меньше фуросемида поступает в каждом канальце к котранспортеру; удалось не только понять причину, но и наметить способ лечения, что резко повысило эффективность лечения.

Другой пример касается лечения ночного энуреза у детей. Болезнь, распространенная в ряде стран Европы и Азии, его частота достигает 28% детей в возрасте от четырех лет до подросткового периода. Заболевание неблагоприятно отражается на разных сторонах жизни ребенка. Считалось по одной из гипотез, что причина заключается в невротическом состоянии ребенка, по другой – в нарушении циркадного ритма секреции вазопрессина, патологии нервной системы. Первые исследования функции почек во время эксцесса непроизвольного мочеиспускания дали неожиданный результат – во время резкого увеличения диуреза ночью у части детей снижается, а у других детей не только не

снижается, а возрастает реабсорбция осмотически свободной воды в почке. На фоне сохраненной, стабильной скорости клубочковой фильтрации трудно представить, как может происходить увеличение реабсорбции, которое бы одновременно сопровождалось повышением диуреза. Физиологическая разгадка парадокса была найдена. Она заключалась в том, что при одной из форм ночного энуреза не снижается секреция вазопрессина, а при других формах – растет образование аутокидов в мозговом веществе почки. В одном случае рост диуреза ночью у ребенка обусловлен снижением реабсорбции осмотически свободной воды, а во втором – снижением реабсорбции солей натрия, развитием диуреза по типу салуреза. Понимание патогенеза ночного энуреза благодаря клинко-физиологическим исследованиям позволило резко повысить эффективность лечения, и были достигнуты лучшие в мировой практике результаты [31].

Исследования в области физиологии почки обычно рассматриваются в тесной связи с изучением водно-солевого обмена, учитывая их ключевое значение в водно-солевом гомеостазе. Рассмотрим еще один пример клинко-физиологического исследования, связанный с успешным лечением больных с инсультом. Это очень тяжелая группа пациентов, они часто поступают в машинах скорой помощи в крайне тяжелом состоянии. Обследование показало, что в первые же дни в клинике у них наблюдается увеличение осмоляльности крови, но клиницисты, боясь отека мозга, продолжают вводить гиперосмоляльные растворы. Больные с инсультом часто находятся в состоянии комы, чувство жажды у них приглушено, они не пьют. Из-за потери воды у них растет осмоляльность крови, достигая критических значений. В итоге часть из них погибает в условиях гиперосмоляльной комы. Б.С. Виленский, Ю.В. Наточин и соавторы предложили новый, физиологический, способ лечения – проводить инфузию 5%-ным раствором глюкозы, чтобы снизить осмоляльность крови до достижения верхнего предела нормальной осмоляльности сыворотки крови. Тогда снизится возможность развития отека мозга и исчезнет вероятность возникновения гиперосмоляльной комы. Лечение этим способом больных с наиболее тяжелыми формами инсультов позволило почти вдвое снизить летальность, уменьшить число осложнений, снизить койко-день пребывания пациента в стационаре.

Физиология диуретиков

Проблема механизма физиологического действия мочегонных средств имеет важное значение в физиологии, так как дает новые подходы для выяснения молекулярных способов реабсорбции ионов в канальцах почки, а также имеет большое

значение в связи с широким применением этих веществ в клинике. В научных собраниях по физиологии почки принимали активное участие фармакологи профессора Е.Б. Берхин (Барнаул) и А.А. Лебедев (Куйбышев – ныне Самара). Понимание природы транспорта веществ в мембранах клеток канальцев неразрывно связано с изучением механизма действия веществ, влияющих на мембранный транспорт органических и неорганических веществ. В нашей стране была разработана новая международная классификации диуретиков в зависимости от локализации их действия. На кафедре, руководимой Е.Б. Берхиным, были охарактеризованы физиологические эффекты фармакологических средств; на кафедре, возглавляемой А.А. Лебедевым, было изучено влияние лекарственных средств на транс- и парацеллюлярный транспорт веществ. Синтезированы и изучены новые пептиды, в десятке тысяч раз превышающие по натрийуретическому эффекту влияние фуросемида [50]. Эти нонапептиды обладают уникальным эффектом – они усиливают выделение ионов натрия, подобно фуросемиду, но одновременно повышают реабсорбцию осмотически свободной воды, что позволяет сохранять нормальные значения осмоляльности крови.

Космическая физиология и медицина

В 30-е гг. под руководством Л.А. Орбели были проведены исследования, относящиеся к авиационной медицине, и изучено влияние гипоксемии на функцию почек. В начале 60-х гг. после полета Ю.А. Гагарина стала очевидна необходимость решения серьезных прикладных проблем, возникающих при полете человека в космос и касающихся водно-солевого обмена и функции почек. Осенью 1963 г. академик О.Г. Газенко посетил Институт эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР и пригласил Ю.В. Наточина участвовать в разработке программы изучения влияния факторов космического полета на состояние водно-солевого обмена у человека в условиях космического полета. Работа началась совместно в/ч 64688, вначале в ней участвовали И.С. Балаховский, Г.И. Козыревская и сотрудники Института эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР. Эксперименты были поставлены на собаках, их оперировали в Ленинграде, а исследование влияния факторов полета проводили в Москве. В 1964 г. была начата реализация программы исследований с использованием нагрузочных проб для изучения влияния факторов космического полета на состояние водно-солевого обмена и функции почек у космонавтов. Впервые по этой программе были обследованы космонавты В.М. Комаров, Б.Б. Егоров и К.П. Феоктистов [51]. Идея работы заключалась в том, чтобы в пред- и послеполетном обследованиях по реакции почек



Академик РАН Анатолий Иванович Григорьев

оценить не только их функцию, но и состояние водно-солевого гомеостаза. Это касалось осморегулирующей системы, ее реакции на смену гравитации, эффективность осморегулирующего рефлекса, реакции на секрецию вазопрессина. Проведенные исследования позволили впервые выявить суть изменений системы регуляции в организме космонавтов в полетах и наметить принципы построения системы профилактики нарушений, работа стала первой публикацией в этой области гравитационной физиологии водно-солевого обмена.

В 60-е гг. был создан Институт медико-биологических проблем (ИМБП) МЗ СССР, а в конце 60-х гг. его директором стал О.Г. Газенко. Была создана Лаборатория физиологии водно-солевого обмена, в которую вошли А.И. Григорьев, Г.И. Козыревская, многие годы лаборатория работала в тесном контакте с Институтом эволюционной физиологии и биохимии АН СССР. В обширной программе исследований были разработаны методы нагрузочных проб, обеспечивающих изучение систем осморегуляции и регуляции баланса отдельных ионов, состояния систем регуляции при действии факторов полета и в реальных космических полетах разной продолжительности [52]. Эти работы были выполнены при участии А.И. Григорьева, Б.Р. Дороховой, Б.В. Морукова, О.И. Орлова и ряда сотрудников ИМБП МЗ СССР. Была реализована

и большая программа изучения влияния факторов полета в космос на животных с использованием биоспутников, которой руководили О.Г. Газенко, Е.А. Ильин, Л.В. Серова.

Работа по изучению физиологии водно-солевого обмена и функции почек в условиях космического полета шла при широком международном сотрудничестве. В начале 70-х гг была создана советско-американская рабочая группа по космической биологии и медицине во главе с академиком О.Г. Газенко. Стало возможным выполнение совместных работ с исследователями из США, согласование методических подходов. Затем родилась мысль собрать данные обследования космонавтов и астронавтов, обобщить их, издана совместная монография [53].

Организация исследований по физиологии почки

В 1965 г. академик В.Н. Черниговский, будучи академиком-секретарем Отделения физиологии АН СССР, создал в возглавляемом им Объединенном научном совете «Физиология человека и животных» АН СССР Проблемную комиссию по физиологии почек и водно-солевого обмена. Он предложил Ю.В. Наточину организовать и возглавить ее. Проблемная комиссия была создана в 1965 г., в ее составе были объединены специалисты страны в этой области физиологических наук, налажены творческие контакты с клиницистами-нефрологами, обеспечено взаимодействие в развитии исследований по физиологии, морфологии, патофизиологии, патологии и фармакологии почек. Ю.В. Наточин возглавлял эту Проблемную комиссию по 1993 г. За это время были проведены 10 Всесоюзных конференций по физиологии почки и водно-солевого обмена, шесть школ по этой проблеме, несколько симпозиумов и совещаний. В 1993 г. Проблемную комиссию возглавила академик Л.Н. Иванова, а Ю.В. Наточин по решению бюро Отделения физиологии РАН был назначен председателем Научного совета РАН по физиологическим наукам.

В 1960 г. А.Г. Гинецинский организовал Совещание по физиологии почки, оно проходило в Ленинграде в Институте эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР. В 1962 г. А.Г. Гинецинский ушел из жизни. Следующая встреча физиологов по этим проблемам состоялась на Симпозиуме в Ереване во время X съезда Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова. После организации в 1965 г. Проблемной комиссии по физиологии почки и водно-солевого обмена объединения исследователей имело значение проведение всесоюзной конференции. Она была организована Проблемной комиссией и состоялась с 9 по 14 сентября 1966 г. в г. Новосибирске. По

моему предложению она была названа «Вторая научная конференция по водно-солевому обмену и функции почек» и была посвящена памяти А.Г. Гинецинского. Мне казалось принципиально важным назвать ее второй, считая, что Совецание было первой, чтобы осталось в истории имя моего учителя, так много сделавшего для становления исследований по физиологии водно-солевого обмена в нашей стране. Последующие конференции проходили в Орджоникидзе (Владикавказ, 1971 г.), Черновцах (1974), Ленинграде (1978), Новосибирске (1981), Чернигове (1985), Харькове (1989) и др. На них собирались сотни исследователей нашей страны. Большое значение имела и организация школ по физиологии почки. На каждую из них собиралось более 300 участников, длительность их составляла 10 дней. Ежедневно на школе проходили по две лекции, симпозиум и дискуссия. Школы были проведены в Трускавце и Моршине, Ленинграде, Иваново и др. В работе школ участвовали физиологи и нефрологи страны: Е.М. Тареев, Л.Н. Иванова, Б.Е. Есипенко, М.Я. Ратнер, Е.Б. Берхин, Я.Д. Финкинштейн, А.К. Мерзон, С.И. Рябов, Б.И. Шулуток, И.Е. Тареева, Б.А. Пахмурный и многие другие.

С начала 70-х гг. наша страна была вовлечена в организацию работ по физиологии почки в структурах Международного союза физиологических наук и европейского сообщества. Ю.В. Наточин был избран в состав Renal Commission IUPS, в 1974 г. он был приглашен и участвовал в работе 1-го Европейского коллоквиума по физиологии почек под Парижем. В этих собраниях участвовали Ф. Морель, К. Ульрих, К. Турау, Е. Фремтер, Х. Валтин; они приезжали в нашу страну для обсуждения проблем физиологии почек, проведения школ. Одной из важных инициатив Комиссии по физиологии

почки Международного союза физиологических наук, которую возглавлял Х. Валтин (США), в которой участвовал Ю.В. Наточин, стало создание первой международной классификации структур почки. В 1988 г. она была опубликована в ведущих международных журналах и по разрешению Комиссии по физиологии почки и в Физиологическом журнале СССР им. И.М. Сеченова. Ю.В. Наточин был включен в состав редколлегий крупнейших международных журналов по физиологии почек Kidney International, Renal Failure и др. Академик В.Н. Черниговский организовал издание многотомного «Руководства по физиологии» (издательство «Наука»). Тома по физиологии почки и водно-солевого обмена вышли в свет в 1972 и 1993 г.

Таким образом, в нашей стране были достигнуты значительные успехи в разработке ряда направлений физиологии почки и водно-солевого обмена. Произошло формирование новых кафедр и лабораторий в этой области науки, опубликованы монографии и руководства по физиологии почки, состоялись всесоюзные (российские) конференции по этой проблеме, школы, симпозиумы. Одной из главных тенденций развития отечественной физиологии почки стало использование достижений биохимии, биофизики, морфологии, молекулярной биологии и генетики для понимания молекулярных механизмов работы почки, ее регуляции в целостном организме. В итоге удалось создать предпосылки тесной связи фундаментальных физиологических исследований и клинической нефрологии.

Благодарность

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-04-01027) и госзадания на 2013–2017 гг. (№ г.р. 01201351572).

ЛИТЕРАТУРА

- Ю.В. Наточин**
Становление физиологии в России: XVIII век // Историко-биологические исследования. 2016. Т. 8. №2. С. 9–24.
- A.R. Cushny**
The secretion of the urine. London: Longmans, Green, 1917.
- И.П. Павлов**
Физиология в опытах. Москва: 1952. – 179 с.
- И.П. Павлов**
К методу собирания мочи // Павлов И.П. Полное собрание трудов. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1949. Т. 5. С. 61–63.
- И.С. Цитович**
Хронические фистулы мочеточников как метод изучения физиологии, патологии и фармакологии почек // Тр. 2-го Всесоюз. съезда физиол. Ленинград, 1926. С. 95–96.
- Л.А. Орбели**
Раздельное выведение натуральных отверстий мочеточников как метод изучения функции почек // Изв. науч. ин-та им. П.Ф. Лесгафта, 1924. Т. 8. С. 375–380.
- Л.А. Орбели**
Физиология почек // Орбели Л.А. Избранные труды. Москва, Ленинград: Изд. АН СССР, 1966. Т. 4. С. 85–106.
- К.М. Быков, И.А. Алексеев-Беркман**
Образование условных рефлексов на мочеотделение // Тр. II Всесоюз. съезда физиологов. Ленинград: Главнаука, 1926. С. 134.
- В.Л. Балакишина**
О механизме условно-рефлекторной деятельности // Тр. Физиол. ин-та ЛГУ. 1936. №17. С. 61–108.
- А.А. Михельсон**
Сравнительное изучение функций нормальных

- и денервированных почек // Изв. Науч. ин-та им. П.Ф. Лесгафта, 1934. Т. 17-18. С. 183-220.
11. **А.А. Данилов**
К вопросу о влиянии *Nurorhysis cerebri* на водно-солевой обмен. Сообщ. III. Влияние инъекций экстрактов из задней доли гипофиза на работу почек // Изв. науч. ин-та им. П.Ф. Лесгафта, 1934. Т. 17-18. С. 113-182.
 12. **А.Г. Гинецинский, Л.Г. Лейбсон**
О нервной регуляции почечной деятельности. Сообщ. III. К вопросу о механизме рефлекторной анурии // Рус. физиол. журн., 1929. Т. 12. С. 159-171.
 13. **А.Г. Гинецинский, В.Ф. Васильева, М.Г. Закс, М.М. Соколова**
О значении эфферентных нервов для деятельности почек // Проблемы эволюции физиологических функций. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1958. С. 17-37.
 14. **А.А. Лебедев**
Аутотрансплантация почки. Ленинград: Наука, 1971. – 123 с.
 15. **Л.А. Орбели**
О нервном и гуморальном механизмах регуляции функций // Социальная реконструкция и наука. 1934. Вып. 8. С. 23-32.
 16. **H.W. Smith**
The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. New York: Oxford Univ. Press, 1951. – 1049 pp.
 17. **Б.Д. Кравчинский**
Современные основы физиологии почек. Ленинград: Медгиз, 1958. – 364 с.
 18. **Ю.В. Наточин**
Ионорегулирующая функция почки. Ленинград: Наука, 1976. – 268 с.
 19. **Е.Б. Берхин**
Секреция органических веществ в почке. Ленинград: Наука, 1979. – 157с.
 20. **В.М. Бреслер, А.А. Никифоров**
Транспорт органических кислот через плазматические мембраны. Ленинград: Наука, 1981. – 203 с.
 21. **Б.Д. Кравчинский**
Физиология водно-солевого обмена жидкостей тела. Ленинград: Гос. изд. мед. лит. 1963. – 312 с.
 22. **Е.В. Verney**
The antidiuretic hormone and the factors which determine its release // Proc. Roy. Soc. 1947. Vol. 135. Pp. 25-105.
 23. **А.Г. Гинецинский**
Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. Москва; Ленинград: Изд-во АН СССР, 1963. – 427 с.
 24. **Л.К. Великанова**
Осморецепторы. Новосибирск: Наука, 1985. – 88 с.
 25. **Я.Д. Финкинштейн**
Осморегулирующая система организма высших животных. Новосибирск: Наука. 1983. – 126 с.
 26. **Р.И. Айзман**
Регуляция гомеостаза калия: возрастные особенности // Нефрология и диализ, 2001. Т. 3. №3. С. 318-325.
 27. **О.А. Goncharevskaya, E.I. Shakhmatova, Y.V. Natochin**
Modulation of the effect of arginine-vasopressin on water and ion transport in the newt early distal tubule and frog urinary bladder by V1-antagonists // Pflügers Arch., 1995. Vol. 430. Iss. 6. Pp. 1004-1011.
 28. **A.G. Ginetzinsky**
Role of hyaluronidase in the reabsorption of water in renal tubules (The mechanism of action of antidiuretic hormone) // Nature, 1958. Vol. 182. Pp. 1218-1219.
 29. **L.N. Ivanova, A.V. Babina, G.S. Baturina, L.E. Katkova**
Effect of vasopressin on the expression of genes for key enzymes of hyaluronan turnover in Wistar Albino Glaxo and Brattleboro rat kidneys. Exp. Physiol. 2013. Vol. 98. Iss. 11. Pp. 1608-1619.
 30. **Yu.V. Natochin, R.G. Parnova, E.I. Shakhmatova, Y.Y. Komissarchik, M.S. Brudnaya, E.S. Snigirevskaya**
AVP-independent high osmotic water permeability of frog urinary bladder and autacoids // Pflügers Arch., 1996. Vol. 433. Pp. 136-145.
 31. **Y.V. Natochin, A.A. Kuznetsova**
Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac // Pediatr. Nephrol., 2000. Vol. 14. Pp. 42-47.
 32. **A.V. Kutina, D.V. Golosova, A.S. Marina, E.I. Shakhmatova, Y.V. Natochin**
Role of Vasopressin in the Regulation of Renal Sodium Excretion: Interaction with Glucagon-Like Peptide-1 // J. Neuroendocrinology, 2016. Vol. 28. Iss. 4. DOI: 10.1111/jne.12367.
 33. **В.Н. Черниговский, С.Ю. Шехтер, А.Я. Ярошевский**
Регуляция эритропоэза. Ленинград: Наука, 1967. – 102 с.
 34. **М.Я. Ратнер, В.В. Серов, Н.А. Томилина**
Ренальные дисфункции. Москва: Медицина, 1977. – 296 с.
 35. **С.И. Рябов, А.Д. Кожевников**
Почки и обмен веществ. Ленинград: Наука, 1980. – 168 с.
 36. **М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев.**
Детская нефрология. Ленинград: Медицина, 1989. – 456 с.
 37. **Ю.В. Наточин**
Клиническая физиология: роль в разработке фундаментальных проблем регуляции функций почек у человек // Физиология человека, 2005. Т. 31. №5. С. 80-87.
 38. **О.А. Гончаревская, Ю.В. Наточин**
Температурная зависимость скорости реабсорбции в проксимальном канальце почки речной миноги // Физиол. журн. СССР, 1977. Т. 63, №8. С. 1195-1198.
 39. **Л.А. Орбели**
Основные задачи и методы эволюционной физиологии / Орбели Л.А. Избранные труды. Москва, Ленинград: Наука, 1961. Т. 1. С. 59-68.
 40. **Yu.V. Natochin**
Evolutionary aspects of renal function // Kidney International, 1996. Vol. 49. Pp. 1539-1542.

41. **А.Г. Гинецинский**
Об эволюции функций и функциональной эволюции. Москва; Ленинград: Изд АН СССР, 1961. – 24 с.
42. **Ю.В. Наточин**
Проблемы эволюционной физиологии водно-солевого обмена. Ленинград: Наука, 1984. – 38 с.
43. **Yu.V. Natochin, T.V. Chernigovskaya**
Evolutionary Physiology: History, Principles. // Comp. Biochem. Physiol., 1997. Vol. 118A. Pp. 63-79.
44. **Ю.В. Наточин**
Возникновение мембран // Проблемы происхождения жизни. Москва: ПИН РАН, 2009. С. 215-228.
45. **Е.М. Galimov, Yu.V. Natochin, B.N. Ryzhenko, E.V. Cherkasova**
Chemical composition of the primary aqueous phase of the earth and of life // Geochemistry international, 2012. Vol. 50. Iss. 13. Pp. 1048-1068.
46. **М.В. Dubina, S.Y. Vyazmin, V.M. Boitsov, E.N. Nikolaev, I.A. Popov, A.S. Kononikhin, I.E. Eliseev, Y.V. Natochin**
Potassium ions are more effective than sodium in salt induced peptide formation // Orig. Life Evol. Biosph., 2013. Vol. 43. Iss. 2. Pp. 109-117.
47. **А.О. Ковалевский**
К познанию экскреторных органов // Ковалевский А.О. Избранные работы. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1951. С. 433-467.
48. **А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова**
Клиническая нефрология детского возраста. Санкт-Петербург: Сотис, 1997. – 719 с.
49. Основы нефрологии. В 2-х тт. Т. 1 / под. ред. Е.М. Тареева. Москва: Медицина, 1972. – 552 с.
50. **Т.А. Karavashkina, A.V. Kutina, E.I. Shakhmatova, Yu.V. Natochin**
Mechanism of 1-deamino-arginine vasotocin induced natriuresis in rats // General Comp. Endocrinol., 2011. Vol. 170, Iss. 3. Pp. 460-467. DOI: 10.1016/j.ygcen.2010.10.020.
51. **Ю.В. Наточин, М.М. Соколова, В.Ф. Васильева, И.С. Балаховский**
Исследование функции почек у экипажа космического корабля «Восход» // Косм. исслед., 1965. Т. 3, вып. 6. С. 937-939.
52. **А.И. Григорьев, Г.С. Арзамасов, Б.Р. Дорохова, Г.И. Козыревская, Б.В. Моруков, Ю.В. Наточин, В.Б. Носков, В.П. Хмельков**
Методические рекомендации по использованию водной и водно-солевых нагрузочных проб при оценке функционального состояния почек человека. Москва: Изд. ИМБП МЗ СССР, 1979. С. 3-31.
53. **C.S. Leach Huntoon, A.I. Grigoriev, Yu.V. Natochin**
Fluid and Electrolyte Regulation in Spaceflight. San Diego: Amer. Astronaut. Soc. Publ., 1998. – 219 pp.

Эволюционная физиология

The Evolutionary Physiology

Н.П. Веселкин

Необходимость исторического подхода при изучении физиологических функций была очевидна для многих исследователей в XIX в. Хотя еще двумя столетиями раньше Гарвей в своей книге «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» положил в основу своих заключений данные по сравнительной физиологии и эмбриофизиологии. Х.С. Коштоянц [1] вполне обоснованно именно Гарвея считает «создателем экспериментального сравнительно-физиологического и эмбриофизиологического направления».

Можно было бы перечислить целый ряд имен выдающихся российских и зарубежных ученых XIX и XX вв., внесших значительный вклад в сравнительную физиологию. Но перед нами стоит задача напомнить о наших исследователях, которые именно за последние 100 лет внесли наиболее яркий вклад в области сравнительной и эволюционной физиологии.

Что же такое эволюционная физиология? Если коротко, это наука, задача которой – изучение закономерностей формирования функций живых организмов в течение фило- и онтогенеза. Поэтому многочисленные и вполне успешные исследования строения и функций организма и его частей, выполненные на разных представителях животного мира, – это еще не эволюционная физиология, если при этом не ставится соответствующая задача – понять закономерности развития или специфики той или иной функции.

А.Н. Северцов (1866–1937) и его ученик и последователь И.И. Шмальгаузен (1888–1963) были скорее морфологами и внесли огромный вклад в развитие сравнительной морфологии, но их морфологические исследования и выводы носили настолько функциональный характер, что говоря об эволюции функций нельзя не коснуться их опытов и теорий. Исследования Северцовым принципов смены функций и филогенетической редукции органов, корреляции формы и функции стали развитием идей А. Дорна. Благодаря работам А.Н. Северцова в области изучения морфологических закономерностей эволюции широкое распространение получило

понятие «ароморфоз» (прогрессивное эволюционное изменение строения, приводящее к общему повышению уровня организации организмов). Наряду с ароморфозами А.Н. Северцов предлагал различать *идеоадаптации* (малозначимые эволюционные изменения, связанные с мелкими приспособлениями к конкретным условиям окружающей среды) и общую дегенерацию (регрессивные изменения, *катаморфоз*) [2].

Продолжая идеи Северцова, И.И. Шмальгаузен в своих работах по эволюционной морфологии к главным направлениям эволюционного процесса добавил понятия *алломорфоз*, *теломорфоз*, *гиперморфоз* и *гипоморфоз*. Шмальгаузен обосновал положение о том, что повышение стабильности организма происходит в результате перестройки наследственной базы под действием стабилизирующего отбора. При этом он рассматривал механизмы перестройки регуляторных механизмов морфогенеза и внутриорганизменных корреляций [3].

В своей книге «Единство эволюционной теории в разделенном мире XX века» Э.А. Колчинский (стр. 31) приводит цитату из предисловия Добжанского к английскому изданию труда И.И. Шмальгаузена «Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора», изданного в США в 1949 г.: «Сейчас вклад в теорию эволюции идет из различных биологических дисциплин. Генетика, систематика, сравнительная морфология и эмбриология, палеонтология внесли важный вклад в теорию эволюции... Книга И.И. Шмальгаузена представляет синтетическую трактовку эволюции, опираясь на широкую основу сравнительной эмбриологии, сравнительной морфологии и механики развития. Она – важное звено в современном взгляде на эволюцию» [4]. Можно также вспомнить и К.А. Тимирязева, который в своем труде «Исторический метод в биологии», содержащем детальный анализ эволюционных идей и опубликованном уже после его смерти, указывал на значение как морфологического, так и физиологического подхода [5].

Но дальше речь пойдет о российских ученых, сформировавших оригинальное направление

физиологической науки – эволюционную физиологию, и успешно развивавших это направление. Подчеркиваю, именно физиологической науки, но не раздела биологической теории эволюции. И начать надо с двух великих физиологов – Л.А. Орбели и Х.С. Коштоянца.

После окончания гимназии в Тбилиси в 1889 г. Л.А. Орбели отправился в Санкт-Петербург и поступил в Военно-медицинскую академию (ВМА), которую окончил в 1905 г. Военно-медицинская академия в те годы была блестящим медицинским учреждением, и преподавание в ней было поставлено на самом высоком мировом уровне. В эти годы Леон Абгарович увлекался и биологией, и гистологией, но первое место среди его увлечений все-таки заняла физиология. Леон Абгарович посещал лекции Павлова и участвовал под его руководством в экспериментах в физиологической лаборатории. Студенческая работа Орбели «Сравнение работы пепсиновых желез до и после перерезки блуждающих нервов» получила золотую медаль на конференции Военно-медицинской академии.

Однако, окончив Военно-медицинскую академию в 1905 г., Л.А. Орбели не был оставлен в Академии, а оказался ординатором терапевтического отделения Николаевского морского госпиталя в Кронштадте. Правда, вскоре он был переведен в Петербург, в Морской госпиталь, и смог совмещать работу там с занятиями физиологией под руководством И.П. Павлова в Институте экспериментальной медицины. В 1908 г. он оставил военную службу и уже полностью перешел в Институт, где многие годы работал под руководством И.П. Павлова. Следует отметить, что глубина и широта знаний и взглядов Л.А. Орбели в самых разных областях физиологии уже в эти годы была исключительной. И еще больше этому способствовала его командировка в ведущие физиологические лаборатории Европы, куда он был отправлен после защиты в 1908 г. докторской диссертации. В Кембридже он работал в лаборатории Лэнгли с Баркрофтом, познакомился с К. Лукасом, чьи идеи о соотношении фило- и онтогенеза высоко ценил, а также с А.В. Хиллом, в Германии занимался физиологией зрения с Диттлером и физиологией гладких мышц у Брюкке, во Франции успел поработать с Ляпиком, в Дании – у Крога, побывал на Неаполетанской биологической станции.

В своем предисловии к первому тому издания избранных трудов Л.А. Орбели Х.С. Коштоянц писал: «Творческое участие молодого Л.А. Орбели в разработке самых разнообразных, иногда очень далеких друг от друга по тематике и методам вопросов физиологии (газы крови, электрофизиология гладкой мускулатуры, физиология вегетативной нервной системы, органов чувств, пищеварительного



Л.А. Орбели, гимназист

тракта, физиология головного мозга и условные рефлексы) стало тем фундаментом, утвердившись на котором, Л.А. Орбели мог стать настоящим учителем блестящей плеяды своих учеников, ставших выдающимися деятелями советской теоретической и прикладной физиологии в самых разнообразных отраслях физиологии, биохимии и биофизики, в самых ответственных пунктах практической физиологии и медицины» [6].

Если коротко проследить научную биографию Л.А. Орбели после возвращения из заграничной командировки, то она выглядит следующим образом. Л.А. Орбели – доктор медицины (1908). В этом же году он покидает военную службу и продолжает работать под руководством И.П. Павлова в Физиологическом отделе Института экспериментальной медицины. Одновременно он работает у И.П. Павлова на кафедре физиологии Военно-медицинской академии. С 1913 по 1918 г. Орбели – член Биологической лаборатории на Высших курсах Лесгафта, позже ставшей Петроградским научным институтом Имени П.Ф. Лесгафта. До 1925 г. заведует кафедрой физиологии в Институте физического образования им. П.Ф. Лесгафта. В 1920 г. Л.А. Орбели избирается профессором кафедры физиологии 1-го Петроградского медицинского института, при этом продолжает преподавать в Военно-медицинской академии. В эти годы Л.А. Орбели и студент медицинского института А.Г. Гинецинский обнаружили, что раздражение симпатического нерва снимает утомление тетанизируемой мышцы. Этот эффект получил мировую известность как «феномен Орбели–Гинецинского». В 1930 г. Орбели полностью переходит



А.Г. Гинецинский

в Военно-медицинскую академию в качестве заведующего кафедры физиологии. В 1934 г. – он доктор медицинских и биологических наук. После 1936 г. он становится директором Физиологического института АН СССР и физиологического отдела Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ) с биостанцией в Колтушах. Вскоре на базе биостанции ВИЭМ организуется Институт эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. Л.А. Орбели становится его директором, а руководителем ВИЭМ назначается П.С. Купалов. В 1943 г. Орбели становится начальником ВМА им. С.М. Кирова, получает звание генерал-полковника медицинской службы и остается на этом посту до 1950 г. К этому времени он уже достиг огромной популярности и высокого положения: он заслуженный деятель науки РСФСР (1934), действительный член Академии Наук (1935) и Академии медицинских наук (1944), академик-секретарь отделения биологических наук Академии наук СССР, вице-президент АН СССР (1942–1946), действительный член Академии наук Армянской ССР (1944), редактор ряда журналов, награжден многочисленными орденами, лауреат премии им. Павлова АН СССР (1937), Государственной премии I степени (1941), золотой медали им. Мечникова АН СССР (1946), герой социалистического труда (1945).

Однако в 1948 г. состоялась сессия Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук, а в 1950 г. – Объединенная сессия Академии наук и Академии медицинских наук СССР. Среди многих других Л.А. Орбели был подвергнут несправедливой критике и лишен всех постов. Лишь маленькая

лаборатория и группа сотрудников были ему оставлены в стенах Научного института им. П.Ф. Лесгафта. В 1956 г. на базе Лаборатории эволюционной физиологии этого института был создан Институт эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР (сейчас Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН), а Л.А. Орбели стал его директором и оставался им до самой смерти. Скончался Леон Абгарович Орбели 9 декабря 1958 г. в Ленинграде и похоронен на Богословском кладбище.

Вот краткое резюме направлений научной деятельности Орбели, когда Леон Абгарович действительно работал, руководил исследованиями, а в большинстве случаев и определял целые направления развития этой области:

- Физиология вегетативной нервной системы
- Физиология центральной нервной системы
- Физиология органов чувств
- Физиология почки и водно-солевой обмен
- Физиология дыхания и крови
- Физиология высшей нервной деятельности. Онтогенез
- Авиационная медицина
- Военная медицина и физиология высоких давлений
- Генетика
- Эволюционная физиология

Говоря об эволюционной физиологии надо подчеркнуть, что Леону Абгаровичу Орбели удалось наиболее полно развить основные положения этой науки, создать научную школу и, наконец, несмотря на все препятствия, основать научный Институт эволюционной физиологии. Пятитомное издание Избранных трудов Леона Абгаровича было издано уже в шестидесятые годы. Первый том его Избранных трудов целиком посвящен проблемам эволюционной физиологии [7].

Хачатур Седракович (Сергеевич) Коштыянц принадлежит уже к следующему поколению российских физиологов. Он родился в 1900 г. в Александрополе (Ленинкан, теперь Гюмри) Эриванской губернии. Закончив гимназию в Пятигорске, он учился в университете Ростова-на-Дону и в Пятигорском отделении народного университета, в медицинском отделении Кубанского университета и в Московском университете, с 1926 по 1929 г. – в аспирантуре Биологического института им. К.А. Тимирязева и на кафедре физиологии Московского университета. Многие годы он проработал в этих учреждениях, а также в Институте эволюционной морфологии (Институте морфологии животных) имени А.Н. Северцова. С 1946 по 1953 г. – директор Института истории естествознания АН СССР.

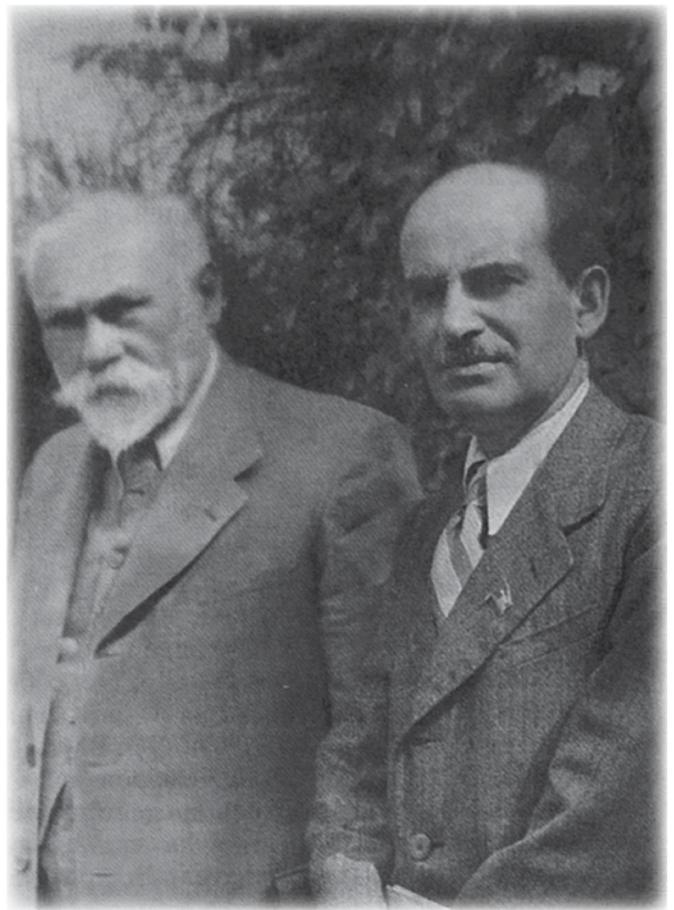
В 1932 г. Х.С. Коштыянц опубликовал работу «Физиология и теория развития» [8], в которой

рассматривал задачи эволюционной физиологии. Л.А. Орбели высоко оценил эту работу в опубликованной им в 1933 г. статье «Об эволюционном принципе в физиологии» [9]; в ней им самим были детально рассмотрены и сформулированы основные задачи и методы эволюционной физиологии. В дальнейшем целый ряд работ Коштыянца был посвящен проблемам эволюционной физиологии. В 1940 г. был опубликован 1-й том его великолепно-го руководства «Основы сравнительной физиологии», переизданный в 1950 г. [1]. Вторым том «Сравнительная физиология нервной системы» вышел в 1957 г. [10]. Сейчас эти книги можно приобрести только у букинистов.

Таким образом, следует отметить ведущую роль этих обоих ученых в формулировании и развитии эволюционной физиологии как самостоятельной науки с ее задачами, методами и специфическими подходами.

Хачатур Сергеевич Коштыянец скончался 2 апреля 1961 г. и похоронен в Москве на Новодевичьем кладбище.

По стечению целого ряда обстоятельств многие наши российские корифеи в области эволюционной физиологии были армянского происхождения. К их числу принадлежит и Арташес Иванович Карамян. Он родился 15 марта 1908 г. в Нагорном Карабахе, юность провел в Армении, медицинский институт окончил в Ереване в 1935 г., после чего отправился в Ленинград и поступил в аспирантуру в Институт мозга имени В.М. Бехтерева. Позже он вошел в состав Института физиологии им. И.П. Павлова. В 1940 г. Карамян защитил кандидатскую диссертацию, посвященную сравнительно-физиологическому исследованию пластичности нервной системы. Однако его научная карьера прервалась в 1941 г. Начав войну в качестве нейрохирурга на Ленинградском фронте, он закончил ее в Берлине. Но после войны Леон Абгарович вспомнил Карамяна и пригласил его работать в Институт физиологии. В основу докторской диссертации «О механизмах формирования высшей нервной деятельности в филогенезе», которую Карамян защитил в 1951 г., легли собственные данные о роли мозжечка в высших функциях мозга, о формировании его функций в филогенезе и о соотношении разных отделов мозга у представителей разных классов позвоночных. Теперь, говоря о работах Карамяна тех лет, можно согласиться с тем, что в его выводах роль мозжечка в организации поведения и, как говорили тогда, в «замыкательной функции», несколько преувеличена, однако уже в это время сформировались основные направления и подходы, которые потом были использованы им и его сотрудниками при изучении формирования таламо-телефальных взаимоотношений в филогенезе позвоночных.



Л.А. Орбели и Х.С. Коштыянец

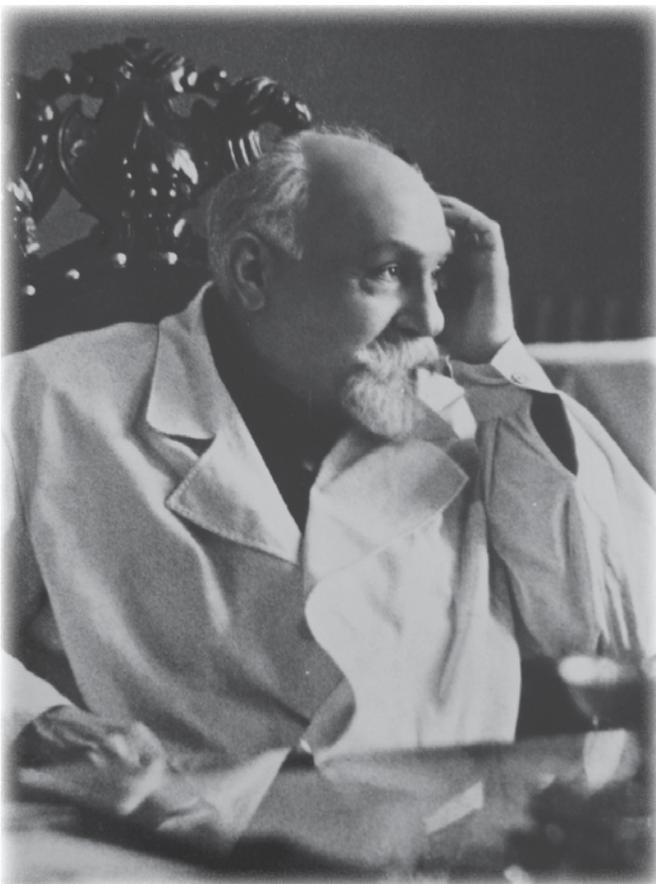
Позже и сам Карамян возвращался к идее о «замыкательной функции» мозжечка с большой осторожностью. Но сравнительные данные о координационной и вегетативной функциях мозжечка, полученные Карамяном в те годы, имели и имеют до сих пор несомненно приоритетное значение. В эти же годы А.И. Карамян коснулся и проблемы, ставшей в будущем основным предметом его исследований и которые принесли ему мировую известность – проблемы телэнцефализации функций и диэнцефало-телэнцефальных взаимоотношений в филогенезе позвоночных.

В 1950 г. в связи с проблемами, возникшими вокруг физиологической науки вообще и Л.А. Орбели в частности, А.И. Карамян был вынужден покинуть Институт физиологии им. И.П. Павлова. Он перешел в Институт экспериментальной медицины АМН СССР и там работал с 1950 по 1958 г. в отделе сравнительной физиологии и патологии, которым в те годы руководил Д.А. Бирюков.

В эти годы он развернул исследования, являющиеся в значительной степени развитием орбелевского направления – изучения адаптационно-трофической регуляции высших отделов центральной нервной системы. Были получены новые данные о регулирующих и трофических функциях симпатической нервной системы, ретикулярной формации



Группа армянских ученых: Л.А. Орбели и Х.С. Коштоянц (в центре), Э.А. Асратян (за ними)



Л.А. Орбели

и мозжечка, об их участии в регуляции высших функций мозга, сравнительные данные об экспериментальных неврозах. Основным результатом этих исследований было доказательство того, что в процессе совершенствования высших интегративных функций в филогенезе развиваются и совершенствуются механизмы регуляции функций мозга и повышается устойчивость нервной системы к невротизирующим факторам, уменьшается функциональная зависимость мозга от адаптационно-трофических влияний вегетативной нервной системы. Отличительной особенностью исследований Карамяна и его сотрудников было и осталось использование взаимодополняющих методов. В те годы им были использованы поведенческие, электрофизиологические и морфологические подходы. Сейчас удивляет, как А.И. Карамян, будучи не очень сильным электрофизиологом, успешно развивал электрофизиологические исследования и подходы в сравнительно-физиологических исследованиях.

Итогом исследований этих лет стала монография А.И. Карамяна «Эволюция функций мозжечка и больших полушарий мозга» [11]. Она вышла в 1956 г. и в 1957 г. была удостоена премии им. И.П. Павлова Президиума АН СССР.

В 1956 г. академик Орбели пригласил А.И. Карамяна возглавить лабораторию во вновь созданном



А.И. Карамян в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова

им Институте эволюционной физиологии (теперь Институт эволюционной физиологии и биохимии) им. И.М. Сеченова. В этом Институте до конца своих дней А.И. Карамян руководил Лабораторией эволюции центральной нервной системы и здесь он сделал свои самые важные научные открытия.

В Институте Сеченова сформировалось новое направление его исследований – изучение закономерностей формирования функций ростральных отделов центральной нервной системы в истории эволюции позвоночных, процесса телэнцефализации функций, исследование развития паллиальных формаций в филогенезе позвоночных. В одной из своих более поздних работ А.И. Карамян писал: «Если признать общеизвестное положение о том, что история развития позвоночных в основном есть история развития нервной системы и что все приспособительные процессы в органах, системах органов и организме в целом к условиям существования осуществляются через координационные и интегративные функции нервной системы, то естественно думать, что одной из важнейших задач естествознания XX века является создание эволюционной нейрофизиологии, нейронологии и синаптологии» [12].

Ключевым вопросом сравнительной неврологии всегда считались роль и соотношение факторов, обеспечивших цефализацию. Классическое представление отдавало главную роль анализу сенсорной информации, при этом ведущее значение на ранних уровнях филогенеза приписывалось анализу обонятельной информации. Учитывая исключительную роль обработки сенсорной информации

как фактора эволюции мозга, А.И. Карамян предпринял планомерное изучение структурной и функциональной организации центральных отделов сенсорных систем в ряду позвоночных. Благодаря использованию современных электрофизиологических и морфологических методов в лаборатории впервые были получены доказательства телэнцефализации необонятельных сенсорных систем на ранних этапах эволюции позвоночных и в то же время прослежено представительство вегетативных и обонятельных систем в ростральных отделах мозга. Были получены сведения о структурно-функциональной эволюции стриатума и лимбической системы, корковых формаций, гипоталамуса и мозжечка. Все эти сведения позволили коренным образом пересмотреть современные представления о путях и факторах эволюции центральной нервной системы и конечного мозга позвоночных. Важнейшим итогом, опровергающим устоявшиеся взгляды на роль обонятельной системы как основного фактора цефализации, стало экспериментально обоснованное представление о формировании конечного мозга как высшего интегративного центра, участвующего в анализе информации, поступающей из трех основных источников. Первым источником является обонятельная система, второй, не менее важный источник, – таламо-телэнцефальная система проекций, снабжающих мозг сенсорной информацией необонятельной природы от соматической сферы организма и дистантных рецепторов и, наконец, гипоталамо-телэнцефальная система, по которой поступает информация о состоянии внутренней среды.



*А.И. Карамьян с сотрудниками на Съезде физиологов в Алма-Ате:
М.Г. Белехова (слева), Б.Ф. Толкунов и И.В. Малюкова (справа)*

А.И. Карамьян выделял критические этапы в формировании интегративной деятельности мозга в фило- и онтогенезе, проследив существование строгой корреляции между морфологической дифференцировкой и специализацией мозга с одной стороны, и развитием высшей нервной деятельности – с другой стороны. Сформулированный им принцип двойной иннервации в эволюции

зрительной и соматосенсорной систем получает все больше подтверждений в современных исследованиях организации сенсорных центров. В последние годы жизни А.И. Карамьян большое внимание уделял критическому рассмотрению применимости закона рекапитуляции при сопоставлении фило- и онтогенетической эволюции нервной системы и при анализе эволюционных закономерностей



А.И. Карамьян и Н. Ковачевич. Которский Институт биологии моря (Черногория)

в патологии нервной системы, а также в последних работах вернулся к изучению экспериментальных неврозов в эволюции позвоночных.

Фундаментальные разработки этих лет А.И. Карамяна вошли в две его монографии: в 1970-м вышла книга «Функциональная эволюция мозга позвоночных» [13], а в 1976-м – монография «Эволюция конечного мозга позвоночных» [12]. Эта монография вместе с книгой «Методологические основы эволюционной нейрофизиологии» [14] была удостоена премии имени Л.А. Орбели Президиума АН СССР. Его последняя монография «Иван Михайлович Сеченов и эволюционная нейрофизиология» вышла из печати в 1980 г. [15].

Арташес Иванович Карамян скончался в Ленинграде 20 ноября 1989 г. и похоронен на Серафимовском кладбище в Санкт-Петербурге.

В этой короткой статье дано краткое перечисление лишь нескольких важных вех в развитии исследований в области эволюционной физиологии за последние 100 лет и приведены исторические данные, касающиеся трех выдающихся российских физиологов, имевших отношение к формированию эволюционной физиологии как науки, основавших свои школы и способствовавших развитию этой науки не только в России, но и во многих странах зарубежья.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Х.С. Коштова**
Основы сравнительной физиологии. Т. 1. Москва – Ленинград: Изд. АН СССР, 1950. – 522 с.
2. **А.Н. Северцов**
Морфологические закономерности эволюции. Москва – Ленинград: Изд. АН СССР, 1939. – 625 с.
3. **И.И. Шмальгаузен**
Факторы эволюции : (теория стабилизирующего отбора). Москва – Ленинград: Изд. АН СССР, 1946. – 396 с.
4. **Э.И. Колчинский**
Единство эволюционной теории в разделенном мире XX века. Санкт-Петербург: Нестор-История. 2015. – 824 с.
5. **К.А. Тимирязев**
Исторический метод в биологии. Москва – Ленинград: Изд. АН СССР, 1942. – 256 с.
6. **Х.С. Коштова**
Предисловие // Орбели Л.А. Избранные труды. Т. 1. Москва – Ленинград: Изд. АН СССР, 1961. С. 5–9.
7. **Л.А. Орбели**
Вопросы эволюционной физиологии // Л.А. Орбели: Избранные труды. Т. 1. Москва – Ленинград: Изд. АН СССР, 1961. – 458 с.
8. **Х.С. Коштова**
Физиология и теория развития. (Некоторые вопросы). Москва: Медгиз, 1932. – 51 с.
9. **Л.А. Орбели**
Об эволюционном принципе в физиологии // Природа, 1933. Т. 10, № 3–4. С. 77.
10. **Х.С. Коштова**
Основы сравнительной физиологии. Т. 2. Москва – Ленинград: Изд. АН СССР, 1957. – 635 с.
11. **А.И. Карамян**
Эволюция функций мозжечка и больших полушарий головного мозга. Москва – Ленинград: Медгиз, 1956. – 186 с.
12. **А.И. Карамян**
Эволюция конечного мозга позвоночных. Ленинград: Наука, 1976. – 256 с.
13. **А.И. Карамян**
Функциональная эволюция мозга позвоночных. Ленинград: Наука, 1970. – 304 с.
14. **А.И. Карамян**
Методологические основы эволюционной нейрофизиологии. Ленинград: Наука, 1969. – 135 с.
15. **А.И. Карамян**
Иван Михайлович Сеченов и эволюционная нейрофизиология. Ленинград: Наука, 1980. – 111 с.

О «Научной сессии, посвященной проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова»

On the “Scientific Session Devoted to the Problems of the Physiological Doctrine of Academician I.P. Pavlov”

Л.Г. Магазаник

Сто лет для истории не срок, но для физиологической науки – это время творческого вклада пяти поколений людей, умноживших знание о функциях живых организмов. За последние сто лет наука существенно обогатилась новыми фактами, подходами, целями, решениями насущных и увлекательных проблем. Физиология – наука преимущественно экспериментальная, поэтому ее прогресс во многом зависел от инструментальной оснащенности, появления и доступности новых объектов, биологических агентов, специфических материалов, от совершенствования приемов обработки и трактовки получаемых результатов. По мере удовлетворения этих потребностей стали развиваться новые подходы, новые технологии экспериментов, о большинстве которых в начале обозреваемого столетия было невозможно даже помыслить. Нарастало плодотворное взаимодействие со смежными областями знания, что было и остается важнейшим условием прогресса.

Все это полностью относится к истории последних ста лет нашей российской физиологии, которая работала и развивалась в контексте сложных и богатых событиями XX и начала XXI в., среди которых две мировые войны, революции и периоды кардинальных изменений условий жизни российского общества. Подобные перемены приводили к временному спаду темпа научных исследований во всех странах мира. Но в российской физиологии на фоне глобальных изменений произошло полностью самобытное и разрушительное по своим последствиям событие. Речь идет о «Научной сессии, посвященной проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова», состоявшейся в Москве в июле–августе 1950 г. За невинным на первый взгляд названием скрывалось мероприятие большого масштаба, собравшее 1400 официальных участников и гостей, огромное для того времени количество [1]. В умах непосвященных и недогадливых современников возникали недоуменные вопросы: зачем, какова цель совещания,

что собственно случилось с учением И.П. Павлова? Ведь совсем недавно, в предыдущем 1949 г., страна отметила 100-летие со дня рождения И.П. Павлова, замечательного ученого, нобелевского лауреата, гордости России. Было проведено торжественное заседание Академии наук СССР, состоялись многочисленные научные конференции, посвященные этой знаменательной дате, в докладах подробно сообщалось об успешном развитии идей и достижений И.П. Павлова научными коллективами всей нашей страны. Но впоследствии оказалось, что уже во время празднования юбилея вовсю шла разработка плана проведения объединенной сессии Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР (полное название – «Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова»), которая по целям и организационно должна была воспроизвести модель своей предшественницы – сессии Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук «О положении в биологической науке» (ВАСХНИЛ), состоявшейся годом ранее, в июле–августе 1948 г. Печально известным итогом той сессии стал сокрушительный разгром успешно работавших в СССР биологов и генетиков силами Т.Д. Лысенко и его приспешников, что на долгие годы заморозило развитие крайне важных для науки и практики исследований [2]. Это сразу же сказалось на ситуации и в физиологических институтах страны, поскольку вместе с физиологами работали биологи и генетики. В августе 1948 г. Президиум Академии наук на своем расширенном заседании заслушал доклад секретаря отделения биологических наук Л.А. Орбели, который попытался сдерживать натиск Т.Д. Лысенко, приводя убедительные аргументы, основанные на известных крупных открытиях в биологии. Это не возымело желаемого действия. Доклад был сочтен не самокритичным, попыткой спасти обреченные направления науки. Л.А. Орбели был обвинен в том, что он пренебрегает марксистским диалектическим методом и пытается

протащить пришедшую к нам с запада «формальную генетику», противопоставил идеологически ложные позиции «формальной генетики» бесценному опыту советских биологов-практиков, создавших важные для страны новые виды животных и растений. В заключительном слове Орбели заявил, что Президиум Академии наук поступил бы правильно, сняв с него обязанности руководителя Отделения биологических наук, возложив их на другого, который сможет обеспечить работу лучше, чем он. Его отставка была принята [3]. В состав бюро Отделения был введен, как можно было догадаться, Т.Д. Лысенко, ставший через короткое время самодержавным руководителем Отделения. Происходившее было результатом жесточайшего нажима на членов бюро Отделения вплоть до угрозы исключения из партии ее членов и/или административных последствий для беспартийных.

Воспоминания непосредственных участников тех событий и обнародованные впоследствии документы позволяют считать Сталина «вдохновителем и организатором» этих двух и целого ряда различавшихся по тематике и масштабу, но столь же трагических по последствиям идеологических мероприятий тех лет. Среди них – постановление о журналах «Звезда» и «Ленинград» (1946 г.), так называемая философская дискуссия по книге Г.Ф. Александрова «История западноевропейской философии» (1947 г.), дискуссии по ряду психологических теорий, начало интенсивной борьбы с космополитизмом и низкопоклонством перед зарубежной наукой и литературой (1949 г.), дискуссия «Марксизм и языкознание», в которой принял участие сам Сталин (1950 г.). Примечательно, что в это же время были предприняты попытки атаковать по сходным сценариям теоретические основы современных физики, химии и даже математики. Мишенями были выбраны теория относительности А. Эйнштейна, теории химического резонанса и мезомерии, основанные В. Гейзенбергом, Л. Полингом и К. Ингольдом. Но здесь организаторов постигла неудача, они встретили сильный отпор со стороны не только ученых. Скорее всего, решающую роль в положительном исходе битвы сыграла обеспокоенность руководителей атомного проекта и химической промышленности. Они справедливо опасались, что вмешательство «партийных идеологов» может привести к снижению продуктивности и качественного развития стратегически важных отраслей. В результате организаторам очередной кампании пришлось оставить физиков, химиков, а заодно и математиков в покое.

Поражение на этом конкретном участке развернутого фронта идеологической борьбы с буржуазной наукой, к сожалению, не ослабило рвения в деле реализации решений сессии ВАСХНИЛ

и Павловской сессии (такое неточное название она обрела на все последующие годы). Обнаружилось, что биология и медицина обладают относительно слабым иммунитетом против демагогических планов. Опыт огорчителен, но уже давно не вызывает удивления. На этих фронтах легче решались политические и идеологические задачи. Цена, которую придется заплатить, казалась малозначимой, скорее всего, о последствиях не очень-то и задумывались. Главным исполнителям отдали на откуп кадровые перестановки, вождеденную смену лидеров, реорганизацию структуры научных учреждений, возможность расставить на освобождающиеся места своих соратников и расплатиться тем самым за их усердие.

Карл Маркс писал: «...Человека, стремящегося приспособить науку к такой точке зрения, которая почерпнута не из самой науки, а продиктована чуждыми науке, внешними для нее интересами, – такого человека я называю “низким”» [4]. К сожалению, таких «низких» людей оказалось в биологии и физиологии достаточно много, они были активны и облечены доверием власти. В результате случилось то, что не могло не случиться.

Все указывало на то, что над Орбели и его школой сгущались тучи, и Леон Абгарович отлично сознавал опасность, которая над ним нависла. Грозных событий не пришлось долго ждать. Уже в следующем 1949 г. была предпринята «разведка боем», которая началась в мае-июне 1949 г., т.е. более чем за год до сессии. Была создана комиссия АН СССР «для ознакомления с работой и подготовкой кадров в институтах, руководимых Л.А. Орбели». Стиль работы этой комиссии, ее персональный состав (Л.Н. Федоров, К.М. Быков, И.П. Разенков и Э.А. Асратян – академики и члены-корреспонденты АН СССР – активные противники Л.А. Орбели и профессор И.Е. Глуценко, ярый сторонник Лысенко), недобросовестное заключение, сделанное комиссией – все это свидетельствовало об организационных выводах, которые можно было ожидать. Известно, что И.В. Сталин был инициатором очередного идеологического натиска и назначил «смотрящим» за правильным ходом предстоящей сессии бывшего заведующего отделом науки ЦК ВКП(б) Ю.А. Жданова, который усердно и неукоснительно выполнял возложенную на него миссию. М.Г. Ярошевский в своей книге утверждает, что он держал в руках его докладную записку, содержащую план действий с личными пометками Сталина [5]. Согласно этому плану Ю.А. Жданов посетил в канун сессии оба Института, носившие имя Павлова (Физиологический институт им. И.П. Павлова АН СССР в Ленинграде и Институт эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова в Колтушах), где встретился с Л.А. Орбели. По воспоминаниям очевидцев,

встреча протекала так, что не предвещала ничего хорошего. Примерно тогда же был опубликован анонс будущего действия – статья в газете «Медицинский работник», сообщавшая широким массам физиологической и медицинской общественности о возникшей интриге и распределении ролей.

И вот настал день 28 июля 1950 г. О том, как проходила в течение семи летних московских дней Павловская сессия, свидетельствует стенографический отчет [1]. Его 795 страниц содержат тексты выступлений 81 оратора из 209 записавшихся и 51 несостоявшегося выступления.

За без малого 70 прошедших лет появилось немало книг и статей, подробно анализирующих события этих дней [3, 5–9]. Поэтому я остановлюсь в основном на морально-нравственной атмосфере, на поведении участников в критический для судьбы отечественной физиологии момент. Знание об этом аспекте важно для всех поколений физиологов и в особенности для молодых ученых. Тем более что научный предметный интерес к происходившему во время сессии за 70 лет практически угас. Это закономерно. В истории науки неоднократно возникали попытки создания неких генеральных и потому обязательных к всеобщему признанию идей. Однако, как правило, это приводило к сужению не только горизонтов обретения нового знания, но и к падению значимости и продуктивности самой исходной идеи. Боевым лозунгом Павловской сессии и целого ряда последующих лет физиологических исследований в нашей стране стал «нервизм» – термин, использованный И.П. Павловым в его диссертации «Центробежные нервы сердца» (1883 г.). Неоправданно расширенный смысл этого термина, который придали ему организаторы сессии, только навредил науке.

На самом деле подлинной дискуссии не было, прежде всего, потому, что отсутствовало научное обоснование предмета обсуждения. Был реализован разработанный сценарий, согласно которому главным персонажам – К.М. Быкову и А.Г. Иванову-Смоленскому – надлежало провозгласить существование особого этапа развития физиологии, дав ему новое определение – «павловская физиология», и противопоставить «допавловскому этапу», когда, по мнению К.М. Быкова, «физиология шла в кильватере так называемой классической физиологии западноевропейского стиля, которая в толковании сложных явлений стояла на идеалистических позициях «аналитической физиологии» [1, Доклад К.М. Быкова, стен. отчет, стр. 14]. Предлагаемый павловский этап, по сути, сводился к провозглашению идеи о ведущей роли коры головного мозга или ее аналогов в регуляции практически всех функций живых организмов. Ответные аргументированные выступления оппонентов подобной воинствующей

позиции были ожидаемы, поэтому при разработке сценария сессии была назначена группа конкретных лиц, против которых должно быть направлено острие главной атаки, прежде всего против Л.А. Орбели и его сподвижников, а К.М. Быков и А.Г. Иванов-Смоленский возглавили «разоблачение врагов павловского учения, антипавловцев».

Сессию открыл президент АН СССР академик С.И. Вавилов, речь которого была выдержана поначалу в спокойных тонах. Но уже с первых двух пленарных докладов К.М. Быкова и А.Г. Иванова-Смоленского начались безудержные нападки прежде всего на Л.А. Орбели, который, являясь преемником И.П. Павлова, по их мнению, не мог или не считал необходимым развивать самое главное его наследие – учение об условных рефлексах, игнорировал развитый И.П. Павловым объективный метод изучения высшей нервной деятельности, «сбивал исследователей с правильных павловских позиций и исходил в ряде вопросов из идеалистических теорий психофизиологического параллелизма». Утверждалось, что «формально-генетические установки академика Л.А. Орбели привели к тому, что проблема разрабатывалась в отрыве от принципов мичуринской биологии», а это расценивалось как смертный грех. Среди наиболее тяжелых грехов было также и то, что он не способствовал внедрению павловского «нервизма» в медицину и при этом «проявлял низкопоклонство перед зарубежной наукой». Перечень приписываемых Л.А. Орбели «научных и политических грехов» был бесконечен. Особенно пугали зловещие политические обвинения, поскольку парировать их было небезопасно. Так, в своем выступлении Г.Ф. Александров, недавний член Оргбюро ЦК партии, поставил Л.А. Орбели в один ряд с теми, кто «подрывает дело борьбы за свержение капитализма». Отсюда только один шаг к поиску заказа, исходящего из-за рубежа, и к знакомым последствиям. Многие участники, поняв и приняв ход событий как руководство к действию, буквально соревновались между собой в пополнении и детализации этого списка обвинений. Для выступления в прениях записалось 209 участников, из них 81 человек участвовал в дискуссии. Среди учеников И.П. Павлова были найдены и другие «отступники». Диапазон претензий к полноте их служения идеям учителя был широк, они были максимальными по отношению к Л.А. Орбели, несколько слабее к П.К. Анохину и весьма умеренными при оценке научного творчества А.Д. Сперанского или П.С. Купалова. В перечень безусловных «антипавловцев» были включены также А.Г. Гинецинский, Г.В. Гершуни, Л.С. Штерн, И.С. Бериташвили. Перелистывая страницы стенографического отчета, убеждаешься в том, что оценка «греховности» того или иного советского физиолога и уровень

последовавших санкций зависели от того, выступил ли он активно с разоблачениями коллег или хотя бы успел сам покаяться в несуществующих грехах во время сессии. Здесь трудно не усмотреть аналогии с поведением людей во время сталинского террора в 30–40-е гг., с той лавиной доносов и ложных обвинений, которая приводила к прямой гибели людей. К счастью, дело до подобного финала не дошло. Особенно досталось тем, кто посмел оспорить ту общую оценку ситуации в физиологической науке, которая была выработана еще до начала сессии, а затем закреплена в двух итоговых документах: в Постановлении сессии и в Приветствии, направленном ее участниками «корифею науки, гениальному вождю и учителю» И.В. Сталину. В то же время было несколько примеров замечательного научного и человеческого мужества, когда осыпавший обвинениями ученый объяснял ложность и некомпетентность внедряемых догм. Это прежде всего яркие выступления на сессии Л.А. Орбели, А.Г. Гинецинского, Г.В. Гершуни, М.А. Усиевича, письма И.С. Бериташвили, которые он направил в оргкомитет. Но они не смогли остановить или свернуть с начертанного вождем пути, разрушавшего подлинную науку.

По окончании сессии началась бурная организационная работа, которой так жаждали участники, вскрывавшие «ошибки» своих коллег. Почти в каждом из таких многочисленных выступлений или писем содержались настоятельные требования изменения структуры физиологических учреждений, отстранения от руководства и преподавания «врагов павловского направления», коренной ревизии учебных программ, пересмотра научных планов, изменения политики научных журналов и т.п. По существу, это был призыв к уже ставшей привычной к тому времени «чистке». Такая большая и ответственная работа нуждалась в координации. С этой целью был создан «Научный совет по проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова», председателем которого стал К.М. Быков, заместителем А.Г. Иванов-Смоленский, секретарем Э.Ш. Айрапетьянц (помощник К.М. Быкова, человек, наиболее активно выполнявший разрушительную работу). За шесть лет существования Совета одним из главных проявлений его деятельности была проверка отчетов и планов физиологических учреждений на предмет верности павловской физиологии. По мнению современников, эти заседания напоминали средневековые судилища, в ходе которых от Л.А. Орбели добивались полного и безоговорочного отречения от всего того, что он и его сотрудники сделали в науке. Знакомство в книге Л.Г. Лейбсона «Академик Л.А. Орбели» [3] с фрагментами неопубликованных до того стенограмм заседаний Совета дает возможность представить себе

его атмосферу. Это было продолжение начатого на сессии циничного потока обвинений Л.А. Орбели, использование извращенных или вырванных из контекста фраз. Леон Абгарович отражал сыпавшиеся на него удары спокойно и убедительно для каждого непредвзятого слушателя, уличая оппонентов в необъективности и фальсификации аргументов. От одной сессии Совета к другой обвинения и требования покаяния становились все более интенсивными и изощренными. Натиск продолжался. Новый подход состоял в том, чтобы лишить Л.А. Орбели поддержки тех немногих ученых, например известного педиатра профессора А.Ф. Тура, с которым еще продолжались исследования высшей нервной деятельности ребенка. Надо было лишить маленькую научную группу, оставленную Л.А. Орбели, пристанища в НИИ имени Лесгафта.

Что же мог в этой обстановке предпринять Л.А. Орбели? В ноябре 1952 г. он принимает решение написать письмо Сталину как высшему арбитру страны и обращается к Г.М. Маленкову и президенту академии А.Н. Несмеянову с просьбой содействовать получению этого письма адресатом [3]. Неизвестно, получил Сталин это письмо или нет. Но единственной реакцией на него можно считать появление через некоторое время в газете «Правда» статьи Ю.А. Жданова «Против объективистских извращений в естествознании».

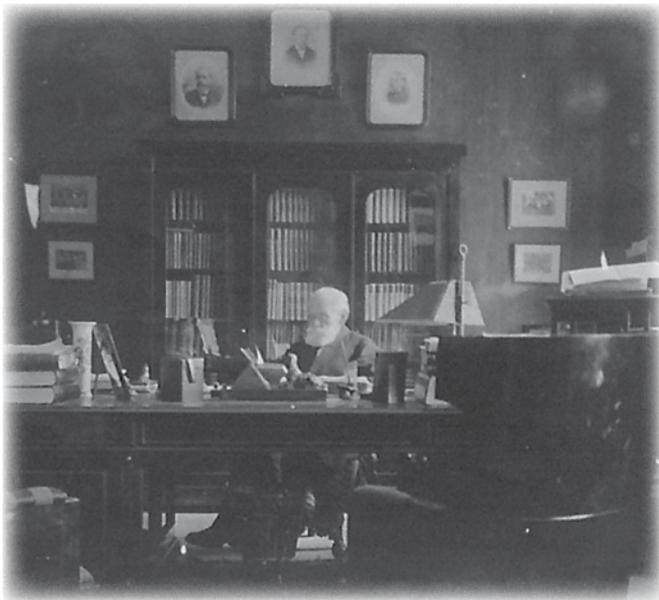
Работа по разоблачению Л.А. Орбели в ходе заседаний Совета и в письмах, поступавших в его адрес, шла своим чередом. Как это ни прискорбно, некоторая часть авторов, ранее считавших себя его учениками и даже в определенный период своей научной жизни во многом обязанными ему за поддержку, присоединились к хору хулителей. Следуя известной рекомендации не способствовать героической славе, я не стану расширять список упоминаемых имен. Последующая история покарала одних за конформизм и безнравственность, выявив к тому же научную несостоятельность других. Они были сплоченными пока, прислушиваясь к указаниям партийного руководства, надеялись на свою бессрочную безнаказанность. Часть известных примеров привел в своей книге воспоминаний Е.М. Крепс [6]. В 1956 г. во время выборов в Академию наук К.М. Быков выдвинул Э.Ш. Айрапетьянца в члены-корреспонденты и выступил с поддержкой при обсуждении. В результате Айрапетьянц получил ноль голосов «за», стало быть, Быков голосовал «против». В Институте высшей нервной деятельности АН СССР произошла свара между недавними соратниками во время Павловской сессии А.Г. Ивановым-Смоленским и Э.А. Асратяном, в результате которой сначала выиграл Э.А. Асратян, заполучив пост директора в 1950 г., но вскоре был вынужден уступить его А.Г. Иванову-Смоленскому, а затем

в 1960 г. снова стал директором. «Вот каковы были люди, которых Павловская сессия поставила во главе советской физиологии» (Е.М. Крепс, 1989 г.) [6]. Часть из них успела выиграть в борьбе за теплые местечки и награды. В 1950 г. Иванов-Смоленский становится действительным членом АМН СССР и лауреатом Сталинской премии. Золотую медаль имени И.П. Павлова получают в 1950 г. академик К.М. Быков, а в 1952 г. – академик И.П. Разенков «за успешное, плодотворное развитие наследия И.П. Павлова», т.е. за успешное проведение Павловской сессии. Следует напомнить, что ранее первой наградой имени великого ученого стала премия имени И.П. Павлова, учрежденная АН СССР в 1934 г. и присуждавшаяся за лучшую научную работу в области физиологии, а первым ее лауреатом в 1937 г. был Л.А. Орбели. А вот члену-корреспонденту Э.А. Асратяну его поведение во время сессии и особенно в роли активного члена Совета «откликнулось» впоследствии. Во время очередных выборов в академики он не получил ни одного голоса «за» [9].

Возмущают попытки осенить весь этот разгром отечественной науки именем И.П. Павлова. По существу, огромная роль И.П. Павлова в развитии мировой и российской физиологии, его известное отношение к своим ученикам и последователям были грубо искажены. И.П. Павлов уже в 1908 г., в самом начале научной деятельности Л.А. Орбели, отмечает «крупные научные достоинства его работ» и перечисляет: «результаты исследований Орбели имеют характер полной научной достоверности»,

«отличаются богатством добытого им нового фактического научного материала», в его трудах «сквозит постоянная и напряженная работа мысли как критической, так и обобщающей, причем в деле критики автор отличается серьезностью и спокойствием, в деле обобщений – осторожностью и обоснованностью» [6]. Такой высочайшей оценки деятельности Л.А. Орбели И.П. Павлов придерживался на протяжении всей своей жизни. Это не помешало, а, может быть, послужило одной из причин последовавшей во время сессии яростной атаки, лишения Л.А. Орбели почти всех его организаторских обязанностей, ликвидации руководимых им научных коллективов, поношения его доброго имени.

Научная работа коллектива могла продолжаться лишь в сравнительно небольшой оставленной ему академической группе. Гонениям были подвергнуты ученые, жестко критиковавшиеся на сессии. Блестящий физиолог А.Г. Гинецинский, ученик Орбели, был вынужден уехать из Ленинграда в Новосибирск, чтобы занять и реорганизовать кафедру физиологии в Новосибирском медицинском институте. П.К. Анохин, ученик И.П. Павлова, должен был перейти из Академии медицинских наук в Рязань профессором медицинского института. Фактически лишилось работы значительное число сотрудников физиологических учреждений страны. Оставшиеся старались проявлять крайнюю осторожность в своем публичном поведении. Воцарение так называвшейся павловской физиологии становилось повсеместным. Появились «павловская медицина», «павловская психология» и даже «павловская биохимия» [3, 5–9]. Но главным для организаторов этой кампании стал идеологический итог Сессии. В «Физиологическом журнале СССР» в эти годы появился ряд статей, пояснявших, что «проводить на деле большевистскую партийность в науке значит... вести непримиримую борьбу против буржуазной “науки для науки”». Перед учеными ставилась «неотложная задача... дать точный и ясный отчет в своей идеологической направленности». Предлагалось «прежде всего искоренить попытки ревизии основных материалистических положений – учения Сеченова–Павлова–Введенского». Так имя Павлова было соединено с идеологией, ему была приписана глубоко чуждая роль политического вождя, что позволило объявить его научные взгляды единственно правильными, а все отличающиеся подходы «реакционными», «вредными», «антинаучными». Более того, предпринимались возмутительные попытки приписать пренебрежительное отношение к мировой физиологии И.П. Павлову, человеку, который высоко ценил опыт, полученный им во время работы в лабораториях ведущих физиологов Европы в начале XX в. Недаром в его рабочем кабинете на самом видном месте висели портреты



И.П. Павлов в своем кабинете (7-я линия Васильевского острова, Ленинград); портреты на стене, слева направо: Р. Гейденгайн, Г. Гельмгольц и К. Людвиг. Фотография публикуется впервые; предоставлена Е.Н. Груздевой (СПФ Архив РАН)

Р. Гейденгайна, Г. Гельмгольца и К. Людвига, которых он считал своими учителями. При обсуждении статута организуемого первого «Русского физиологического журнала» (ныне «Российского физиологического журнала») И.П. Павлов предлагал издавать его на трех языках: русском, французском и английском. В письме к участникам 1-го съезда российского физиологического общества им. И.М. Сеченова (6–9 апреля 1917 г.) он написал: «Первейшая наша забота теперь – наш журнал..., который каждый из нас будет стараться сделать как можно содержательнее и интереснее и по которому иностранцы будут правильнее, чем раньше, когда мы рассеивались по чужим помещениям, судить о том, что мы делаем, и ценить нас» [10]. На протяжении всей своей жизни И.П. Павлов поддерживал тесные международные связи. Его роль в мировой науке была высоко оценена в 1935 г. на 15-м Международном физиологическом конгрессе, где И.П. Павлов был удостоен звания *“princeps physiologorum mundi”* – старейшины физиологов мира. Все это было хорошо известно, но не остановило стараний организаторов Павловской сессии возвести идеологический барьер между советской и «буржуазной» наукой.

«Павловское учение» успело послужить оружием даже в борьбе с кибернетикой (!). В Кратком философском словаре, изданном в 1954 г. Госполитиздатом, можно прочесть: «Кибернетика – реакционная лженаука, возникшая в США после второй мировой войны и получившая широкое распространение и в других капиталистических странах; форма современного механицизма. ...По существу своему кибернетика направлена против материалистической диалектики, современной научной физиологии, обоснованной И.П. Павловым, и марксистского, научного, понимания законов общественной жизни...» (курсив мой – Л.М.). Это один из многих примеров того, как науку принуждали к сожительству с господствующей идеологией.

Передать в кратком очерке всю борьбу страстей, увиденных от предмета подлинной науки, практически невозможно. Я могу повторить здесь слова Э.С. Шноля: «Не хочу я писать об этом подробнее – пусть заинтересованный читатель возьмет толстый том стенографического отчета с текстами этих речей. Только надо бы принять перед этим противоядие» [9].

Мне довелось быть свидетелем этой атмосферы. Поступив в 1949 г. в 1-й Ленинградский медицинский институт (ЛМИ) им. академика И.П. Павлова, я и мои сокурсники уже на первом курсе стали объектом коренных изменений в преподавании биологии «во исполнение решений ВАСХНИЛ». Этому предшествовало увольнение из ЛМИ заведующего кафедрой видного советского биолога-генетика

И.И. Канаева (Л.А. Орбели пригласил его затем в Институт физиологии, что во время сессии стало предметом упреков). В новом лекционном курсе были сокращены до минимума упоминания генетики, изменены представления о закономерностях эмбриологии, теории биологической эволюции и т.п. Ассистент, который вел нашу группу, вынужденно напирает на внедрение знания паразитологии, поскольку ему, как нам казалось, претило все время повторять всуе имя Т.Д. Лысенко.

Как раз на рубеже между моими первым и вторым курсами произошла злосчастная Павловская сессия. И тут в нас начали внедрять новый взгляд на сущность физиологической науки. Значительную часть лекций нам читал академик П.С. Купалов, ученик И.П. Павлова, который по ходу сессии превратился из объекта мягкой критики за допущенные ошибки в ревнителя «правильного павловского учения» и соответственно в одного из самых агрессивных судей «Научного совета по проблемам...». Он, мягко говоря, был неважным лектором, об этом успели поведать нам предшественники, а наш опыт подтвердил с лихвой. Потому П.С. Купалов, хотя и не привил интерес большинству студентов к физиологии, но не успел замутировать наши представления о сути предмета. Вспоминаю, что уже тогда я был удивлен его нападкам на «аналитическую физиологию как на буржуазную выдумку», поскольку еще на школьной скамье усвоил элементарные начатки философии науки и знал о существовании аналитического подхода как неперемного компонента всех наук. Плохо ли, хорошо ли, но преподаватели кафедры, наступая подчас осторожности ради на горло собственной песне, добросовестно учили нас предмету. На всем протяжении обучения медицине, при переходе с курса на курс мы встречались с новыми гранями «павловского учения». Наши профессора, среди которых были видные ученые, прекрасные клиницисты оказались вынужденными объяснять нам, что идеи И.П. Павлова должны стать фундаментом всей советской медицины, что они являются путеводной звездой при разработке новых подходов к лечению... и дальше следовал перечень медицинских дисциплин: внутренние болезни, акушерство, глазные, кожные и инфекционные болезни и т.п. К примеру, только неискушенных студентов было относительно легко убедить, что устойчивость перед микробным воздействием напрямую зависит от функционального состояния коры головного мозга. Практикующим докторам советовали при проведении антимикробной терапии учитывать различия типов нервной системы больных, обязательно вводить в комплекс лечебных мероприятий фармакологический сон, хотя широкое его применение в педиатрии было настоящим преступлением и т.п. В выступлении на Павловской

сессии ведущего советского патолога академика А.Д. Сперанского можно встретить такие раздумья: «В отношении теории можно прямо сказать, что ни хинин, ни салицилаты в учение о процессах, где они оказались полезными – не внесли ясности... они лежат пока что в области благодетелей, чем знаний, открытий, а не систем». Там же далее читаем: «Химиотерапия представляется многими как прямое воздействие на данный неадекватный агент, скажем микроб. Создан даже новый термин – бактериостатическое действие. Что именно это значит никто пока не знает. Но термин произнесен» [1, стр. 129]. Эти слова произнесены в 1950 г., уже после того, как во время войны сульфаниламиды спасли многие тысячи раненых и больных, когда в мире наступила эра антибиотиков: в 1941 г. был начат промышленный выпуск пенициллина, Флеминг, Флори и Чейн получили Нобелевскую премию за пенициллин в 1945 г., а Ваксман в 1952 г. за стрептомицин. В 1947 г. в СССР З.В. Ермольевой был организован Институт антибиотиков АН СССР. Можно себе представить, насколько рекомендации Павловской сессии изучать главным образом «влияния на и через нервную систему» могли замедлить исследование и применение антибиотиков в СССР, если бы дурман «единственно правильного направления» продолжался долго.

Когда подошло время постигать психиатрию, у студентов моего курса, среди которых рекордное число стремилось пройти специализацию на этой кафедре, произошло то, что теперь принято называть когнитивным диссонансом. На лекциях пропагандировались идеи Иванова-Смоленского, но в противовес этому во время клинических разборов нас старались обучить начаткам классической психиатрии. Постепенно к нам пришло понимание, что все наше медицинское образование в то время было сочетанием подготовки к предстоящей профессиональной деятельности и интенсивной идеологической обработки.

«Нас приучали думать по ниточке.
Это считалось мировоззрением:
Слепые вожди боялись панически
Всякого обладавшего зрением».

И. Сельвинский [11]

После смерти Сталина в марте 1953 г. ситуация в науке стала медленно меняться. Хотя все еще появлялись лженаучные «выбросы» вроде идей Лепешинской или Бошняна и др. У физиологов и врачей начали раскрываться глаза и зазвучали осмелевшие голоса. В следующем 1954 г. состоялась последняя сессия «Павловского Совета». Знаменем грядущих перемен стало приглашение на эту сессию А.Г. Гинецинского. В своем ярком выступлении он подвел предварительные итоги прошедшего бедствия,

перечисляя потери и раны. К сожалению, не хватает места для более подробного пересказа. А.Г. Гинецинский обратился к слушателям: «Перелистайте страницы наших физиологических журналов, вы не увидите там работ по эндокринологии... все вообще системы используются только как индикаторы рефлекторных реакций. Целый ряд бесспорных физиологических положений оказался под запретом не только как объект исследования, но и как объект преподавания». Далее следовали примеры: было сочтено, что «закон Старлинга противоречит нервизму... с точки зрения упрощенного до вульгарности нервизма кажется вообще подозрительным, что изолированное сердце сокращается, и гормон обязан действовать рефлекторным путем через интерорецептор» и т.п. [3]. В следующем, 1955 г. большинство участников очередного VIII Всесоюзного съезда физиологов, проходившего в Киеве, встретило Л.А. Орбели, А.Г. Гинецинского и других «гонимых» коллег приветствиями и аплодисментами. Однако руководители съезда продолжали попытки остановить время, удержать в своих руках власть. В постановлении съезда все же прозвучали с некоторыми оговорками слова: «Исключительное значение... имели августовская сессия ВАСХНИЛ и Объединенная сессия двух академий, принявшая первостепенной важности решения о дальнейшем развитии физиологической науки по павловскому пути...» и далее следовал пересказ главных пунктов постановления сессии 1950 г. Однако лед тронулся, в новый центральный совет Общества большинством голосов был избран Л.А. Орбели, а К.М. Быков в этот Совет не вошел [3]. Произошли структурные изменения в системе физиологических институтов Академии Наук, было принято решение о создании в 1956 г. Института эволюционной физиологии в Ленинграде и начато строительство для него нового здания. Возрождались лаборатории, научная жизнь которых с началом Сессии угасала.

На самом деле жизнь не смогла вернуть сразу все на место и залечить все раны. Призывы к работе и использованию единственно правильных направлений и подходов себя явно не оправдали, но последствия были продолжительными и пагубными. Процесс самоизлечения был долгим. Так, например, даже через 12 лет после сессии на «Всесоюзном совещании по философским вопросам физиологии высшей нервной деятельности и психологии» (Москва, 1962) участники согласились, что невзирая на некоторые ошибки, сессия двух академий все же сыграла положительную роль. Доклады пестрили выражениями типа «сессия раскрыла», «показала перспективы», «выявила ряд ошибок» и т.п. [12]. Все еще долго предпочитали умалчивать о том, что в результате было потеряно много

времени, утеряны талантливые активно работавшие кадры, которые лишались из-за засилья демагогов возможности проявить себя в науке и готовить достойную смену. Посеянные Павловской сессией семена пренебрежения и недоверия к достижениям «идеологически порочной западной науки» продолжали давать свои всходы вплоть до периода перестройки.

В настоящее время российская физиология вполне успешно стремится встроиться в общий ход мировой науки и работать на самом современном

уровне. Однако в наследство остались и возрождаются в ином обличье нерешенные или решаемые не самым эффективным образом организационные, финансовые и кадровые проблемы. При их обсуждении необходимо помнить об ошибках прошлого. Хотелось бы, чтобы урок многочисленных «сессий» 40–50-х гг., царившей тогда атмосферы в науке и тяжелых для нее последствий были бы учтены при проведении реформ в наши дни, чтобы не возродилась «имитация науки в ответ на управленческий примитивизм» [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова (28 июня – 4 июля 1950 г.). Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1950. – 68 с.
2. **В.Я. Александров**
Трудные годы советской биологии: Записки современника. Санкт-Петербург: Наука, 1993. – 265 с.
3. **Л.Г. Лейбсон**
Академик Л.А. Орбели. Неопубликованные главы биографии. Ленинград: Наука, 1990. – 190 с.
4. **К. Маркс**
Теории прибавочной стоимости («Капитал», Т. IV). Часть вторая (главы VIII–XVIII) // К. Маркс и Ф. Энгельс. Сочинения в 39 тт., т. 26. Ч. II. С. 125. Москва: Государственное издательство политической литературы, 1954.
5. **М.Г. Ярошевский**
Как предали Ивана Павлова // Репрессированная наука. Вып. II. Под ред. М.Г. Ярошевского. Санкт-Петербург: Наука, 1994. С. 76–82.
6. **Е.М. Крепс**
О прожитом и пережитом. Москва: Наука, 1989. – 200 с.
7. **Г. Лейбсон, Ю.В. Наточин, И.Р. Иржак**
Александр Григорьевич Гинецинский (1895–1962) / Под ред. Е.М. Крепса. Ленинград: Наука, 1985. – 158 с.
8. **А.Е. Личко**
Александр Григорьевич Гинецинский // ЖЭБФ, 1965. Т. 1, №6. С. 482–487.
9. **С.Э. Шноль**
Герои, злодеи, конформисты отечественной науки. Изд. 4, стереот. Москва: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2010. – 720 с.
10. Отчет о первом съезде российских физиологов им. И.М. Сеченова // Русский физиологический журнал имени И. М. Сеченова. 1917. Т. 1, №1–2. С. 90–91.
11. **И. Сельвинский**
«Нас приучали думать по ниточке» // И. Сельвинский. Pro domo sua. Москва: Правда, 1990. С. 1.
12. **И.Е. Сироткина**
Бернштейн до и после «Павловской сессии» // Репрессированная наука. Вып. I. Под ред. М.Г. Ярошевского. Ленинград: Наука, 1991. С. 319–326.
13. **И. Стерлигов**
Имитация науки в ответ на управленческий примитивизм // В защиту науки. Бюллетень №13–14. Москва: Наука, 2014. С. 213–215.

Физиология сердца и сосудистой системы: электрофизиология сердца

The Physiology of the Heart and the Vascular System: the Electrophysiology of the Heart

Л.В. Розенштраух

Возникновение и развитие электрофизиологии сердца в России во многом связано с именем Александра Филипповича Самойлова. Здесь уместно привести цитату из мемориальной статьи И.П. Павлова «Памяти А.Ф. Самойлова», которая раскрывает особенности научного склада начинающего ученого, поступившего на работу в лабораторию И.П. Павлова: «Я очень рассчитывал, долго пользоваться сотрудничеством Александра Филипповича, но он скоро, к моему сожалению, перебрался в Москву в лабораторию Ивана Михайловича Сеченова на место ассистента. Я хорошо не помню, были у нас разговор и какой о мотивах его перехода, но думаю, что главной причиной этого был склад его головы. Каждый из нас идет на то, что отвечает этому складу. А складу соответствуют разные области науки или разные методы одной и той же науки. Я был и остаюсь чистым физиологом, т.е. исследователем, изучающим функции отдельных органов, условия деятельности этих органов и синтезирование работы отдельных органов в общую механизацию того или другого отдела организма или целого организма, – и мало интересуюсь последними, глубокими основаниями функционирования органа, его ткани, для чего уже требуется преимущественно химический или физический анализ. Отсюда деление физиологов на чистых физиологов, физиологических химиков и физиологических физиков. У меня преобладали в известные периоды или даже временами исключительно применялись вивисекции и физиолого-хирургические операции, а Иван Михайлович Сеченов работал почти всегда только с химическими методами и физическими инструментами. Александра Филипповича, очевидно, влекло к инструментальной физической физиологии. И действительно, впоследствии, достигший профессорства, Александр Филиппович сосредоточил главнейшую свою работу в электрофизиологии и сделал в этом отделе очень многое. Физический, точный характер его мышления ярко отразился во всех его работах. В каждой из них отчетливо,

выпукло формулировалась задача исследования, измышлялся в высшей степени подходящий прием для решения задачи и, естественно, всегда получался чрезвычайно определенный результат. Таких решений пришлось на его долю не мало» [1]. Так ярко, глубоко и емко гениальный И.П. Павлов охарактеризовал способности А.Ф. Самойлова.

Круг интересов А.Ф. Самойлова был весьма широким и касался не только сердца, но и нервно-мышечной физиологии, в вопросах взаимодействия разнородных клеточных структур, в частности нерва и мышцы, а также движение возбуждения в рефлекторных дугах, особенно в тех местах, где возбуждение переключалось с одной нервной структуры на другие, проблемы центрального торможения и роли в нем химического компонента. Всеми своими экспериментами Александр Филиппович демонстрировал необходимость участия химических реакций в процессах переключения возбуждения в разнородных клеточных контактах. Эти работы, безусловно, приблизили открытие и дальнейшее изучение медиаторов в нервно-мышечном синапсе и в вегетативной нервной системе, реализации процессов центрального торможения.

Перу А.Ф. Самойлова принадлежат блестящие статьи о выдающихся ученых-физиологах: Гарвее, Энгельмане, Магнусе и его лаборатории в Утрехте [2–4].

Более того, А.Ф. Самойловым написано несколько научных работ по теории музыки [5, 6]. По-видимому, главный мотив разностороннего творчества А.Ф. Самойлова определился еще в 1904 г., когда произошла его встреча на Международном конгрессе физиологов с В. Эйнтховеном. Эти два крупнейших электрофизиолога первой трети XX в. нашли друг друга для осуществления своего предназначения: довести созданный В. Эйнтховеном метод регистрации электрической активности сердца – электрокардиографию – (с помощью струнного гальванометра) до клинического применения в медицинской практике. Столь благородная миссия

в те далекие времена не могла быть полностью осуществлена из-за трудностей работы со струнным гальванометром, но надежная основа для достижения такой цели была успешно заложена.

А.Ф. Самойлов создает в Казани лабораторию, в которой с помощью струнного гальванометра занимается электрокардиографией, пропагандирует этот метод среди врачей, читает лекции о принципах метода регистрации электрического поля сердца. Эта работа проводится в тесном контакте с В. Эйнтховеном. За очень короткий срок слава о лаборатории, в которой в России занимаются электрокардиографией, быстро и широко распространилась в мире, и теперь в Казань приезжают иностранцы на стажировку и обучение этому уникальному методу исследования сердца.

Следует отметить, что электрическая активность того или иного отдела сердца изучалась в экспериментальной практике многими авторами, среди которых одно из первых мест занимает наш соотечественник Д.С. Воронцов. В 1917 г. он опубликовал статью «Об электрограмме предсердий» в журнале «Медицинское обозрение».

Особое место в научном наследии А.Ф. Самойлова занимает статья «Кольцевой ритм возбуждения», которая опубликована в «Научном слове», № 2, 1930. Эта обзорная работа состоит из нескольких частей, объединенных общей идеей о тесной связи так называемого кольцевого ритма возбуждения в экспериментальных условиях. Этим ритмом, как предполагалось, обусловлена наиболее распространенная форма аритмий – мерцательная (мерцание и трепетание предсердий), выявленная с помощью электрокардиограммы; попутно в этой же работе в доступной и краткой форме изложено векторное происхождение электрокардиограммы.

Термин «кольцевой ритм» принадлежит английскому исследователю Д.П. Майнесу и подразумевает самоподдерживающееся движение возбуждения по замкнутому пути. Отметим, что здесь и в дальнейшем этот термин рассматривается как синоним «re-entry», который в буквальном переводе означает «повторный вход» и обеспечивается кольцевой структурой. Впервые опыт с кольцевым ритмом осуществлен И.К. Майером на медузе *Cassiopea*. Выделив из колокола медузы мышечное кольцо, Майер сдавливал его небольшой участок и наносил раздражение в непосредственной близости от места сдавливания. Там, где было сжатие кольца, развивался блок проведения, и поэтому возбуждение, вызванное раздражением за областью блока, могло двигаться только в одном направлении – от области блока. По мере того как волна возбуждения двигалась по кольцу, ранее заблокированная область восстанавливала способность к проведению и через нее беспрепятственно проходила

волна возбуждения. Так устанавливался кольцевой ритм.

В конце 20-х гг. русский исследователь И.А. Ветохин на биологической станции в Мурмане в более демонстративной форме повторил этот опыт на медузе *Cyanea arctica* весом около 8 кг, а в поперечнике 44 см. На кольцевом препарате, полученным И.А. Ветохином, за 5.5 ч непрерывной циркуляции волна возбуждения проходила путь около 3 км. Д.П. Майнес, а затем А.Ф. Самойлов совместно с В.И. Башмаковым воспроизвели кольцевой ритм на сердце черепахи с удаленным венозным синусом. Препарат делали с помощью горизонтального среза предсердий и желудочка и получали кольцо, состоящее из фрагментов левого и правого предсердия и желудочка. Нанесение нескольких механических раздражений на желудочек в конце концов приводило к непрерывному движению возбуждения, которое активировало последовательно фрагменты предсердия и фрагмент желудочка. В этих опытах использовали одновременно несколько струнных гальванометров.

В конечном итоге возникла гипотеза о мерцательной аритмии как о процессе непрерывной циркуляции возбуждения по замкнутым путям. Расчеты показали, что у человека с хронической формой мерцательной аритмией (ритм предсердий около 450 в мин), которая может длиться 10 и более лет, и за это время волна возбуждения проходит около 150 тысяч километров. Циркуляцией возбуждения обусловлена и фибрилляция желудочков, однако при этой аритмии необходимы срочные меры для прекращения фибрилляторной активности, так как фибриллирующие желудочки не выполняют гемодинамической функции, и жизнь пациента находится в опасности.

Уже опыты на кольцевых препаратах показали, что во время кольцевого ритма нанесение одиночного раздражения может прекратить циркуляцию возбуждения. Однако как это сделать в условиях интактного организма, длительное время оставалось неясным. Важный вклад в решение этой проблемы внесен отечественными исследователями и в первую очередь Н.Л. Гурвичем и его сотрудниками. В 1939 г. Н.Л. Гурвич и Г.С. Юньев опубликовали работу [7]. Длительная история этих исследований подробно изложена в двух монографиях Н.Л. Гурвича [8, 9].

Многолетние исследования проблемы дефибрилляции сердца увенчались успехом – созданием прибора дефибриллятора. Конечно, не только с именем Н.М. Гурвича связано создание дефибриллятора; среди многих ученых в нашей стране (В.А. Макарычев, Б.М. Цукерман и др.) и на Западе (Б. Лаун) имя Н.Л. Гурвича заслуженно занимает одно из первых мест в решении этой исключительно важной в теоретическом и практическом отношении проблемы.

В середине XX в. произошли принципиальные изменения в элементной базе радиоэлектроники, что упростило создание и применение электрокардиографов и сделало электрокардиографию одним из наиболее распространенных и широкодоступных диагностических методов в кардиологии. Теперь каждый человек много раз за жизнь снимает электрокардиограмму (ЭКГ) в диагностических целях.

Наш замечательный клиницист В.Ф. Зеленин [10] на заре развития электрокардиографического метода справедливо заметил: «Электрокардиограмма не существует, а делается в аппарате». То же самое может быть сказано о другом методе регистрации электрической активности сердца – векторкардиоскопии. Появление этого метода стало возможно благодаря особому подключению сигналов к горизонтальным и вертикальным отклоняющим пластинам электронно-лучевой трубки. Вот как И.Т. Акулиничев описывает один из способов получения векторкардиограммы: «Усиленное до необходимой величины одно отведение (приблизительно соответствующее третьему стандартному отведению) было подключено к вертикальным отклоняющим пластинам электронного осциллографа, а другое отведение (примерно соответствующее первому стандартному отведению) подключалось к горизонтальным отклоняющим пластинам осциллографа. При таком отведении, охватывающем целое электрически активное поле, на электронный луч воздействовали две отклоняющие силы, соответствующие осям X и Y. Вследствие такого одновременного воздействия сил, приложенных под прямым углом, электронный луч всякий раз смещался не по какой-нибудь одной оси, а по их равнодействующей, всегда соответствующей диагонали параллелограмма сил, приложенных в направлении Y и X осей». Векторкардиограмма, полученная таким образом, состояла из трех петель, соответствующих зубцам P, T и комплексу QRS. Петля P самая меньшая, петля QRS самая большая и записывается быстрым движением луча. Петля T регистрируется медленным движением луча и располагается внутри петли QRS. Данный метод изобрел А.Л. Шеллонг (1936). Кроме того существуют и другие методы отведения векторкардиограммы, с которыми подробнее можно ознакомиться в книге И.Т. Акулиничева [10].

Хотя векторкардиоскопия появилась много десятилетий назад, тем не менее этот метод до сих пор не получил широкого распространения и практически не применяется в кардиологии. Основной причиной этого, вероятно, является сложная интерпретация полученных картин, что делает этот метод излишне трудоемким для его широкого использования.

В результате многоцентровых эпидемиологических исследований в 70–90-х гг. прошлого столетия

было показано, что основной причиной преждевременной или «внезапной» смерти является сердечно-сосудистая патология в которой доминирующую роль играет коронарная недостаточность, приводящая к инфарктам миокарда, фибрилляции желудочков и летальным исходам. В специальном исследовании, проведенном в г. Сиэтле (США), было показано, что если у пациента, находящегося вне стационара, внезапно возникает инфаркт миокарда и развивается фибрилляция желудочков, то своевременная дефибрилляция может сохранить жизнь этому пациенту. Аналогичные наблюдения сделаны ранее в блоках интенсивной терапии у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца. На основании подобного рода опыта у доктора Мировского возникла идея создать имплантируемый дефибриллятор. Это долгая история с преодолением огромного числа трудностей счастливо закончилась: тысячам пациентов в настоящее время спасают и продляют жизнь с помощью имплантируемых дефибрилляторов.

Мы начали с рассмотрения работ А.Ф. Самойлова о кольцевых ритмах, фибрилляции и электрокардиографии. Сейчас по электрокардиографии существует обширная литература и здесь уместно упомянуть, например, «Клиническую кардиографию» Л.И. Фогельсона [11] и «Руководство по электрокардиографии» В.Н. Орлова [12].

Еще совсем недавно могло сложиться впечатление о том, что возможности электрокардиографии исчерпаны. Однако в 2004 г. появилась работа [13], из которой вытекает, что у электрокардиографии есть большое будущее, так как продемонстрированы возможности, которые прямо связаны с решением так называемой обратной задачи кардиографии. Прямая задача кардиографии предстает в виде регистрации изменений электрического поля сердца в дистантных от сердца отведениях. Врач, рассматривая электрическую активность сердца в той или иной совокупности отведений, на основании опыта предыдущих поколений и используя дипольные или многопольные представления о происхождении ЭКГ, мысленно воссоздает картину хронотопографии возбуждения в реальном сердце. Все это в конечном итоге основано на многих предположениях и является гипотезой. В той работе, на которую было указано выше, эта задача решается более строгим путем.

Для этих целей на торс пациента надевается жилетка; на ее поверхности расположено 254 униполярных электрода, приблизительно равномерно распределенные по торсу. Пациента помещают в томограф и получают картину позиционирования сердца по отношению к электродам, отводящим электрограммы. Далее, с помощью суперкомпьютера данные от каждого из 254 электродов обрабатываются,

и с помощью специальных программ реконструируют динамику распространения возбуждения по сердцу. Самое удивительное состоит в том, что практически все принципиальные аспекты кругового движения возбуждения в суправентрикулярной области сердца при мерцательной аритмии были воспроизведены и совпали с данными экспериментальных исследований о мерцании, вызванной у собак с помощью электростимуляции. Сказанное прямо продемонстрировано на иллюстрациях, приведенных в цитированной выше работе. Данная работа не только расширяет возможности кардиографии, делая ее более точной, но позволяет наблюдать за динамикой изменений электрических процессов в миокарде и дает возможность их коррекции. Отметим, однако, что тот длинный путь, который прошла теперь уже стандартная электрокардиография от струнного гальванометра до общедоступного электрокардиографа, теперь предстоит пройти новому методу, в котором задействован суперкомпьютер с соответствующими программами и томографом. Все это, вероятно, преодолимо, но требует много времени.

С каждым годом расширяются и углубляются новые направления в медицинской практике, которые получили название клинических электрофизиологических исследований. В этих направлениях наши ученые внесли весомый вклад. Остановимся лишь на некоторых результатах, имеющих важное значение для клинической кардиологии.

В СССР в 1959 г. А.А. Вишневым впервые применена электроимпульсная терапия во время операции, после чего этот метод получил широкое распространение в нашей стране. В 1962 г. А.Н. Бакулев впервые в СССР имплантировал отечественный кардиостимулятор «Москит» пациентке с полной атриовентрикулярной блокадой. Тогда это был самый миниатюрный имплантируемый водитель ритма на ртутно-цинковых батареях с длительным сроком работы.

Первые внутрисердечные электрофизиологические исследования в нашей стране выполнены сотрудниками института им. А.Л. Мясникова С.П. Голицыным, С.Ф. Соколовым, Н.А. Мазуром. В начале 80-х гг. А.А. Гросс, С.П. Голицын и С.Ф. Соколов (Всесоюзный кардиологический научный центр (ВКНЦ) РАМН, СССР) впервые в СССР использовали метод чрезпищеводной регистрации электрических потенциалов сердца (ЧПЭС) левого предсердия. Метод ЧПЭС оказался высокоинформативным методом неинвазивного изучения проводящей системы сердца, диагностики сердечных аритмий и в дальнейшем нашел определенное клиническое применение.

В конце 70 – начале 80-х гг. прошлого века в клинической практике начали применяться методы

хирургического лечения нарушений сердечного ритма. В этой большой проблеме есть много специальных медицинских аспектов, которые не входят в задачу нашего изложения. Однако, когда мы рассматривали кольцевые ритмы сердца, то подчеркивали, что для их возникновения необходимы односторонний блок проведения и ткань должна быть достаточно больших размеров. Длительное время оставался неясным пусковой механизм возникновения циркуляции возбуждения, или re-entry. Открытие места возникновения триггерных событий для запуска циркуляции возбуждения в предсердиях произошло лишь в 1998 г., когда Хэссингуэр с сотрудниками при эндокардиальном электроанатомическом картировании обнаружили, что в подавляющем большинстве случаев спонтанного возникновения мерцательной аритмии триггерные события развиваются в так называемых рукавах легочных вен. Это положило начало нового направления в хирургическом лечении мерцательной аритмии. Пионерские работы в этой области выполнены Дж. Коксом в США. Наши хирурги, в частности из института им. Бакулева (Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревинский с сотрудниками) внесли свой вклад в развитие новой техники хирургического лечения суправентрикулярных нарушений ритма типа мерцания и трепетания. Здесь уместно подчеркнуть, что благодаря многолетним экспериментальным электрофизиологическим исследованиям была создана основа для возникновения и развития хирургических методов лечения аритмий сердца.

Мы начали рассмотрение вопросов электрофизиологии сердца с электрокардиографии, кольцевых ритмов сердца, дефибрилляции и хирургического лечения аритмий сердца. Это объясняется тем, что аритмии сердца являются одной из центральных проблем в кардиологии, от успехов лечения аритмий зависит качество и продолжительность жизни большого числа пациентов. И.П. Павлов говорил, что «физиология является служанкой медицины». Это высказывание прямо относится к такой области, как электрофизиология сердца, которая создает основу для многих направлений практической кардиологии.

Развитие экспериментальной электрофизиологии сердца коренным образом изменилось после создания в 1949 г. Г. Лингом и Р.В. Джерардом техники, которая позволила регистрировать внутриклеточные потенциалы покоя и потенциалы действия в различных органах и тканях, в том числе сердце. Этот метод получил название микроэлектродной техники. Принцип метода состоит в следующем: из специального тугоплавкого стекла вытягивали микропипетки, диаметр их кончика составлял около 0.5 мкм. Пипетки заполняли 3 М раствором хлористого калия. Одну пипетку вводили

внутриклеточно, а другая находилась во внеклеточном растворе. При проколе клеточной мембраны регистрировали разность потенциалов – в покоейся клетке это был потенциал покоя, а при ее возбуждении регистрировался потенциал действия. Очень быстро микроэлектродная техника распространилась и стала одним из основных методов экспериментальных исследований. Уже в 1960 г. в США опубликована монография Б. Гоффмана и П. Крейнфильда «Электрофизиология сердца», в которой подведены главные итоги 10-летнего опыта применения микроэлектродов на сердечной ткани. В 1962 г. эта книга переведена на русский язык и до сих пор является одним из основных руководств по клеточной электрофизиологии сердца [14].

Внедрению микроэлектродной техники в практику исследований в нашей стране во многом способствовали работы академика П.Г. Костюка [15] и члена-корреспондента РАН А.Л. Бызова с сотрудниками [16]. Первые работы в нашей стране на сердце были выполнены С.А. Ковалевым [17], Л.В. Розенштраухом и А.В. Раковой [18].

Важную роль в анализе электрических процессов в клеточных структурах сердца внесли ряд отечественных ученых, среди которых в первую очередь должны быть отмечены член-корреспондент РАН Л.М. Чайлахян, д.ф.-м.н. В.В. Смолянинов, к.б.н. М.Б. Беркинблит и др. Некоторые ученые из научных школ профессора М.Г. Удельного и Г.И. Косицкий, академик УАН Е.Б. Бабский внесли определенный вклад в развитие электрофизиологии сердца.

Работы Л.М. Чайлахяна, М.Б. Беркинблита и их сотрудников развивали уникальное направление, в котором ключевую роль в процессе распространения возбуждения в синцитиальных структурах сердца играл геометрический фактор, от которого во многом зависела скорость распространения возбуждения в узловых структурах сердца – синоатриальном и атриовентрикулярном узлах. Наиболее важные результаты этих исследователей обобщены в работе [19].

В 70–80-е гг. значительное развитие в нашей стране получили работы по моделированию клеточных процессов сердца благодаря семинарам, которые организовали академик И.М. Гельфанд и профессор С.В. Фомин. В семинарах принимали участие не только биологи, но и молодые физики и математики. Моделирование клеточных процессов сердца входило в круг вопросов, которые обсуждались на этих неформальных собраниях. Благодаря этим семинарам в конце концов возникали целые группы ученых, которые продолжали свои исследования самостоятельно. Одним из таких примеров является лаборатория профессора В.И. Кринского

(сотрудники А.М. Перцов, В.Н. Фаст, В.И. Кукушкин, Ю.М. Кокос и др.), много сделавшие для теоретического анализа аритмий в плоских двухмерных возбудимых средах. Их элементами аксиоматически задавались свойства рефрактерности, возбуждения и состояние покоя. Справедливости ради следует отметить, что первую такую работу, в которой было показана возможность развития re-entry на неоднородной рефрактерности, выполнена И.С. Балаховским [20].

Понятие «идеальной возбудимой среды» восходит к классической работе Н. Винера и А. Розенблюта [21], в которой это понятие было введено впервые и в дальнейшем широко использовалось в работах по моделированию нормального и аномального распространения возбуждения в сердце. Нельзя не отметить еще одно из новых направлений исследований аритмий, в основе которого лежит окислительно-восстановительная реакция, получившая имя ее открывателей, – реакция Белоусова–Жебатинского. Эти работы были удостоены Ленинской премии СССР, что свидетельствует о важном значении, которое придавалось этому направлению исследований.

Пионерское отечественное исследование опубликовано в серии работ и монографии А.Г. Камкина и сотрудников [22].

А.Г. Камкин и И.С. Киселева – ученики профессора Г.И. Косицкого – одними из первых получили экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что кардиомиоциты обладают чувствительностью к растяжению, благодаря которой могут возникать так называемые ранние постдеполяризации. Последние способны вызывать тесно сцепленные экстрасистолы, которые служат триггером для запуска процессов циркуляции возбуждения (re-entry), а также аритмиям, формирующимся по механизму эктопического фокуса.

Проблема механочувствительности кардиомиоцитов остается во многом не выясненной, о чем свидетельствует тот факт, что до сих пор не известны молекулярные основы и ионные механизмы чувствительности к растяжению. Согласно нашим последним данным высокой чувствительностью к механическим нагрузкам облают кардиомиоциты, расположенные в так называемых рукавах легочных вен, что согласуется с высокой способностью кардиомиоцитов этой области к триггерной активности, которая запускает мерцательную аритмию в клинических условиях.

Особую роль в отечественной экспериментальной кардиологии и электрофизиологии сыграли труды профессора М.Г. Удельного и его школы. Работая на кафедре физиологии человека и животных в МГУ, а впоследствии с 1960 г., совмещая эту работу с руководством лаборатории физиологии

кровообращения в Институте терапии РАМН (позднее Кардиологический центр), М.Г. Удельнов имел широкие возможности для реализации планов по разносторонним исследованиям сердечно-сосудистой системы. Эти исследования включали ряд ключевых проблем кардиологии: коронарное кровообращение и его регуляция (Е.Б. Новикова, А.В. Трубецкой), механорецепторная активность нервных волокон сердца (Ф.П. Ясиновская, Г.Г. Белошапка), изучение диастолического расслабления сердца и ее регуляция (Ц.Р. Орлова), почечная гипертензия (Н.Т. Ковалева), стресс и атеросклероз (Н.Л. Ястребцева), перикард как рефлексогенная зона (Б.С. Кулаев), регуляция сосудов внутренних органов (И.М. Радионов), экстракардиальная и внутрисердечная регуляция сердца (Г.Н. Копылова, Г.Е. Самонина), автоматия сердца (Г.С. Сухова) и многое другое.

Собственно электрофизиологией сердца в лаборатории М.Г. Удельного с 1961 г. занимался выпускник кафедры физиологии человека и животных МГУ Л.В. Розенштраух. После защиты кандидатской (1964) и докторской (1975) диссертаций он стал руководителем лаборатории электрофизиологии сердца, которой руководит до настоящего времени. В 2003 г. Л.В. Розенштраух был избран академиком РАН. За многие десятилетия в лаборатории был выполнен ряд важных работ, отмеченных тремя Государственными премиями СССР и РФ.

Исследования, проведенные совместно с профессором В.А. Саксом, позволили сформулировать положение о внутриклеточном транспорте энергии с помощью внутриклеточных креатинфосфокиназных систем: креатина, креатинфосфата и креатинфосфокиназы (КФК). При длительной, многочасовой суперфузии фрагмента миокарда лягушки нормальным перфузионным раствором, сила сокращения сердечной мышцы уменьшалась параллельно снижению внутриклеточного содержания креатина. Добавление в перфузионный раствор креатина восстанавливало до исходного уровня внутриклеточное содержание креатина и силу сокращения. Эти данные, наряду с кинетическим анализом митохондриальных и миофибриллярных КФК-реакций, позволили заключить, что процесс транспорта энергии от митохондрий к миофибриллам определяется КФК-реакциями в местах образования и использования аденозинтрифосфата (АТФ). За этот цикл работ, признанный как Открытие СССР, авторы были удостоены Государственной премии СССР в 1976 г.

Две другие премии были получены за создание и внедрение в практику первых кардиотропных фенотиазинов, обладающих антиаритмическим действием: этмозин и этацизин (1987). При работе с кардиотропными фенотиазинами удалось создать

количественный метод оценки антиаритмической активности препаратов I класса. Обычно для этих целей используется так называемая модель Харриса, которая сводится к двухстадийной окклюзии левой нисходящей коронарной артерии. Первая стадия – окклюзия левой нисходящей коронарной артерии на игле. Сразу после окклюзии игла удаляется и в течение 30 мин регистрируется ЭКГ для выявления полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Спустя указанное время окклюзия завершается полностью и через 24 ч, после создания полного А-В-блока путем инъекции формальдегида в район узловой предсердно-желудочковой границы, начинают тестировать препарат. При действии этацизина оказалось, что эктопический ритм мог достигать от 50 до 40 ударов в минуту. Такой ритм возможен при двух условиях: либо это проявление нормального желудочкового ритма, либо это сниженный эктопический ритм, вызванный ишемией. Решить эту дилемму оказалось возможным с помощью хлористого цезия, который, как нами было показано, не влияет на эктопический ритм, связанный с ишемией, и полностью подавляет нормальный идиовентрикулярный ритм. Сравнение двух препаратов показало, что этмозин значительно слабее подавлял аритмии, связанные с ишемией, по сравнению с этацизином. Еще один антиаритмический препарат, относящийся к группе III класса, – нибентан – был удостоен Государственной премии РФ в 2004 г. Особая роль, которая принадлежит методам современной электрофизиологии в создании антиаритмических препаратов, рассмотрена в статье [23].

Большое внимание в лаборатории электрофизиологии уделялось вопросам нервной регуляции сердца. Эта тематика была предложена профессором М.Г. Удельновым, разработке которой он посвятил долгие годы собственных исследований [24, 25].

За цикл работ «Электрофизиологические исследования регуляции сердечного ритма» Л.В. Розенштраух был награжден в 2016 г. Золотой медалью им. И.П. Павлова РАН. Вот список цикла работ, за который была присуждена эта медаль [26–46].

Основное внимание в исследованиях, длящихся с 1967 г. до настоящего времени, сосредоточено на клеточных аспектах вегетативного контроля сердца со стороны парасимпатических нервов. В работах использовали такие экспериментальные методы, как одно- и двухканальные микроэлектродные отведения, многоканальное (до 254 электродов) электрическое картирование, оптическое картирование с помощью фотодиодных матриц и видеокамеры, математическое моделирование, включая моделирование на суперкомпьютерах.

Наиболее неожиданным результатом стал впервые обнаруженный феномен: в ткани предсердий

лягушки и карпа, а также в клетках синоатриального узла кролика и мышцы при действии ацетилхолина развивались зоны локальной временной невозбудимости. Электрофизиологический механизм явления невозбудимости и его роль в развитии аномалий распространения возбуждения воспроизведен на плоской двумерной аксиоматической модели совместно с А.В. Холоповым и на детальной компьютерной модели волокна синоатриального узла теплокровных животных в совместном исследовании с Р.Р. Алиевым. Экспериментальная демонстрация явления невозбудимости в синусовом узле кролика на изолированном препарате правого предсердия при воздействиях ацетилхолина включена в программу студенческого практикума по физиологии на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета МГУ.

Ионный механизм невозбудимости связан с тем, что ацетилхолин, активируя холинорецепторы, сильно увеличивает выходящие токи, при этом входящие деполяризующие токи не могут развиваться. Возбудимость восстанавливается, когда ослабевает действие ацетилхолина за счет его гидролиза холинэстеразой и, как следствие, снижается внутриклеточная активность G_i -белков.

Явление невозбудимости может играть важную роль в нейрогенной регуляции ритма сердца: определять изменение синусового ритма; служить причиной развития аномалий проведения возбуждения, вплоть до мерцательной аритмии; осуществлять нейрогенный контроль активности предсердных клеток в рукавах легочных вен и влиять на отражение возбуждения (феномен «эхо») от легочных вен в предсердия.

В лаборатории Л.В. Розенштрауха экспериментально доказано, что невозбудимость может определять изменение синусового ритма. Более того, открыт новый механизм его регуляции. Благодаря одновременной регистрации активности двух клеток синусового узла (истинного и латентного водителей ритма) на изолированном препарате правого предсердия кролика выявлена локальная невозбудимость в клетках узла в условиях избирательной активации постганглионарных внутрисердечных нервов. Такая активация достигалась с помощью прямого раздражения узловых тканей короткими стимулами длительностью 0.1 мс. Локальная невозбудимость охватывала не весь узел, большая его часть продолжала возбуждаться, но в замедленном ритме. Методом детального оптического картирования удалось выяснить следующее: если стимуляция постганглионарных нервов приводила к замедлению ритма синусового узла менее чем на ~20% от исходной величины, то механизм замедления обусловлен хорошо известным снижением скорости диастолической деполяризации в клетках

узла. В тех случаях, когда замедление происходило более чем на ~20%, в ткани водителя ритма образовывались невозбудимые зоны, вследствие чего он мигрировал в пределах самого узла или за его пределы. Таким образом, при определенных условиях развитие локальной невозбудимости вызывает замедление ритма в результате миграции водителя ритма в другие области пейсмекера или за его границы. Это и есть новый нейрогенный механизм регуляции частоты спонтанного возбуждения пейсмекера. Авторы нового механизма предполагают, что он реализуется в самых разных физиологических условиях. Например, при дыхательной аритмии каждый дыхательный цикл которой, как известно, обусловлен повышением тонуса парасимпатических нервов. Интервал между циклами синусового узла при такой аритмии может в два и более раз превосходить длительность среднего цикла синусового ритма. Кратковременное выключение из активности наиболее «быстрых» областей синусового узла при развитии невозбудимости вызывает миграцию водителя в более «медленные» участки пейсмекера. В результате обеспечивается замедление ритма в достаточно широком диапазоне изменений частоты, характерном для дыхательной аритмии.

Невозбудимость как причина, которая приводит к развитию аномалий проведения вплоть до мерцательной аритмии, была выявлена Розенштраухом с сотрудниками в экспериментах на изолированных предсердиях лягушки. Когда экстракардиальные парасимпатические нервы этих препаратов подвергали раздражению, возникала высокочастотная клеточная активность – до 10 Гц. Электрографическая активность напоминала пароксизмы мерцательной аритмии. Судя по электрическому картированию, развитие аритмий связано с невозбудимыми сложной геометрической структуры областями в предсердиях. При выходе из торможения (благодаря тканевой холинэстеразе) в пределах этих областей образуются «проводящие коридоры», формирующие множественные островки невозбудимости, между которыми проходит волна возбуждения от венозного синуса. Если такая волна движется по границе невозбудимой области, периметр которой равен или больше длины волны, и вся область одновременно выходит из торможения, то возникает замкнутый контур циркуляции возбуждения (re-entry) вокруг отрезка с линейным размером $L = RV/2$ (R – рефрактерный период; V – скорость проведения). Ротация возбуждения может происходить и вокруг «мелких препятствий», их суммарный периметр равен или больше длины волны. Контур re-entry возникает и исчезает, при этом частота вновь возникшего контура всегда меньше или равна частоте погибшего. Последнее получено

экспериментально и доказано теоретически на плоской двумерной математической модели, свойства которой задавались аксиоматически. Полученные результаты на амфибиях помогают выяснить детали развития re-entry в возбудимых тканях. С помощью экстраполяции этих данных на узловую ткань теплокровного животного легче выявить сложную роль перехода невозбудимости в возбудимое состояние в синоатриальном узле, когда он вовлечен в нейрогенный аритмогенез.

Влияние невозбудимости на нейрогенный контроль активности предсердных клеток в рукавах легочных вен стал изучать после того, как было обнаружено, что в устьях легочных вен у человека происходят триггерные события, запускающие мерцательную аритмию. Затем начались разносторонние исследования механизмов развития этих триггерных событий, которые изучали на препаратах легочных вен, полученных от крыс. В итоге показано, что в предсердных клетках рукавов легочных вен (ПКРЛВ) возникает автоматическая активность благодаря развитию диастолической деполяризации и ранних постдеполяризации. Последняя обеспечивает высокочастотную активность, которая запускает мерцательную аритмию предсердий.

Клеточные структуры рукавов легочных вен обладают некоторыми электрофизиологическими особенностями: нестабильность мембранного потенциала покоя в ПКРЛВ, которая предрасполагает к развитию в них блоков проведения и стимуляция предсердий и нейрогенные воздействия на ПКРЛВ способствуют отражению возбуждения от рукавов легочных вен. Ранее подобного рода явление было обнаружено в атриовентрикулярном соединении и получило название феномена «эхо», который вызывает развитие предсердных тахикардий вследствие поддержания циклического движения волны из рукавов легочных вен в предсердие и в обратном направлении. Иначе говоря, непрерывность движения возбуждения по предсердиям приводят к пароксизмальной и хронической формам тахикардий.

Результаты, полученные в цикле работ Л.В. Розенштрауха, позволяют глубже понять вегетативный контроль ритма сердца в норме и при самой распространенной форме аритмий – мерцательной.

Успехи современной электрофизиологии сердца во многом определяются новейшими методами, которые позволяют проводить анализ тех или иных явлений на клеточном и молекулярном уровнях. Ярким примером тому служит создание так называемой техники фиксации потенциала на одиночных кардиомиоцитах; с помощью последней можно изучать различные типы ионных токов, позволяет проводить кинетический анализ работы отдельных ионных каналов и регистрировать токи одиночных ионных каналов. Пионерские исследования в этом направлении выполнены в лаборатории электрофизиологии сердца Кардицентра А.И. Ундровина-сом совместно со специалистами из Института физиологии им. Богомольца. Первые отечественные работы в этом направлении опубликованы в 1980 и 1982 г. [47, 48].

Итоги начального этапа применения техники фиксации потенциала одиночных сердечных клетках при изучении интегральных токов и токов одиночных ионных каналов подведены в монографии В.И. Пидоплечко и А.Н. Верхратского [49].

В 90-е гг. отечественная наука понесла большие потери, когда из страны уехало много талантливых молодых ученых и сегодня, более чем 20 лет спустя, эти потери ощущаются. И тем не менее общая и частная электрофизиология сердца, преодолевая различные трудности, продолжают развиваться в нашей стране, о чем свидетельствуют публикации высокого уровня наших молодых ученых Кардицентра и МГУ – Ю.В. Егорова, В.С. Кузьмина, Д.В. Абрамочкина и ряда других. Молодые исследователи-электрофизиологи успешно работают в разных городах России: в Екатеринбурге эффективно работают воспитанники школы В.Я. Изакова и В.С. Мархасина, в Сыктывкаре – В.А. Прошева и многие другие. Это вселяет оптимизм и надежду на хорошее будущее отечественной электрофизиологии сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. **И.П. Павлов**
Памяти А.Ф. Самойлова // Казанский медицинский журнал, 1931. №4–5. С. 331–332.
2. **А.Ф. Самойлов**
Гарвей и его заслуги // Самойлов А.Ф. Избранные статьи и речи. Москва: Изд-во АН СССР, 1946. – 312 с.
3. **А.Ф. Самойлов**
Энгельман // Русские ведомости, 1909. №119. 5 с.
4. **А.Ф. Самойлов**
Работы Магнуса и его лаборатории в Утрехте // Успехи экспериментальной биологии, 1924. Т. 3, серия Б, №1–2. С. 30.
5. **А.Ф. Самойлов**
Расположеніе музыкальныхъ интерваловъ на линіи, на плоскости и въ пространстве // Извѣстія Россійской Академіи Наукъ. VI серия, 1919. Т. 13, №16–18. С. 1155–1178.
6. **А.Ф. Самойлов**
Алипиевы ряды древнегреческого музыкального письма и демонстрация с помощью шаблона единства плана и конструкций // Известия общества

- археологии, истории и этнографии при Казанском университете, 1919. Т. 30, вып. 4. С. 357–162.
7. **Н.Л. Гурвич, Г.С. Юньев**
О восстановлении нормальной деятельности фибриллирующего сердца посредством конденсаторного разряда // Бюл. exper. биол. и мед., 1939. №8. С. 55–59.
 8. **Н.Л. Гурвич**
Фибрилляция и дефибрилляция сердца. Москва: Медгиз, 1957. – 252 с.
 9. **Н.Л. Гурвич**
Основные принципы дефибрилляции сердца. Москва: Медицина, 1975. – 231 с.
 10. **И.Т. Акулиничев**
Практические вопросы векторкардиоскопии. Москва: Медгиз, 1960.
 11. **Л.И. Фогельсон**
Клиническая кардиография. Москва: Медгиз, 1957.
 12. **В.Н. Орлов**
Руководство по электрокардиографии. Москва: Медицина, 1984.
 13. **С. Ramanathan, R.N. Ghanem, P. Jia et. al.**
Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmias // Nature Medicine, 2004. №14. Pp. 1–7.
 14. **Б. Гофман, П. Крейнфильд**
Электрофизиология сердца. Москва: Иностранная Литература, 1962.
 15. **П.Г. Костюка**
Микроэлектродная техника. Киев: Наукова Думка, 1960.
 16. **А.Л. Бызов, М.М. Бонгард**
Катодный повторитель для работы с микроэлектродами // Физиол. журн. СССР, 1959. Т. 45. С. 111.
 17. **С.А. Ковалев**
Электрическая активность одиночных миокардиальных волокон // Тр. Моск. общ-ва испытателей природы, 1964. Т. 9. С. 105.
 18. **Л.В. Розенитраух, А.В. Ракова**
Микроэлектродные исследования аконитиновой модели фибрилляции // Физиол. журн. СССР, 1965. Т. 51. С. 1070.
 19. Руководство по физиологии, «Физиология сердца», Ленинград: Наука, 1980.
 20. **И.С. Балаховский**
Некоторые режимы распространения возбуждения в идеальной возбудимой среде // Биофизика, 1965. Т. 10. С. 1063–1066.
 21. **N. Wiener, A. Rosenblueth**
The mathematical formulation of the problem of conduction of impulse in a network of connected elements, specifically in cardiac muscle // Arch. Inst. Card. Mex., 1946. V. 16, №3. Pp. 205–265.
 22. **А.Г. Камкин, В.Н. Ярыгин, И.С. Киселева**
Механоэлектрическая обратная связь в сердце. Москва: Просвещение. 2003.
 23. **Л.В. Розенитраух**
Экспериментальная электрофизиология сердца в создании новых препаратов // Природа, 2012. №8. С. 10–16.
 24. **М.Г. Удельнов**
Нервная регуляция сердца. Москва: Изд. МГУ, 1961.
 25. **М.Г. Удельнов**
Физиология сердца. Москва: Изд. МГУ, 1975.
 26. **Д.В. Абрамочкин, В.С. Кузьмин, Г.С. Сухова, Л.В. Розенитраух**
Феномен холинэргической невозбудимости в предсердном миокарде низших позвоночных животных // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2009. Т. 95, №1. С. 49–57.
 27. **Р.Р. Алиев, Д.В. Абрамочкин, Л.В. Розенитраух**
Теоретическое и экспериментальное изучение модальности реакций клеток водителя ритма синоатриального узла привагусной стимуляции // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2009. Т. 95, №1. С. 49–57.
 28. **Т.М. Виноградова, Т.Н. Юзюк, А.В. Зайцев, Л.В. Розенитраух**
Развитие локальной невозбудимости в клетках синусового узла и других клетках с диастолической деполяризацией в правом предсердии кролика при действии ацетилхолина // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 1996. Т. 82, №10–11. С. 1–19.
 29. **В.С. Кузьмин, Л.В. Розенитраух**
Современные представления о механизмах возникновения фибрилляции преципи предсердий. Роль миокардиальных рукавов в легочных венах // Успехи физиол. наук, 2010. Т. 41, №4. С. 3–26.
 30. **Л.В. Розенитраух, С.А. Юрьев, А.В. Юшманова-Ракова, М.Г. Удельнов**
Наблюдения за активностью волокон венозного синуса, предсердий и желудочков при пароксизмах аритмий, возникающих на фоне вагусного торможения // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1967. Т. 53, №7. С. 800–808.
 31. **Л.В. Розенитраух, А.В. Юшманова, М.Г. Удельнов**
Сопоставление мембранных потенциалов в двух пунктах предсердий при аритмиях нейрогенной природы // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1969. Т. 55, №1. С. 56–62.
 32. **Л.В. Розенитраух, А.В. Холопов, А.В. Юшманова**
Вагусное торможение – причина образования замкнутых путей проведения возбуждения в предсердиях // Биофизика, 1970. Т. 15, вып. 4. С. 690–700.
 33. **Л.В. Розенитраух, А.В. Холопов**
Активация внутрисердечных нервов, образование зон временной невозбудимости и развитие аритмий при электростимуляции предсердий // Биофизика, 1971. Т. 16, вып. 6. С. 1064–1073.
 34. **Л.В. Розенитраух, А.В. Холопов, А.В. Юшманова**
Связь между образованием «проводящих коридоров» в заторможенных вагусом зонах и развитием аритмий // Биофизика, 1972. Т. 17, вып. 6. С. 1098–1104.
 35. **Л.В. Розенитраух, А.В. Холопов**
Роль блуждающих нервов в возникновении и прекращении предсердных тахикардий // Кардиология, 1975. Т. 15, №1. С. 38–48.

36. **Т.Н. Юзюк, В.В. Федоров, А.В. Зайцев, Л.В. Розенштраух**
Возникновение локальной невозбудимости в синусовом узле кролика при раздражении внутрисердечных парасимпатических нервов // Кардиология, 1997. Т. 37, №4. С. 34–42.
37. **D.V. Abramochkin, V.S. Kuzmin, G.S. Suchova, L.V. Rosenshtraukh**
Modulation of rabbit sinoatrial nodesequence by acetylcholine and isoproterenol investigated with optical mapping technique // Acta Physiol., 2009. V. 196, Iss. 4. Pp. 385–394. DOI: 10.1111/j.1748–1716.2009.01963.x.
38. **D.V. Abramochkin, B.S. Kuzmin, G.S. Sukhova, L.V. Rosenshtraukh**
Investigation of pacemaker shift in the rabbit sinoatrial node using the optical mapping technique // Biophysics, 2010. V. 55, Iss. 3. Pp. 442–446. DOI: 10.1134/S0006350910030152.
39. **D.V. Abramochkin, V.S. Kuzmin, G.S. Suchova, L.V. Rosenshtraukh**
Cholinergic modulation of activation sequence in the atrial myocardium of non-mammalian vertebrates // Comp. Biochem. Physiol. A, 2009. V. 155, Iss. 2. Pp. 231–236. DOI: 10.1016/j.cbpa.2009.11.002.
40. **Y. Egorov, V.V. Kuzmin, A.V. Glukhov, L.V. Rosenshtraukh**
Electrophysiological characteristics rhythm disturbances and conduction discontinuities under autonomic stimulation in rat pulmonary myocardial vein // J. Cardiovascular Electrophysiol., 2015. V. 26, Iss. 10. Pp. 1130–1139. DOI: 10.1111/jce.12738.
41. **V.V. Fedorov, W.J. Hucher, H. Dobrzynski, L.V. Rosenshtraukh**
Postganglionic nerve stimulation induced temporal inhibition of excitability in rabbit sinoatrial node // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2006. V. 291. Pp. 612–623. DOI: 10.1152/ajpheart.00022.2006.
42. **L.V. Rosenshtraukh, A.V. Zaitsev, V.G. Fast, F.M. Pertsov, V.I. Krinsky**
Vagally induced block and delayed conduction as a mechanism for circus movement tachycardia in frog atria // Circulation Research, 1989. V. 64, Iss. 2. Pp. 213–226. DOI: 10.1161/01.RES.64.2.213.
43. **L.V. Rosenshtraukh, P.Y. Danilo, E.P. Anyukhovskiy, S. Steinberg, V.I. Rybin, M.R. Rosen**
Mechanisms for vagal modulation of ventricular repolarization and of coronary occlusion-induced lethal arrhythmias in cats // Circulation Research, 1994. V. 75, Iss. 4. Pp. 722–732. DOI: 10.1161/01.RES.75.4.722.
44. **L.V. Rosenshtraukh, V.V. Fedorov, O.F. Sharifov**
Cholinergic atrial fibrillation // Cardiac electrophysiology: From cell to bedside / Eds D.P. Zipes, J. Jalife. N.Y.: 2004. Pp. 306–316.
45. **R.B. Schuessler, L.V. Rosenshtraukh, J.P. Boineau, B.J. Bromberg, J.L. Cox**
Spontaneous tachyarrhythmias after cholinergic suppression in isolated perfusion canine right atrium // Circulation Research, 1991. V. 69. Pp. 1075–1087.
46. **T.V. Vinogradova, V.V. Fedorov, T.N. Zzyuk, A.V. Zaitsev, L.V. Rosenshtraukh**
Local cholinergic suppression of pacemaker activity in rabbit sinoatrial node // J. Cardiovascular Pharmacology, 1988. V. 44. Pp. 213–226.
47. **R. Bodewei, S. Hering, B. Lemke, L.V. Rosenshtraukh, A.I. Undrovinas et al.**
Characterisation of the fast sodium current: Simulation of the clamped membrane potential // J. Physiol. (UK), 1982. №325. Pp. 301–315.
48. **A.I. Undrovinas, A.V. Yushmanova, S. Hering, L.V. Rosenshtraukh**
Voltage clamp method on single cardiac cells from adult rat heart // Experiencia, 1980. V. 36, №5. Pp. 572–573.
49. **В.И. Пидоплечко, А.Н. Верхратский**
Электрофизиологические исследования одиночных клеток мышцы сердца. Киев: Наукова Думка, 1989.

Физиология сердца и сосудистой системы: физиология сердца

The Physiology of the Heart and the Vascular System: the Physiology of the Heart

В.И. Капелько

Насосная функция сердца является главной его функцией, она позволяет организму выполнять разнообразные виды деятельности и обеспечивается тремя основными свойствами миокарда – сократимостью, расслабимостью и растяжимостью. Стабильное выполнение сердцем насосной функции основано прежде всего на механизмах его саморегуляции, а также на реакции на разнообразные гуморальные и нервные влияния. Саморегуляция изолированного сердца обеспечивает соответствующее изменение функции в ответ на увеличение притока и сопротивления, а также на изменение частоты и ритма сокращений. Наряду с этим сердце благодаря заложенной в ядрах кардиомиоцитов программе имеет возможность успешно адаптироваться к действию внутренних и внешних факторов. Наконец, все достижения экспериментальной кардиологии трансформируются в понимание поведения сердца человека – клиническую физиологию.

Саморегуляция и метаболизм сердца

С момента, когда Вильям Харвей в 1628 г. сформулировал теорию кровообращения и установил центральную роль сердца, этот орган долгие десятилетия не служил предметом пристального изучения. Лишь в отдельных работах в XVIII–XIX столетиях были сделаны наблюдения, в известной мере характеризующие работу сердца [1]. В частности, в Германии стали появляться статьи по изучению работы изолированного сердца лягушки (П.П. Сущинский, 1868) и собаки (О. Франк, 1895–1898). И только в начале XX столетия в Лондоне в лаборатории Эрнста Старлинга был выполнен ряд систематических исследований на сердцах млекопитающих и сердечно-легочном препарате, создавших основу современного понимания физиологии сердца.

Любопытно высказывание Чарльза Дарвина об авторстве идеи: «Недостаточно высказать новую идею, нужно ее высказать так, чтобы она произвела впечатление, и человека, сумевшего это сделать, будут считать автором со всеми вытекающими отсюда последствиями». И до Старлинга были ученые,

например О. Франк, которые заявляли о зависимости силы сокращения от исходного диастолического давления, и довольно часто эту зависимость называют механизмом Франка–Старлинга, но Старлинг подошел к этому более фундаментально и оформил идею в монографии. Именно в работах лаборатории Старлинга в 1914 г. была убедительно измерена и доказана зависимость сердечного выброса от величины притока к сердцу [2]. Он сформулировал правило, вошедшее в физиологию как закон Старлинга: «Сила сокращения желудочков сердца, измеренная любым способом, является функцией длины мышечных волокон перед сокращением». Эта закономерность была в дальнейшем неоднократно подтверждена разными исследователями и в опытах на целых, в том числе бодрствующих, животных и на человеке. Поэтому правомерно присвоение имени Старлинга основному закону деятельности сердца – равенству притока и оттока в стационарном состоянии сердца, без чего невозможна устойчивая работа сердца как насоса.

Понимание механизма закона Старлинга пришло уже во второй половине XX в., когда Д. Хэнсон, А. Хаксли и Х. Хаксли (1952–1957), исследуя скелетные мышцы, сформулировали теорию «скользящих нитей», за что были удостоены Нобелевской премии. Они доказали, что растяжение мышцы реализуется в удлинении каждого саркомера, при этом увеличивается зона взаимодействия актиновых и миозиновых нитей. Аналогичное явление возникает и в сердечной мышце, происходит большее укорочение саркомеров, реализующееся в увеличении выброса из желудочка. Позже было показано, что растяжение кардиомиоцитов сопровождается соответствующим увеличением порции Ca^{2+} , выделяемой для адекватной активации миофибрилл.

Также в начале XX в. в лаборатории Старлинга было установлено другое фундаментальное явление, а именно постоянство ударного выброса при разном артериальном давлении. Первое наблюдение было сделано в работе российского физиолога Глеба Васильевича фон Анрепа (1889–1955) – выпускника

Военно-медицинской академии, слушавшего лекции И.П. Павлова. По его же предложению Г.В. Анреп был командирован в лабораторию Старлинга. Там он выполнил работу по изучению роли надпочечников в регуляции артериального давления [3]. Раздражая чревной нерв, он наблюдал повышение артериального давления, во время которого наблюдал двухфазную реакцию изменения объема сердца – начальное увеличение с последующей стабилизацией на несколько меньшем уровне, что позволяло предполагать повышение сократимости миокарда. Аналогичный результат был им получен на сердечно-легочном препарате; адреналин усиливал эту адаптивную реакцию. После завершения стажировки Г.В. Анреп возвратился в Россию, где вскоре принял участие в Первой мировой войне в качестве врача и был награжден Георгиевским крестом. В 1920 г. он эмигрировал сначала в Англию, где был избран членом Королевского общества, а затем в Египет. Там он возглавлял кафедру физиологии в Каирском университете.

Наблюдения Г.В. Анрепа были вскоре развиты в трудах лаборатории Старлинга [4]. На сердечно-легочном препарате собаки и кошки авторы наблюдали постоянство минутного объема при вариации артериального сопротивления в широком физиологическом диапазоне – от 80 до 200 мм рт. ст., причем этот феномен сохранялся как при низком, так и при высоком венозном притоке. Эта реакция представлялась удивительной, потому что уже было известно, что увеличение силы сокращения мышцы сочетается с уменьшением ее укорочения, что должно бы выражаться в уменьшении ударного объема. Но долгие годы механизм этой саморегуляторной реакции оставался вне изучения.

Ренессанс в изучении феномена Анрепа наступил в 1960 г., когда в США Стэнли Сарнофф с соавторами опубликовал сенсационную работу, в которой сообщил, что эффект Анрепа, по существу, представляет новый тип саморегуляции сердца. Основываясь на результатах опытов на изолированном сердце собаки, в которых при повышении сопротивления не менялось конечное диастолическое давление в левом желудочке, он считал, что при этом увеличивается сократимость миокарда и предложил термин «гомеометрическая саморегуляция» в отличие от «гетерометрической саморегуляции», характеризующей механизм Старлинга. Однако в работе был допущен методический просчет: авторы использовали конечное диастолическое давление как показатель наполнения желудочка, тогда как известно, что между этими показателями нет прямой зависимости. К тому же из 19 успешных опытов показаны иллюстрации только некоторых, а не средние данные.

Вскоре интерпретация Сарноффа была оспорена другой группой ведущих ученых США [5],

повторивших опыты Сарноффа с изменением давления в аорте, но с регистрацией окружности сердца. Они наблюдали обязательное расширение сердца при повышенном сопротивлении, т.е. постоянный ударный выброс поддерживался за счет увеличенного растяжения камеры желудочка. Более того, при стабилизированном притоке феномен Анрепа не воспроизводился, ударный объем уменьшался. Это соответствовало результатам, полученным на изолированных папиллярных мышцах [6]. Они позволили заключить, что феномен Анрепа реализуется с увеличением объема желудочка, как было первоначально показано в опытах Анрепа, и, значит, термин «гомеометрическая саморегуляция» не обоснован. Эта, а также последовавшие за ней другие работы скомпрометировали данный термин, некритически воспринятый некоторыми отечественными учеными. В дальнейшем выяснилось, что при этом включается и фактор увеличенного коронарного кровотока. Он составляет основу так называемого феномена Грегга – увеличение силы сокращений при повышении скорости перфузии коронарного русла. Позже было показано, что повышенное гидростатическое давление заставляет открываться кальциевые каналы в мембранах кардиомиоцитов, что в конечном итоге повышает количество Ca^{2+} , действующего на миофибриллы и повышающего их сократимость. Кроме того, было показано участие и других внутриклеточных сигнальных систем в реализации феномена. Таким образом, первоначальный смысл, вложенный Сарноффом в данный термин, оказался несостоятельным, а сам феномен, вероятно, справедливо бы назвать феноменом Анрепа–Старлинга.

Позже термин «гомеометрическая саморегуляция» стали применять к разнообразным ситуациям, связанным с изменением ионного транспорта в кардиомиоцитах, например при увеличении частоты сокращений, парной стимуляции и пр., когда исходная длина изолированной мышцы или объем желудочка стабилизированы. Стремительный прогресс в этой области был достигнут в 70-х гг. прошлого столетия благодаря трудам биохимиков (А. Катц, А. Фабиато и Ф. Фабиато) и физиологов (Г. Лангер). Было выяснено, что индуцированное возбуждением повышение уровня Ca^{2+} в кардиомиоцитах и их сокращение завершаются расслаблением главным образом благодаря активности Ca^{2+} -АТФазы мембран саркоплазматического ретикулума, обеспечивающей поглощение Ca^{2+} . Накопленный в ретикулуме Ca^{2+} в основном служит активатором миофибрилл при следующем возбуждении.

Эти представления были уточнены и развиты в СССР. Применение мягкой гомогенизации миокарда в течение коротких промежутков времени позволило получить гораздо более высокую кальцийтранспортирующую активность микросом

и оценить таким образом количество белка саркоплазматического ретикулаума в миокарде. Оно оказалось в пределах 2–4 мг/г [7]. Расчеты показали, что за 200 мс (обычное время расслабления миокарда морской свинки) саркоплазматический ретикулум способен поглотить 60–100 наномолей Ca^{2+} , что превышает уровень Ca^{2+} в миофибриллах при их максимальном сокращении. Кроме того, в этой же группе было установлено, что активность Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулаума миокарда лишь немного ниже, чем в скелетной мышце. Следовательно, относительно низкая скорость расслабления миокарда по сравнению со скелетной мышцей объясняется меньшей плотностью этого фермента в мембранах саркоплазматического ретикулаума миокарда.

Значительный прогресс в понимании процессов саморегуляции миокарда был достигнут в результате изучения сократительной функции изолированных папиллярных мышц из сердца кошки [6]. Эдмунд Зонненблик создал экспериментальную установку, позволявшую регистрировать как укорочение мышцы, так и развитие силы при работе в изометрическом или изотоническом режиме с регулируемой нагрузкой. Он подтвердил основные закономерности, установленные еще А. Хиллом (1918) для скелетной мышцы, – прямую зависимость величины силы сокращения от исходной длины, обратную зависимость скорости укорочения от развиваемой силы и пр. Целостное представление о сердце как мышце и насосе изложено в классическом труде [8].

На аналогичной установке в Москве в лаборатории Ф.З. Меерсона были получены новые данные о расслаблении миокарда при изучении функции изолированных папиллярных мышц из сердца морской свинки, работавших в изотоническом режиме с очень низкой нагрузкой. В таком режиме скорость расслабления близко соответствует скорости поглощения Ca^{2+} из миофибрилл. При увеличении концентрации Ca^{2+} в среде или повышении частоты сокращений скорость расслабления возрастала всегда больше, чем скорость сокращения [9]. Аналогичным образом отрицательные инотропные факторы (гипоксия, динитрофенол, ацидоз) сильнее снижали скорость расслабления, чем скорость сокращения. Таким образом, именно процесс расслабления является ведущим в реакции сократительной функции сердца на воздействие различных естественных факторов. При повышении нагрузки на мышцу – переходу к изометрическому режиму – расслабление значительно замедляется, и задержка Ca^{2+} в миоплазме способствует большему проникновению Ca^{2+} в митохондрии с последующей активацией синтеза АТФ.

В лаборатории биофизики миокарда Свердловского института труда и профзаболеваний была создана усовершенствованная установка для изучения

функции изолированных мышц [10]. Она позволяла практически мгновенно изменять нагрузку в любой момент сокращения и расслабления. Систематическое изучение этих воздействий позволило заключить, что электромеханическое сопряжение и динамика внутриклеточного Ca^{2+} в любой момент зависят от состояния миофибрилл. В миокарде разных животных выделено три типа кинетики расслабления, и были созданы математические модели изометрического сокращения и расслабления миокарда с учетом взаимодействия Ca^{2+} с тропонином, содержания миофибрилл в клетке, диффузии Ca^{2+} и его поглощения в саркоплазматический ретикулум. В результате экспериментальных исследований и математических моделей авторы сделали важный теоретический вывод: нельзя найти такой индекс сократительной активности сердца, который бы не зависел от начальной длины волокон.

Использование более сложных элементов – двух папиллярных мышц, соединенных последовательно или параллельно, или комбинации папиллярной мышцы с кибернетическим дуплетом, позволило углубить представления о взаимодействии мышечных элементов в миокарде. На основе анализа этих данных была выдвинута концепция о функциональной неоднородности миокарда [11].

Результаты исследования сократительной функции изолированных мышц раскрыли некоторые закономерности функции миокарда, но очевидно, что функция сердца гораздо сложнее. Поэтому исследователям нужна была относительно простая модель для изучения функции изолированного сердца. Создание перфузионной установки для изолированного сердца крысы, позволяющей наблюдать его функцию как в насосном, так и в изоволюмическом режиме, явилось значительным методическим достижением (Д. Нили, 1967). Упрощенная методика перфузии в изоволюмическом режиме, когда в полость левого желудочка введен латексный баллончик постоянного объема, стала самой популярной среди многих физиологов и биохимиков. В нашей стране она была многократно использована в лабораториях Ф.З. Меерсона, В.И. Капелько (Москва) и Л.Н. Маслова (Томск). В частности, именно в изоволюмическом режиме работы сердца впервые наблюдали любопытный феномен – внезапное повышение частоты стимуляции с 5 до 8–10 Гц сопровождалось немедленным подъемом конечного диастолического давления с последующим быстрым (в пределах 3–5 с) возвращением его к исходной или даже сниженной величине [12]. Данный феномен был назван Ф.З. Меерсоном «дефектом диастолы», отражающим временную несостоятельность кальциевого насоса кардиомиоцитов.

Наряду с достижениями физиологов значительные успехи были достигнуты биохимиками,

изучавшими энергетический транспорт в кардиомиоцитах. В течение десятилетий доминировала концепция, согласно которой фосфокреатин (ФК) является лишь формой запаса энергии, которая легко может быть преобразована в АТФ с помощью креатинфосфокиназы. В биохимических исследованиях было обнаружено существование различных изоферментов креатинфосфокиназы в кардиомиоцитах – в митохондриях, миофибриллах, мембранах саркоплазматического ретикулума, а также в комплексе с мембранными транспортными белками (Бессман). Наличие разных кинетических характеристик изоферментов в зависимости от их локализации позволило предположить, что в митохондриях преимущественно происходит прямая реакция, т.е. превращение АТФ в ФК, а в местах использования энергии – обратная реакция. Дополнительным веским аргументом в пользу такой концепции была разница в скорости диффузии АТФ и ФК: расчетная скорость диффузии для ФК примерно на три порядка выше, чем для АТФ.

Таким образом, креатин в кардиомиоцитах выполняет функцию «челнока», переносящего фосфорную связь от митохондрий к миофибриллам и другим местам использования АТФ. Данная концепция была утверждена благодаря работам зарубежных (В. Джакобус, А. Ленинджер, 1973) и отечественных [13] авторов. Группа отечественных авторов (В.А. Сакс, Л.В. Розенштраух, Д.О. Левицкий, В.Н. Смирнов, Е.И. Чазов) в 1978 г. была удостоена Государственной премии СССР. Позже эта концепция нашла дальнейшее подтверждение в работах на скинированных волокнах, позволявших контролировать среду в миоплазме [14].

Концепция ФК-челнока позволяет успешно объяснить, почему ФК находится в столь высокой концентрации (в 2–4 раза выше, чем АТФ) в сердечной и красных скелетных мышцах, способных работать с высокой интенсивностью в течение длительного времени; почему при высокой интенсивности функции содержание АТФ не меняется, а также почему при внезапной гипоксии или ишемии значительно снижается содержание ФК и гораздо меньше – АТФ. Это позволяет клеткам пережить неблагоприятный период, не утратив свой энергетический запас.

По мере утверждения данной концепции к ней стали проявлять интерес и физиологи, старавшиеся внести свою лепту в дискуссию. Первые обнадеживающие данные были получены на препаратах изолированных миофибрилл, когда оказалось, что их расслабление в присутствии ФК происходит быстрее и полнее, чем при наличии высокой концентрации АТФ (Векслер, 1987). Далее в опытах на изолированном сердце было выяснено, что подавление активности ФК йодацетамидом позволяет сердцу

развивать давление в изоволюмических условиях, но выполнение насосной функции страдает из-за развития контрактуры миофибрилл. Длительное применение бета-гуанидинпропионата – конкурентного ингибитора транспорта креатина в клетки – снизило содержание креатина в мышцах и сердце до 5–10%. Работа сердца в изоволюмических условиях не изменилась, несмотря на двукратное снижение скорости транспорта ФК, но максимальный уровень работы сердца в режиме насосной функции и поглощения кислорода оказались на 30% ниже контрольного уровня [15]. Таким образом, эти исследования позволили постулировать, что ФК-путь является основным для энергоснабжения миофибрилл миокарда и поддержания высокой насосной функции сердца. Вопросы энергоснабжения миокарда и регуляции коронарного кровообращения в течение ряда лет были в фокусе внимания лаборатории, возглавляемой А.В. Трубецким.

Адаптация сердца

В процессе жизни организму приходится сталкиваться с воздействием различных факторов внешней среды и адаптироваться под их влиянием для обеспечения нормальной жизнедеятельности. Расширение сферы деятельности человека включает в себя не только привычные физические нагрузки, но и занятия спортом, подъем на горные вершины, полеты в космос, длительные погружения, длительное пребывание в условиях высокой или низкой температуры и пр. Видная роль в процессе адаптации к этим нестандартным условиям принадлежит системе кровообращения и в частности сердцу. В СССР проблемой адаптации человека к условиям высотной гипоксии занимались М.М. Миррахимов и Н.Н. Сиротинин, создавшие научные базы в горах Тянь-Шаня и Северного Кавказа соответственно.

При всем многообразии действующих факторов организм, как установил Г. Селье, реагирует однотипно – возникает неспецифическая стрессорная реакция и преимущественная активация систем, ответственных за приспособительную реакцию [16]. Гормоны стресса – адреналин и глюкокортикоиды – мобилизуют систему кровообращения и другие внутренние органы и перераспределяют ресурсы организма, направляя их в специфическую систему, ответственную за адаптацию. Функциональная мощность данной системы возрастает, что в дальнейшем проявляется меньшей ее активацией при повторных стрессах.

Удивительная работоспособность сердца, совершающего за год около 40 миллионов сокращений и перекачивающего 300 миллиардов литров крови, обеспечивается непрерывным обновлением всех его клеточных структур: кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов



Феликс Залманович Меерсон (1926–2010)

и фибробластов. Это происходит благодаря генетически обусловленным особенностям синтеза специализированных белков в ядрах соответствующих клеток. При этом интенсивность синтеза строго следует за изменением уровня функции клетки. На существование тесной взаимосвязи между функцией и генетическим аппаратом клеток миокарда полвека назад обратил внимание Ф.З. Меерсон [16]. Он впервые связал между собой достижения молекулярной биологии и физиологии, постулировав, что успешное приспособление органа к нагрузкам осуществляется благодаря тесной связи между генетическим аппаратом и функцией клеток и органов [16, 17]. Выяснилось, что не всякая нагрузка на сердце, а только та, которая сопровождается значительным увеличением развиваемого давления, потребления кислорода и синтеза АТФ, через системы митогенактивируемых протеинкиназ (МАП-киназ) и протеинкиназ А и С, а также повышение концентрации Ca^{2+} действует на ядро, активирует генетический аппарат, вызывая активацию транскрипции и синтез нужных белков. При этом процесс проходит строго специализированно – синтезируются именно нужные клетке белки, притом с разной скоростью. Быстрее всех обновляются короткоживущие белки сарколеммы, саркоплазматического ретикулума и митохондрий, медленнее – белки миофибрилл. Еще медленнее обновляются долгоживущие белки внеклеточного матрикса.

При адаптации к длительно повышенной нагрузке на сердце (стеноз аорты) Ф.З. Меерсон выделил четыре стадии [18]. В первой, аварийной, стадии внезапно возросшая нагрузка на орган вызывает мобилизацию функционального резерва,

в результате чего расход энергии превышает ее синтез, что проявляется в снижении АТФ и ФК. Во второй, переходной, стадии активация генетического аппарата приводит к увеличению синтеза белков и массы миокарда в целом до необходимого уровня. Третья стадия устойчивой адаптации характеризуется нормализацией нагрузки на единицу массы и стабилизацией содержания ФК и АТФ. Такое состояние может быть устойчивым до тех пор, пока не возникнут повторные нагрузки или не присоединятся некие побочные патогенные факторы. Тогда возникает четвертая стадия – изнашивания и «локального старения», которая может завершиться декомпенсацией органа. Концепция Ф.З. Меерсона получила всемирное признание, свидетельством чего явилась полная публикация его книги (1968) в одном из ведущих кардиологических журналов [18].

В процессе изучения состояния миокарда кроликов в третьей стадии – устойчивой адаптации – в 1963 г. было обнаружено глубокое снижение содержания катехоламинов в миокарде. Это сопровождалось снижением адренергической реактивности сердца. Аналогичные данные были получены в США в 1964 г. Данное явление было зафиксировано как открытие Комитетом по изобретениям и открытиям СССР в 1969 г. (авторы – В.В. Парин, Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшеникова и Б.Н. Манухин).

Наиболее естественным и древним филогенетическим фактором воздействия на систему кровообращения являются физические нагрузки. Хотя, как заметил один из выдающихся деятелей нашей медицины Н.М. Амосов, «животным и человеку присущ могучий рефлекс лени, он отсутствует только у детей», но процессы добывания пищи и строительства домашнего очага неизбежно сопряжены с необходимостью частого выполнения физической работы. В процессе адаптации происходит повышение функциональной мощности всех систем, участвующих в приспособительной реакции: крови, в которой увеличивается количество эритроцитов; сердца, в котором увеличивается число митохондрий и капилляров в единице массы миокарда, а также объема желудочков; дыхательной системы, обеспечивающей многократное увеличение притока кислорода.

Структурная перестройка кардиомиоцитов и миокарда сопровождается изменением его свойств. Выяснилось, что действие факторов, требующих увеличения частоты сокращений и минутного объема (длительные физические нагрузки, адаптация к высотной гипоксии), наряду с повышением сократимости, сопровождается преимущественной активацией расслабимости и растяжимости миокарда [19]. Напротив, нагрузки давлением (стеноз аорты, артериальная гипертензия) сочетаются со снижением расслабимости и растяжимости.

Использование организмом ресурсов для стабилизации функции систем, ответственных за адаптацию, нередко приводит к ситуациям недостаточного снабжения клеток других систем, не принимающих непосредственного участия в адаптационной реакции. Возникающая при адаптации доминанта, по определению Ухтомского, является констелляцией возбужденных нервных центров, подчиняющих себе исполнительные органы, необходимые для осуществления данной адаптационной реакции. В эти органы, усиленно снабжаемые кровью, направляются аминокислоты, фосфолипиды, глюкоза, кислород, необходимые для синтеза клеточных структур. При этом остальные органы, не вовлеченные в данную адаптационную реакцию, не получают эти субстраты в нужном количестве.

Таким образом, чрезмерная по своей напряженности адаптация к определенному фактору, длительное время протекая успешно, имеет не менее высокую «структурную цену» (Ф.З. Меерсон). Он впервые ввел в теорию физиологии такие представления, как «системный структурный «след» как основа адаптации, «цена адаптации», доминирующая адаптационная система, «феномен адаптационной стабилизации структур», прямая и перекрестная адаптации. На основе исследований механизмов защитных эффектов адаптации Ф.З. Меерсоном была сформулирована концепция о «стресслимитирующих системах» организма, позволяющая обосновать целесообразность применения медиаторов и гормонов этих систем, а также их синтетических аналогов для защиты организма в условиях клиники [20]. Изменения, происходящие в сердце при старении, оказались весьма сходными с теми изменениями, которые развиваются в сердце при длительной гиперфункции. В обоих случаях основу составляет значительно сниженная способность структур к самообновлению. Физиологическая функция клетки, активируя ее генетический аппарат, постепенно приводит к исчерпанию его возможностей генерировать информационные РНК и комплекс специфических белков в количествах, достаточных для того, чтобы предотвратить изнашивание цитоплазматических структур. В процессе физиологического старения этот результат достигается весьма медленно и постепенно. Справедливо будет признать, что научные исследования Ф.З. Меерсона являются основополагающими для многих теоретических и практических направлений кардиологии. За исследования по адаптации Ф.З. Меерсон был удостоен Государственной премии СССР (1978).

На основе сформулированной Ф.З. Меерсоном концепции перекрестной адаптации стало возможным разрабатывать различные профилактические мероприятия. Во многих экспериментах показано

защитное действие адаптации к высотной гипоксии или физическим нагрузкам при создании патологии сердца (Ф.З. Меерсон, И.Ю. Малышев, 1993; Л.Н. Маслов, 1985–2005). В спортивной медицине широко используется методика предварительных тренировок в условиях среднегорья для достижения более высоких результатов на равнине. Разработаны и используются барокамеры для гипоксических тренировок человека. В клиническую практику внедрен метод дистантного ишемического прекодиционирования, подготавливающий систему кровообращения к операциям на остановленном сердце.

Клиническая физиология

Становление клинической физиологии сердца в нашей стране началось еще в 20–30-х гг. XX в. благодаря трудам профессора Н.Н. Савицкого, сконструировавшего механокардиограф и внедрившего в практику осциллографический и баллистокардиографический методы исследования сократительной функции сердца. В 50-е гг. благодаря усилиям академика В.В. Парина в СССР развертывается широкое привлечение новейших биофизических методов исследования, впервые был внедрен метод оценки вариабельности сердечного ритма (Р.М. Баевский). Вскоре этот метод стал широко применяться в различных областях физиологии и медицины. Идея В.В. Парина о становлении клинической физиологии кровообращения была успешно развита благодаря появлению новых методов: векторкардиографии, фонокардиографии,



Василий Васильевич Парин (1903–1971)

сфигмографии, динамокардиографии, тетраполярной реографии. Использование этих методов позволило В.Л. Карпману (1978) развернуть широкие исследования сердца спортсменов и применить их в спортивной медицине. Для повышения биофизического образования врачей В.В. Парин в 1963 г. добился открытия во Втором Московском медицинском институте первого в стране медико-биологического факультета, который готовил врачей-кибернетиков и врачей-биофизиков. Многие из них стали известными учеными. Параллельно была организована кафедра живых систем в Московском физико-техническом институте (заведующий – профессор Л.Л. Шик). Выпускники этой кафедры, обладая солидными математическими и физическими знаниями, внесли значительный вклад в совершенствование методов исследования и анализа системы кровообращения.

Непрерывное совершенствование биофизических методов исследования сердца привело к появлению в арсенале кардиологов безопасного и информативного метода – эхокардиографии. Он позволяет измерять не только размеры сердца в систолу и диастолу, но и оценивать массу желудочков, толщину стенок, измерять скорость наполнения и пр. В нашей стране первые исследования с применением данного метода были выполнены в Институте кардиологии АМН (Н.М. Мухарьямов, Ю.Н. Беленков). Этот метод является самым распространенным методом исследования сердца человека и в настоящее время. Используя оригинальные математические модели, О.Э. Соловьева и В.С. Мархасин разработали способы оценки сегментарной сократимости желудочка у пациентов с различной патологией. Это дает кардиологу информацию о локализации и степени патологического процесса.

Усилия В.В. Парина по внедрению биофизических и кибернетических методов в исследования по биологии и медицине [21] были поддержаны в трудах Н.М. Амосова, применившего кибернетический подход к оценке состояния организма и его систем. В этом плане полезными были формализованные математические расчеты, выполненные в Киеве Н.М. Амосовым и В.А. Лищуком [22], позволившие определить основные характеристики насосной функции сердца. Создание моделей облегчило разработку искусственного сердца. Как известно, первый аппарат искусственного кровообращения, способный заменить сердце собаки, был создан в 1926 г. С.С. Брюхоненко, он же впоследствии разработал и искусственный пузырьковый оксигенатор. Работы С.С. Брюхоненко были удостоены Ленинской премии в 1965 г. (посмертно). Создание моделей искусственного сердца было начато под руководством Б.В. Петровского и продолжено в созданном им Институте трансплантологии

Г.М. Соловьевым, а впоследствии В.И. Шумаковым. В конце XX в. стала широко применяться пересадка донорского сердца, впервые успешно осуществленная Кристианом Барнардом в 1967 г. В дальнейшем В.И. Шумаков выполнил несколько сотен успешных пересадок сердца.

Большой научный и общественный резонанс имела статья В.В. Парина «Авторитет фактов», опубликованная в 1962 г. в «Литературной газете». В ней В.В. Парин аргументированно доказал, что прогресс науки возможен только при свободном развитии всех направлений и освобождении от примата догматических установок. Как известно, после так называемой Павловской сессии АН и АМН (1950) в физиологии и клинической медицине было провозглашено только одно направление, достойное изучения, – кортиковисцеральная патология. Апологеты этого направления доказывали, что все болезни формируются вначале в структурах головного мозга, поэтому изучение остальных отраслей физиологии, в том числе кровообращения, было отодвинуто на задний план.

В.В. Парин выдвинул концепцию о сердечно-сосудистой системе как индикаторе адаптационных реакций всего организма при стрессорных воздействиях. Близкая к этому мысль была высказана Н.М. Амосовым [23], рассматривавшим физическую работоспособность человека как способ оценки состояния основных функциональных систем, обеспечивающих его жизнеспособность. В самом деле, ведь наш организм предназначен для физической нагрузки, а не для умственной работы и гиподинамии. Он утверждал, что в индустриальном обществе принцип экономии энергии вступает в противоречие с необходимостью тренировки резервов. Выдающийся кардиолог Пол Уайт (США) полвека назад отметил, что автомобили вредят человеку не тем, что их калечат, а тем, что отучают людей ходить. Это было актуально в период всеобщей автомобилизации в США, это же актуально и в нашей стране сейчас.

Концепция В.В. Парина о сердечно-сосудистой системе как индикаторе адаптационных реакций организма имела чрезвычайно важное значение для подготовки космических полетов животных и человека. В.В. Парин возглавил кардиологическое направление в области космической медицины, активными участниками которого были О.Г. Газенко и Р.М. Баевский [24]. При этом важное значение приобрели ранние работы, выполненные В.В. Париним в Свердловске в 30-х гг. XX в. при подготовке докторской диссертации. В опытах на легких, изолированных от системы кровообращения, но сохранивших с головным мозгом нервные связи, он установил, что при повышении давления в сосудах легкого происходит генерализованное снижение сосудистого тонуса в большом круге [25]. Этот

рефлекс, имеющий целью снизить приток к правому желудочку, чтобы избежать его перегрузки, получил в литературе название «рефлекса Парина». Как впоследствии оказалось, этот рефлекс реализуется в невесомости, когда происходит перемещение крови из нижней части тела в верхнюю с увеличением кровенаполнения легочного сосудистого русла.

Рассматривая комплекс реакций системы кровообращения при различных патологических ситуациях, В.В. Парин и Ф.З. Меерсон в своем фундаментальном труде «Очерки клинической физиологии кровообращения» [26] пришли к важному заключению: практически все компенсаторные реакции системы реализуются на основе генетически заложенных адаптационных программ. Развитие клинической физиологии кровообращения привело В.В. Парина к необходимости создания нового направления – профилактической кардиологии. Активным энтузиастом и популяризатором этого направления стал Г.И. Косицкий. Вскоре в созданном Е.И. Чазовым Всесоюзном кардиологическом

научном центре был организован Институт профилактической кардиологии, который возглавил Р.Г. Оганов. Профилактическое направление, как известно, было основным в деятельности системы здравоохранения в СССР.

XX в., по существу, «создал» современную физиологию сердца. Фактически только в прошлом веке были сформулированы основные законы деятельности сердца: закон Старлинга, феномен Анрепа, зависимость укорочения сердечной мышцы от нагрузки (феномен Хилла), выяснена кальциевая природа сократимости и расслабимости миокарда, а также его автоматизма, определен характер зависимости сокращения миокарда от состояния энергетического метаболизма. Были разработаны методики работы на изолированных сердцах – от собаки до крысы, на изолированных папиллярных мышцах и изолированных кардиомиоцитах. Все это создало надежную базу для разработки искусственного сердца и многих сотен пересадок сердца больным людям, позволивших продлить им жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. **А.И. Осадчий**
Работа сердца и тонус сосудов. Ленинград: Наука, 1975.
2. **S.W. Patterson, E.H. Starling**
On the mechanical factors which determine the output of the ventricles // J. Physiol., 1914. V. 48, Iss. 5. Pp. 357–379.
3. **G. von Anrep**
On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body // J. Physiol., 1912. V. 45, Iss. 5. Pp. 307–317.
4. **J. Markwalder, E.H. Starling**
On the constancy of the systolic output under varying conditions // J. Physiol., 1914. V. 48, Iss. 4. Pp. 348–356.
5. **R.L. Clancy, T.P. Graham, J. Ross, E.H. Sonnenblick, E. Braunwald**
Influence of aortic pressure-induced homeometric autoregulation on myocardial performance // Am J Physiol., 1968. V. 214, Iss. 5. Pp. 1186–1192.
6. **E.H. Sonnenblick**
Implications of muscle mechanics in the heart // Fed. Proc., 1962. V. 21. Pp. 975–990.
7. **Д.О. Левицкий, Д.С. Беневоленский, Т.С. Левченко**
Количественная оценка кальцийтранспортирующей способности саркоплазматического ретикулума сердца // Метаболизм миокарда. Под ред. Е.И. Чазова и Х.Е. Моргана. Москва: Медицина, 1981. С. 35–47.
8. **Е. Браунвальд, Дж. Росс, Е.Х. Зонненблик**
Механизмы сокращения сердца в норме и при сердечной недостаточности. Москва: Медицина, 1974.
9. **В.И. Капелько**
Регуляция сократительной функции миокарда // Кардиология в СССР. Под ред. Е.И. Чазова. Москва: Медицина, 1982. С. 35–40.
10. **В.Я. Изаков, Г.П. Иткин, В.С. Мархасин, В.И. Шумаков**
Биомеханика сердечной мышцы. Москва: Наука, 1981.
11. **В.С. Мархасин, Х.М. Нафиков, В.Я. Изаков, Ф.А. Бляхман**
Эффект гетерогенности миокарда на его механическую функцию // Физиол. журн., 1990. Т. 36, №3. С. 76–80.
12. **F.Z. Meerson, V.I. Kapelko, A.A. Nurmatov**
Physiological evaluation of the capacity of the diastole mechanism // Acta Cardiologica, 1971. V. 26, Iss. 6. Pp. 547–567.
13. **V.A. Saks, L.V. Rosenshtraukh, V.N. Smirnov, E.I. Chazov**
Role of creatine phosphokinase in cellular function and metabolism // Can. J. Physiol. Bioch., 1978. V. 56. Pp. 691–706.
14. **V.I. Veksler, A.V. Kuznetsov, V.G. Sharov, V.I. Kapelko, V.A. Saks**
Mitochondrial respiratory parameters in cardiac tissue: method of assessment by using saponin-skinned fibers // Bioch. Bioph. Acta, 1987. V. 892. Pp. 191–196.
15. **V.I. Kapelko, V.V. Kupriyanov, N.A. Novikova, V.L. Lakomkin, M.Y. Zueva, A.Y. Steinschneider, V.A. Saks**
The cardiac contractile failure induced by chronic creatine and phosphocreatine deficiency // J. Mol. Cell. Cardiol., 1988. V. 20. Pp. 465–479.

16. **Ф.З. Меерсон**
Взаимосвязь физиологической функции и генетического аппарата клетки. Москва: Наука, 1963.
17. **F.Z. Meerson**
Intensity of function of structures of the differentiated cell as a determinant of activity of its genetic apparatus // *Nature*, 1965. V. 206, Iss. 983. Pp. 483–484.
18. **F.Z. Meerson**
The myocardium in hyperfunction, hypertrophy and heart failure // *Circ. Res.*, 1969. V. 25, Iss. 1, Suppl. 2. Pp. 1–163.
19. **F.Z. Meerson, V.I. Kapelko**
The significance of the interrelationship between the intensity of the contractile state and the velocity of relaxation in adapting cardiac muscle to function at high work load // *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1975. V. 7, Iss. 11. Pp. 793–806.
20. **Ф.З. Меерсон**
Адаптация, стресс и профилактика. Москва: Наука, 1981.
21. **В.В. Парин, Р.М. Баевский**
Кибернетика в медицине и физиологии. Москва: Медгиз, 1963.
22. **Н.М. Амосов, В.А. Лищук, Н.А. Лиссова, Б.Н. Палец**
Саморегуляция сердца. Киев: Наукова думка, 1969.
23. **Н.М. Амосов, Я.А. Бендет**
Физическая активность и сердце. Киев: Здоровья, 1989. – 216 с.
24. **В.В. Парин, Р.М. Баевский, Ю.Н. Волков, О.Г. Газенко**
Космическая кардиология. Ленинград: Медицина, 1967. – 206 с.
25. **В.В. Парин**
Роль легочных сосудов в рефлекторной регуляции кровообращения // *Избранные труды*. Т. 1. Кровообращение в норме и патологии. Москва: Наука, 1974.
26. **В.В. Парин, Ф.З. Меерсон**
Очерки клинической физиологии кровообращения. Москва: Медгиз, 1965. – 427 с.

Физиология сердца и сосудистой системы: исследования механизмов регуляции сосудистой системы в России

The Physiology of the Heart and the Vascular System: Research of the Vascular System Regulatory Mechanisms in Russia

А.М. Мелькумянц

Датой рождения науки о кровообращении считается 1628 г., когда У. Гарвей опубликовал свой классический труд «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» (*“Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus”*), однако российские исследователи активно включились в изучение физиологии сердечно-сосудистой системы лишь более чем два века спустя. Это вполне естественно, поскольку именно девятнадцатый век можно считать началом расцвета науки в России, в том числе и физиологии.

Первые значимые исследования сосудистой системы российские физиологи осуществили в Вене в лаборатории Карла Людвига, где стажировались многие наши физиологи и которого И.М. Сеченов называл «родоначальником физиологии в России». Именно после работы у Людвига Иван Петрович Щелков обнаружил в 1863 г., что кровоснабжение скелетных мышц значительно возрастает во время их сокращения [1], то есть открыл явление рабочей гиперемии (этот феномен был несколько позднее подтвержден В.К. Задлером [2]). Примерно в то же время (1866 г.) Илья Фаддеевич Цион обнаружил совместно с К. Людвигом подходящий к аорте центростремительный нерв-депрессор, раздражение которого ослабляло сердечные сокращения и вызывало расширение сосудов [3]. Это открытие позволило объяснить один из важнейших рефлекторных механизмов регуляции артериального давления – барорефлекс. Тогда же Цион показал существование нервов, усиливающих работу сердца, и доказал, что раздражение чревного нерва приводит к сужению сосудов. Результаты этих опытов позволили сформулировать положение о том, что состояние сосудов и величина артериального давления определяются интерференцией возбуждения сосудосуживающих и сосудорасширяющих нервов.

Спустя пять лет (1871 г.) Филипп Васильевич Овсянников, производя поперечные разрезы ствола

мозга и регистрируя при этом изменения артериального давления в ответ на раздражение аортального, седалищного, заднего ушного и блуждающего нервов, показал, что если разрез проходит на 1 мм каудальнее четверохолмия, артериальное давление животного резко снижается и рефлексы, вызванные раздражением нервов, ослабевают [4]. Овсянников заключил, что «участок, в котором происходит передача рефлексов от бесчисленного множества чувствительных нервов на большое число вазомоторов, имеет объем всего в несколько кубических миллиметров». Таким образом, был локализован сосудодвигательный центр продолговатого мозга.

Можно сказать, что опыты Людвига и Циона, а также Овсянникова заложили основу учения, позднее развитого И.П. Павловым в его докторской диссертации «Центробежные нервы сердца» и названного им «нервизмом». Нервизм предполагает, что все процессы в организме человека и животных регулируются преимущественно (если не исключительно) деятельностью нервной системы. Это учение на долгое время определило развитие физиологии вообще и физиологии кровообращения в частности.

Однако примерно в то же время стали появляться экспериментальные результаты, не вписывающиеся в теорию нервизма. Так, в 1870 г. русский клиницист и физиолог Алексей Александрович Остроумов обнаружил [5], что в ответ на повышение артериального давления, вызванного раздражением чревного нерва, температура лапы собаки, служившая в то время мерой кровотока, не увеличивается. Результаты таких опытов привели его к выводу о том, что внезапное и резкое повышение артериального давления вызывает не пассивное растяжение сосудов, а, напротив, их сужение, которое, по мнению Остроумова, обуславливалось повышением тонуса сосудистых мышц. Этот результат, первоначально не обративший на себя особого внимания,

был позднее подтвержден У. Бейлиссом (Bayliss), показавшим, что повышение артериального давления вызывает непропорционально маленькое увеличение кровотока в конечности, а снижение давления, напротив, приводит к расширению сосудов [6]. По мнению Бейлисса, повышение давления, растягивая сосуды, вызывает усиление сокращения гладких мышц и, соответственно, увеличение гидравлического сопротивления сосудов. Наоборот, уменьшение натяжения сосудистой стенки (при снижении внутрисосудистого давления) приводит к снижению гладкомышечного тонуса и, следовательно, к уменьшению сосудистого сопротивления. Таким образом, Бейлисс фактически постулировал, что гладкомышечный тонус, по крайней мере отчасти, определяется не только нервными влияниями, но и степенью растяжения мышц, которая, в свою очередь, зависит от величины трансмурального давления.

В господствовавшую в то время теорию нервизма не вписывались и результаты, полученные в 1877 и 1880 г. У. Гаскеллом (Gaskell), изучавшим рабочую гиперемия скелетных мышц лягушки [7, 8]. До работ Гаскелла процесс увеличения кровотока в работающих органах объясняли с позиций нервных влияний на сосудистый тонус. Полагали, что при раздражении моторного нерва происходит одновременное раздражение идущих в том же стволе волокон вазодилаторного нерва, что и обуславливает расширение сосудов при работе (сокращении) скелетных мышц. Гаскелл решил попробовать добиться расширения сосудов без мышечного сокращения. С этой целью он попытался зарегистрировать расширение артериол подчелюстной мышцы лягушки, у которой передачу импульса от моторного нерва мышце предварительно выключали с помощью кураре. Выяснилось, что в отсутствие сокращения рабочая гиперемия не наблюдается: сосуды не расширялись. Этот результат показал, что расширение сосудов при работе мышц обусловлено не нервными влияниями, а какими-то иными факторами. Гаскелл предположил, что стимулом к расширению артериол здесь служит «химический фактор»: в сокращающихся мышцах образуется избыток метаболитов, которые не могут быть окислены из-за недостаточного количества притекающей к органу крови. Эти метаболиты обладают вазодилаторным действием: воздействуя непосредственно на стенку внутримышечных сосудов, они вызывают расслабление гладких мышц, что, в конечном счете, приводит к расширению сосудов, увеличению притока крови и окислению этих выделившихся в избытке метаболитов. В подтверждение этой гипотезы Гаскелл показал, что суперфузия мышцы раствором, подкисленным молочной кислотой, вызывает расширение артериол. Так возникла метаболическая гипотеза рабочей гиперемии.

Следует отметить, что ни одна из этих «не нервистских» гипотез не была принята современниками. Метаболическую гипотезу Гаскелла критиковали, основываясь на том факте, что величина и динамика расширения сосудов, подвергшихся действию «химического стимула» отличаются от таковых, наблюдающихся при работе мышц. В течение почти всего XX в. искали метаболит, который мог бы воспроизвести динамические характеристики расширения сосудов, характерные для работающей мышцы. Поиски оказались безуспешными. Время, однако, работало на идею Гаскелла, и то, что в конце XIX – начале XX вв. не хотели воспринимать даже как разумную гипотезу, в настоящее время приобрело статус теории. Теперь говорят «метаболическая теория» рабочей гиперемии, именно ее преподают в курсе физиологии студентам в медицинских университетах и на биологических факультетах, хотя те обстоятельства, за которые гипотезу Гаскелла критиковали в конце девятнадцатого века так и остались непреодоленными.

Иная судьба ожидала наблюдение Остроумова–Бейлисса. Вплоть до середины прошлого века предположение Бейлисса так же оставалось не более чем гипотезой, причем гипотезой, серьезно критикуемой. Так, Анреп [9] вполне резонно заметил, что полученные Бейлиссом результаты могут объясняться и иными, чем действие трансмурального давления на тонус гладких мышц, факторами. Расширение сосудов при снижении перфузионного давления он объяснял дилаторным действием на сосуды недоокисленных метаболитов, образующихся вследствие недостаточного кровоснабжения (Анреп изначально одобрительно относился к метаболической гипотезе Гаскелла), а сужение сосудов при раздражении чревного нерва (именно таким образом и Остроумов, и Бейлисс вызывали повышение давления) – действием на гладкие мышцы выделяющихся при таком воздействии катехоламинов.

Однако в середине XX в. работами Б. Фолкова (Folkow) и его учеников, а также П. Джонсона (Johnson) и его коллег было бесспорно доказано, что растягивающее давление действительно является фактором регуляции тонуса гладких мышц [10–12]. Наиболее убедительные доказательства существования миогенного ответа (реакции Остроумова–Бейлисса) были получены в опытах на отдельных изолированных и, естественно, лишенных любых нервных связей артериолах, в которых непосредственно регистрировали изменения диаметра, вызываемые изменениями трансмурального давления. Эти опыты показали, что в физиологическом для данного сосуда диапазоне давлений его диаметр при увеличении давления уменьшается, а при его снижении увеличивается. Таким образом, начиная с середины прошлого века постепенно сформировалось

представление о том, что сосудистая система организма регулируется не только посредством нервных влияний на тонус сосудов, но и благодаря действию гуморальных и местных механизмов.

Хотя нужно признать, что основные открытия в области физиологии сосудистой системы были сделаны в XX в. зарубежными исследователями, нельзя не отметить, что советские физиологи активно участвовали в исследованиях механизмов регуляции кровеносной системы и внесли значимый вклад в понимание принципов функционирования сердечно-сосудистой системы. При этом в первой половине прошлого века исследования принципов функционирования системы кровообращения относились в основном к выявлению нейрогенных механизмов регуляции тонуса сосудов и функционирования сердца. Это было связано, на наш взгляд, с двумя обстоятельствами. Во-первых, огромную роль здесь сыграли деятельность и достижения Ивана Петровича Павлова и его учеников, чьи результаты давали весьма серьезные основания для утверждения идей нервизма. И, во-вторых, в 20-х гг. прошлого века работы Х. Геринга дали большой фактический материал, свидетельствующий о важнейшей роли нервных механизмов в регуляции сердечного ритма и уровня артериального давления [13, 14]. Именно в это время не только была открыта рефлексогенная зона каротидных синусов, раздражение которой приводило к брадикардии и снижению артериального давления, но и показано, что перерезка синусных (геринговских) нервов приводит к развитию у животных артериальной гипертензии. Тогда же в лаборатории К. Гейманса была доказана чувствительность каротидных рецепторов к химическим раздражителям, что дало толчок к развитию представлений об interoцепции в сердечно-сосудистой системе [15].

Продолжая и развивая подобные исследования нейрогенной регуляции кровообращения, выдающийся советский физиолог Василий Васильевич Парин открыл разгрузочный рефлекс (рефлекс Парина), состоящий в том, что при раздражении барорецепторов легочной артерии и легочных вен, то есть при повышении давления в легочной артерии, происходит снижение давления в большом круге кровообращения, развивается брадикардия и расширяются сосуды селезенки [16]. Благодаря этому рефлексу достигается разгрузка малого круга кровообращения и устраняется застой крови в малом круге.

Важный вклад в исследование центральных механизмов регуляции кровообращения внес ученик В.Н. Черниговского Владимир Михайлович Хаютин, который дополнил учение о рефлекторной регуляции кровообращения нейрофизиологическим подходом к изучению центральных механизмов рефлекторных реакций. Речь идет о регистрации

ответов симпатических нейронов на залпы соматических и висцеральных афферентов, а также созданием представления об антиноцицептивной системе ствола мозга как о регуляторе процессов переработки и передачи ноцицептивных сигналов в спинном мозге.

В опытах на децеребрированных (а не наркотизированных!) животных было показано, что функционально значимыми для формирования ноцицептивных прессорных рефлексов являются наиболее длиннолатентные и длительно поддерживаемые ответы кардиомоторных и вазоконстрикторных симпатических нейронов, вызываемые залпами спинномозговых афферентных волокон. Так впервые было доказано существование спинальных путей передачи этих ответов к преганглионарным симпатическим нейронам.

Помимо этого, в стволе мозга, вне его области, обозначаемой как бульбарный вазомоторный центр, было установлено существование нейронных образований, которые способны ограничивать и даже предупреждать возбуждающее действие ноцицептивных сигналов на сердечно-сосудистую систему. В.М. Хаютин и его ученики показали, что регулирующие воздействия этих образований адресованы непосредственно входным нейронным структурам спинного мозга и именно они обеспечивают генерацию наиболее длиннолатентных и длительно поддерживаемых рефлекторных разрядов.

Результаты этих исследований позволили, во-первых, пересмотреть классическое представление о бульбарном вазомоторном центре как об области, в которой происходит передача сигналов спинномозговых афферентных волокон к симпатическим преганглионарным нейронам, и, во-вторых, обосновать представление о том, что одной из функций этого центра является облегчение передачи возбуждающих сигналов от спинальных генераторов к вазоконстрикторным и кардиомоторным симпатическим нейронам непосредственно в спинном мозге. Результаты этих исследований отражены в монографии В.М. Хютина «Сосудодвигательные рефлексы» (1964) [17], за которую автор был удостоен премии им. И.М. Сеченова и в книге В.М. Хаютина, Р.С. Сониной, Е.В. Лукошковой «Центральная организация вазомоторного контроля» (1977) [18].

К середине 50-х гг. прошлого столетия в ведущих «сосудистых» лабораториях Москвы и Ленинграда началось довольно активное изучение не нейрогенных, а местных механизмов регуляции кровообращения. Так, И.М. Родионов и его ученики показали, что изменение толщины сосудистой стенки изменяет диапазон давлений, в котором проявляется модулирующее влияние миогенной реакции. Это приводит к тому, что реактивность сосуда на констрикторные влияния максимальна при том

уровне давления, к которому он адаптирован [19]. Зависимость вазореактивности сосудов от их исходного тонуса, а также от особенностей структурно-функциональной организации сосудистого русла была подробно исследована Д.П. Дворецким и его коллегами [20, 21] в Институте физиологии РАН им. И.П. Павлова.

Особое внимание к местным механизмам регуляции кровообращения было вполне естественно, поскольку во второй половине XX в. оформилось представление о том, что хотя центральные механизмы обеспечивают быстрое и точное приспособление сосудистой системы к изменяющимся внешним условиям, но, во-первых, эти регуляторные влияния относительно кратковременны, и, во-вторых, система кровообращения способна нормально функционировать и в отсутствие нервного контроля.

Действительно, известно, что перерезка у собак и кошек симпатической цепочки на уровне L_4-L_5 приводит к расширению сосудов задних конечностей, что проявляется увеличением в них кровотока при прежнем артериальном давлении. Однако у этих животных кровотоки в конечностях возвращается к исходному уровню спустя несколько десятков минут или несколько часов после десимпатизации [22]. Аналогичная картина наблюдается и у людей. При периаартериальной симпатэктоми (операции Лериша), иногда применяемой для паллиативного лечения облитерирующих заболеваний нижних конечностей человека, перерезка идущих к сосудам нижних конечностей симпатических волокон или разрушение симпатических окончаний в адвентиции бедренной артерии приводит к улучшению кровоснабжения ног. Однако спустя несколько суток в редких случаях, спустя несколько недель, кровотоки возвращается к исходному уровню. В то же время животные с десимпатизированными задними конечностями демонстрируют при сокращении мышц такую же рабочую гиперемия, как и животные с сохраненной иннервацией. Эти факты свидетельствуют о том, что симпатическая импульсация не является основным фактором, обеспечивающим как гладкомышечный тонус, так и способность сосудов изменять свое сопротивление при изменениях активности органов.

Самым естественным способом изучения действия местных механизмов регуляции кровообращения является, по-видимому, исследование рабочей гиперемии органов, в частности скелетных мышц. Действительно, при переходе органов от состояния покоя к активности кровотоки в них многократно (в скелетных мышцах человека до 40 раз) увеличивается, причем значительное увеличение кровотока наблюдается в десимпатизированных мышцах. Ясно, что сосуды в работающих мышцах

расширяются, и происходит это вследствие снижения не нейрогенного, а базального (миогенного) гладкомышечного тонуса. Выше мы уже отмечали, что метаболическая теория Гаскелла, несмотря на ее очевидную логичность, до сих пор не позволяет объяснить, какие именно недоокисленные метаболиты вызывают снижение тонуса гладких мышц резистивных сосудов. В какой-то момент исследователи этого вопроса начали сходить во мнении, что наблюдающуюся в экспериментах динамику изменения кровотока при работе мышц следует объяснять действием на резистивные сосуды «коктейля метаболитов». Однако подавление действия различных составляющих этого «коктейля» фармакологическими агентами не привели к надежным результатам, позволяющим утвердиться в полной справедливости метаболической теории.

В семидесятых годах прошлого века В.М. Хаютин и его сотрудники, изучая динамику рабочей гиперемии скелетных мышц человека, выявили, что сильное сжатие резистивных сосудов сокращающейся мышцы приводит к качественному изменению характеристик постконтракционного изменения кровотока. Опыты на животных и исследования на людях выявили нелинейный рост продолжительности постконтракционной гиперемии в очень узком, критическом диапазоне частоты импульсов в моторных аксонах либо количества сократившихся мышечных волокон. Доказав, что этот эффект – следствие сжатия артериальных сосудов, В.М. Хаютин пришел к идее о том, что изменения формы терминальных артериол и микродислокации их гладких мышц являются первичным механизмом расширения артериол при сокращении мышц. Кинодокументация процесса расширения артериол во время зубчатого тетануса мышцы и при его имитации подтвердила эту идею. На основании этих данных В.М. Хаютин сформулировал гистомеханическую теорию рабочей гиперемии [23].

В этой же серии исследований было выяснено, что увеличение кровотока в ходе рабочей гиперемии в скелетных мышцах протекает в две фазы: в течение первых 10–15 секунд сокращения происходит быстрое возрастание кровотока, которое сменяется его медленным (длящимся минуты) дальнейшим увеличением, причем во время медленной фазы кровотоки удваивается по сравнению с его величиной, регистрируемой в конце быстрой фазы [24]. Сопоставление этих данных с полученными в то же время Б. Фолковым результатами измерения так называемого дистального давления (давления между мелкими и крупными артериальными сосудами) [25] свидетельствовало о том, что быстрый начальный рост кровотока при работе мышц обусловлен снижением сопротивления мелких и средних артериол, тогда как последующее

медленное увеличение кровотока объясняется расширением более крупных артериальных сосудов.

Эти наблюдения привели Б. Фолкова к идее о восходящей вазодилатации в ходе рабочей гиперемии скелетных мышц [26]. Оставалось, однако, непонятным, какой механизм обеспечивает расширение крупных сосудов. Первым наблюдавший расширение бедренной артерии кошек во время рабочей гиперемии мышц голени А. Шретценмаер [27] полагал, что расширение обусловлено передачей некоего расслабляющего гладкие мышцы «сигнала» по нервным волокнам от периферических сосудов к крупным артериям. Однако результаты более поздних опытов заставили отвергнуть это предположение [28]. Расширение бедренной артерии нельзя было объяснить с точки зрения метаболической теории, так как бедренная артерия находится вне сокращающихся мышц и лежит выше от них по потоку. Следовательно, образующиеся в мышцах голени метаболиты не могут воздействовать на бедренную артерию.

Для объяснения этого феномена попытались использовать идею о том, что артерии становятся тем шире, чем больший кровоток протекает в их просвете. Эта идея восходит к наблюдению Тома [29], который, изучая развитие сосудистой системы куриного эмбриона, заметил, что те сосуды, кровоток в которых наибольший, становятся магистральными артериями, тогда как сосуды, характеризующиеся низким кровотоком, напротив, редуцируют. Основываясь на таких данных, Тома предположил, что увеличение просвета сосудов зависит от скорости течения в них крови.

Такая идея выглядела весьма привлекательной, так как в этом случае можно было построить логичную схему, объясняющую расширение крупных артериальных сосудов при рабочей гиперемии. Действительно, в сокращающихся мышцах расширяются резистивные сосуды, что приводит к увеличению органного кровотока (быстрая фаза рабочей гиперемии), а значит, увеличивается и кровоток в артериях, подводящих кровь к этим работающим мышцам. Расширение этих сосудов в ответ на увеличение в них скорости течения крови должно обеспечивать дальнейший рост кровотока в органе (медленная фаза рабочей гиперемии).

Однако привлекательность этой идеи наталкивалась на казавшееся непреодолимым обстоятельство. Проблема состояла в том, что во всех артериях (за исключением проксимальных отделов аорты) течение крови ламинарное. При ламинарном течении скорость максимальна на оси сосуда и уменьшается до нуля по мере удаления от оси и приближения к стенке, что связано с действием сил вязкого трения, тормозящих движение каждого цилиндрического слоя жидкости тем сильнее, чем

далее этот слой отстоит от оси трубки. Слой крови, непосредственно контактирующий со стенкой сосуда, при этом практически неподвижен, независимо от величины кровотока в сосуде. Таким образом, при увеличении кровотока в артерии скорость слоя жидкости, непосредственно контактирующего со стенкой, всегда должна оставаться равной нулю. Это обстоятельство заставляло физиологов сомневаться в том, что стенка способна воспринимать изменения скорости течения крови в просвете сосуда.

Однако в 1980 г. в совместном исследовании словацких и советских физиологов (В. Смиешко, В.М. Хаютин) выяснилось [30], что при неизменном давлении в точке измерения диаметра циркуляторно изолированная магистральная артерия стройной мышцы собак отвечает на увеличение кровотока расширением. Позднее сотрудниками В.М. Хаютина было показано, что таким же свойством обладают и многие другие артерии млекопитающих.

Объяснить этот ранее не известный феномен можно было, воспользовавшись идеей, высказанной еще в 60-х гг. прошлого века С. Родбардом (Rodbard) [31], который предположил, что эндотелий способен воспринимать действующую на него со стороны текущей крови силу вязкого трения (напряжение сдвига) и обеспечивать расслабление гладких мышц тем более выраженное, чем больше напряжение сдвига. Поскольку напряжение сдвига пропорционально величине кровотока в сосуде, то благодаря механочувствительности эндотелия стенка артерий должна уметь «измерять» скорость кровотока в просвете, несмотря на неподвижность пристенного слоя жидкости.

Никаких данных, подтверждающих правомерность такого построения, первоначально не было. Однако в начале 80-х гг. В. Смиешко с коллегами показали [32], что дилататорная реакция артерий на увеличение скорости кровотока наблюдается только в сосудах с интактным эндотелием. В эти же годы сотрудники В.М. Хаютина выяснили, что артерии расширяются в ответ на повышение не только скорости кровотока, но и вязкости крови при неизменном кровотоке [33]. Эти результаты полностью доказывали справедливость идеи С. Родбарда о регуляции тонуса сосудов, обусловленной механочувствительностью эндотелия.

Дальнейшие исследования показали, что механочувствительность эндотелия не только обеспечивает достижение максимального кровотока при рабочей гиперемии, но и является фактором, ограничивающим вазоконстрикцию, препятствующим развитию сосудистой спазма и обеспечивающим острую фазу развития коллатерального кровообращения при окклюзии артериальных стволов [34]. Основываясь на данных об антиконстрикторном

действии механочувствительности эндотелия [35], В.М. Хаютин обосновал положение о том, что этот механизм регуляции тонуса артерий имеет и важное антигипертензивное действие [36].

Механизм увеличения кровотока при работе мышц изучали в 70-х гг. прошлого века не только в возглавлявшейся В.М. Хаютиным лаборатории биофизики и регуляции кровообращения Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, но и в лаборатории физиологии кровообращения Института физиологии им. И.П. Павлова АН СССР, возглавлявшейся Георгием Павловичем Конради. Правда, в исследованиях этой лаборатории внимание уделяли не столько биомеханическим (постэлонгационная гиперемия, то есть гиперемия, развивающаяся после пассивного растяжения мышцы), сколько метаболическим факторам, способным вызывать расширение сосудов при переходе органов от состояния покоя к деятельности. Наиболее активно эти направления развивал В.А. Левтов и его сотрудники [37]. Результаты осуществленных в этой лаборатории опытов выглядели несколько необычно. Так, например, ацетилхолин, введенный в пефузируемую конечность кошек, вызывал то уменьшение сосудистого сопротивления, что выглядело вполне естественно, то, неожиданно, его увеличение. Ответ сосудов на введение ацетилхолина зависел от концентрации этого агониста и состояния сосудистого русла, при котором проводилась инфузия ацетилхолина [38]. Попытки объяснения столь странных результатов выглядели не очень убедительно и наводили на мысль о существовании еще какого-то механизма регуляции тонуса сосудов, который не учитывается авторами.

Эти проблемы были решены в 1980 г., когда Роберт Фурчготт (Furchgott) обнаружил [39], что ацетилхолин в относительно низких концентрациях (ниже 10^{-5} моль/л) не оказывает никакого действия на сосудистые гладкие мышцы, а в высоких концентрациях (10^{-4} моль/л и выше) вызывает их сокращение. Расслабление же гладких мышц, вызываемое низкими концентрациями ацетилхолина, обусловлено тем, что этот агонист действует на клетки сосудистого эндотелия, который выделяет вещество, расслабляющее гладкие мышцы (производимый эндотелием фактор расслабления, EDRF – endothelium-derived relaxing factor). Этот результат позволил не только объяснить множество ранее непонятных экспериментально наблюдавшихся фактов, но и породил совершенно новые представления о роли эндотелия в функционировании сосудистой системы. Можно без преувеличения сказать, что исследования регуляции кровообращения в последние два десятилетия прошлого века представляли собой в основном исследования роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса.

В многочисленных исследованиях, осуществленных как отечественными, так и в основном зарубежными исследователями, выяснилось, что эндотелий отнюдь не представляет собой «целлофановую пленку», покрывающую изнутри всю сосудистую систему и выполняющую лишь барьерную (способность препятствовать проникновению форменных элементов крови в сосудистую стенку) и антитромбогенную (способность препятствовать внутрисосудистому свертыванию крови) функции. Оказалось, что дилататорное действие не только ацетилхолина, но и аденозинтрифосфата, гистамина, брадикинина, тромбина и ряда других сосудорасширяющих агонистов опосредуется клетками эндотелия. Эти вазоактивные вещества, воздействуя на соответствующие рецепторы, расположенные на мембране эндотелиоцитов, стимулируют синтез и выделение эндотелиального фактора расслабления, который снижает тонус гладких мышц сосудов. Производимый эндотелием фактор расслабления был позднее идентифицирован как оксид азота (NO) [40], а пионерские работы в этой области были удостоены в 1998 г. Нобелевской премии, которую получили Р. Фурчготт, Л. Игнарро и Ф. Мурад. Оксид азота выделяется эндотелиоцитами в ответ не только на фармакологические, но и на механическое воздействие – увеличение напряжения сдвига, что полностью подтверждает гипотезу Родбарда о механочувствительности эндотелия.

Позднее было показано, что эндотелий, помимо фактора расслабления, выделяет также факторы, вызывающие сокращение гладких мышц. В 1988 г. из культуры эндотелиоцитов аорты свиньи был выделен 21-аминокислотный пептид, позже названный эндотелин-1 [41], а несколько позже были открыты две его изоформы: эндотелин-2 и эндотелин-3. Эндотелин-1 является самым мощным из известных сегодня вазоконстрикторов: его активность в 10 раз превышает активность ангиотензина II. Помимо мощного вазоконстрикторного действия, эндотелин-1 активирует агрегацию тромбоцитов и является мощным протромбогенным фактором. Оказалось, что повышение уровня эндотелина-1 в плазме крови ведет к тяжелой сердечно-сосудистой патологии (стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, системная и легочная гипертензии), а сам уровень эндотелина-1 является важным предиктором исхода инфаркта миокарда и сердечной недостаточности.

В нормально функционирующем эндотелии релаксирующий эффект оксида азота значительно превосходит констрикторное действие эндотелина, однако при нарушении функции эндотелия эффекты эндотелина становятся весьма выраженными и способны привести к серьезной сосудистой патологии. В нашей стране роль эндотелинов в развитии

патологии сердечно-сосудистой системы и соотношение между эффектами эндотелина и оксида азота активно изучали сотрудники кафедры физиологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (Н.А. Медведева и ее коллеги [42]).

Говоря о развитии исследований по физиологии сосудистой системы в нашей стране, нельзя не упомянуть о том, что в СССР была создана практически новая наука – космическая физиология. Возникновение этой науки в 50-х гг. XX в. диктовалось необходимостью понять, какие изменения в сердечно-сосудистой системе происходят как при значительных перегрузках, так и при состоянии невесомости, возникающих в условиях космического полета (особенно длительного, многомесячного). Одним из создателей этой науки был академик В.В. Парин, ставший в 1965 г. директором Института медико-биологических проблем (ИМБП). Василий Васильевич принимал самое непосредственное участие в подготовке и реализации экспериментальных исследований в космосе, начиная с первых полетов животных на ракетах. Будучи выдающимся специалистом в области физиологии сердечно-сосудистой системы, В.В. Парин участвовал в разработке ряда новых методик, необходимых для получения информации о состоянии гемодинамики у космонавтов в условиях полета. Так, при его активном участии специально для космических полетов была разработана сейсмокардиография, проведено исследование влияния гипокинезии и длительной невесомости на состояние сердечно-сосудистой системы. Эта работа была в дальнейшем продолжена О.Г. Газенко, А.И. Григорьевым и многими другими сотрудниками ИМБП. Их работы в области космической физиологии кровообращения привели к созданию комплекса упражнений и оборудования, которые позволили космонавтам избегать негативных изменений гемодинамики при возвращении на Землю после длительных полетов.

Важные работы, касающиеся биофизической структуры системы мозгового кровообращения и физиологической организации системы регулирования кровоснабжения головного мозга были осуществлены в Лаборатории сравнительной физио-

логии кровообращения Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова под руководством Ю.Е. Москаленко. Здесь были установлены количественные взаимосвязи изменений объема и давления жидких сред в закрытой полости черепа и выяснено, что регуляция мозгового кровообращения осуществляется многоконтурным механизмом, включающим в себя нейрогенное, метаболическое, миогенное и физическое звенья, каждое из которых характеризуется синергически взаимодействующими собственными обратными связями [43]. Полученные данные об особенностях биофизической структуры и функциональной организации системы регулирования мозгового кровообращения позволили сформулировать концепцию о функциональной устойчивости этой системы как о важном ее свойстве, выработанном в процессе эволюции, и найти объективные критерии для ее оценки.

Существенный вклад в выяснение механизмов регуляции венозного кровообращения внес бывший директор Института экспериментальной медицины академик Б.И. Ткаченко, доказавший, что изменения тонуса венозных сосудов играют активную роль в формировании уровня капиллярного давления при изменениях кровотока в различных органах [44]. Сотрудники Б.И. Ткаченко также показали, что у человека и животных при снижении внутригрудного давления величина среднего кровотока в полых венах не меняется, а при использовании прессорных стимулов венозный возврат всегда возрастает, тогда как давление в правом предсердии может как уменьшаться, так и увеличиваться. Этот результат позволил опровергнуть общепринятое положение о том, что в обеспечении венозного возврата крови к сердцу важную роль играют присасывающие силы грудной клетки и давление в правом предсердии.

В этом кратком обзоре мы перечислили далеко не все принципиальные достижения отечественных физиологов, занимавшихся исследованием сосудистой системы. Однако и упомянутые выше результаты показывают значимый вклад российских исследователей в выявление фундаментальных принципов гемодинамики и изучение механизмов регуляции системы кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. **И.П. Щёлков (I.P. Sczelkow)**
// Ztscht. ration. Med. 1863, Vol. 17,
S. 106–154.
2. **В.К. Задлер (W. Sadler)**
// Arb. physiol. Inst. Leipzig, 1869, Vol. 4,
S. 77.
3. **Е. Cyon, K. Ludwig**
Die Reflexe eines der sensiblen Nerven
des Herzens auf die Motorischen der Blutgefasse //
4. **Ф.В. Овсянников**
Тонические и рефлекторные центры сосудистых
нервов // Овсянников Ф.В. Избранные
произведения. Москва: Медгиз, 1955. С. 57–64.
5. **А.А. Остроумов (A. Ostroumoff)**
Experiments on the inhibitory nerves of skin blood
vessels // Pflügers Arch., 1868. V. 12. S. 219–277.

6. **W.M. Bayliss**
On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure // *J. Physiol.*, 1902. V. 28. Pp. 220–231.
7. **W.H. Gaskell**
On the vasomotor nerves of striated muscles // *J. Anat. Physiol.*, 1877. V. 11. Pp. 720–753.
8. **W.H. Gaskell**
On the tonicity of the heart and blood vessels // *J. Physiol.*, 1880. V. 3. Pp. 48–75.
9. **G. Anrep**
On local vascular reactions and their interpretation // *J. Physiol.*, 1912. V. 45. Pp. 318–327.
10. **B. Folkow**
Intravascular pressure as a factor regulating the tone of the small vessels // *Acta Physiol. Scand.*, 1949. V. 17. Pp. 289–310.
11. **P.C. Johnson, K.M. Hanson**
Effect of arterial pressure on arterial and venous resistance of intestine // *J. Appl. Physiol.*, 1962. V. H17. Pp. 503–508.
12. **P.C. Johnson**
Autoregulatory responses of cat mesenteric arterioles measured in vivo // *Circ. Res.*, 1968. V. 22. Pp. 199–212.
13. **H.E. Hering**
Der karotidruckversuch // *Munch. Med. Wochenschr.*, 1923. V. 70. Pp. 1287–1290.
14. **H.E. Hering**
Die Karotissinusreflexe Auf Herz Und Gefäße; Vom Normal-Physiologischen, Pathologisch-Physiologischen Und Klinischen Standpunkt (Gleichzeitig Über Die Bedeutung Der Blutdruckzügler Für Den Normalen Und Abnormen Kreislauf). Dresden; Leipzig: T. Steinkopff, 1927.
15. **C. Heymans, P. Regniers**
Influence de l'ergotamine sur les réflexes cardio-vasculaires du sinus carotidien // *Arch. intern. pharmacodyn. thérap.*, 1929. V. 36. P. 116.
16. **В.В. Парин**
К учению о рефлекторной саморегуляции кровообращения. Докт. дисс. Свердловск, 1939. – 173 с.
17. **В.М. Хаютин**
Сосудодвигательные рефлексы. Москва: Наука, 1964. – 376 с.
18. **В.М. Хаютин, Р.С. Сони́на, Е.В. Лукошкова**
Центральная организация вазомоторного контроля. Москва: Медицина, 1977. – 352 с.
19. **И.М. Родионов, О.С. Тарасова, В.Б. Кошелев**
Адаптация резистивных сосудов к уровню трансмурального давления // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, 2001. Т. 87, №11. С. 1477–1487.
20. **Д.П. Дворецкий, Л.И. Осадчий**
Реактивность кровеносных сосудов: роль механостимуляции и исходного тонуса // *Известия РАН, Серия биологическая*, 2000. №2. С. 221–229.
21. **Д.П. Дворецкий, О.В. Караченцева, В.Н. Ярцев**
Контрактильная функция сосудистых миоцитов: зависимость от степени их предстимульного механического растяжения // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, 2001. Т. 87, №10. С. 1318–1324.
22. **Г.П. Конради**
Регуляция сосудистого тонуса. Ленинград: Наука, 1973. – 324 с.
23. **В.М. Хаютин**
Механизмы управления сосудами работающей скелетной мышцы: гистомеханическая гипотеза // *Проблемы современной физиологической науки. Ленинград: Изд-во АН СССР*, 1971. С. 123–140.
24. **Е.Л. Мецкерский, Е.С. Веселова, В.М. Хаютин**
Две фазы рабочей гиперемии в скелетной мышце // *Бюлл. exper. биол. мед.*, 1976. №8. С. 920–923.
25. **B. Folkow, R.R. Sonnenschein, D.L. Wright**
Loci of neurogenic and metabolic effects on precapillary vessels of skeletal muscle // *Acta Physiol. Scand.*, 1971. V. 81, Iss. 4. Pp. 459–471.
26. **B. Folkow**
Description of myogenic hypothesis // *Circulat. Res.*, 1964. Iss. 14. Pp. 279–287.
27. **A. Schretzenmayr**
Über Kreislaufregulatorische Vorgänge an den Grossen Arterien bei der Muskelarbeit // *Pflug. Arch.*, 1933. V. 232. S. 743–748.
28. **M. Lie, O.M. Sejersted, F. Kiil**
Local regulation of vascular cross section during changes in femoral arterial blood flow in dogs // *Circulat. Res.*, 1970. V. 27. Pp. 727–737.
29. **R. Thoma**
Untersuchungen über die histogenese und histomechanik des gefasssystems. Stuttgart: Enke Verlag, 1893.
30. **В. Смиешко, В.М. Хаютин, М. Герова, Я. Геро, А.Н. Рогоза**
Чувствительность малой артерии мышечного типа к скорости кровотока: реакция самоприспособления просвета артерий // *Физиол. журн. СССР*, 1979. Т. 65. С. 291–298.
31. **S. Rodbard**
Negative feedback mechanisms in the architecture and function of the connective and cardiovascular tissues // *Persp. Biol. Med.*, 1970. V. 13. Pp. 507–527.
32. **V. Smiesko, J. Kozik, S. Dolezel**
Role of endothelium in the control of arterial diameter by blood flow // *Blood Vessels*, 1985. V. 22. Pp. 247–251.
33. **А.М. Мелькумяни, С.А. Балашов, В.М. Хаютин (А.М. Melkumyants, S.A. Balashov, V.M. Khayutin)**
Endothelium-dependent control of arterial diameter by blood viscosity // *Cardiovasc. Res.*, 1989. V. 23, Iss. 9. Pp. 741–747.
34. **А.М. Мелькумяни, С.А. Балашов**
Механочувствительность артериального эндотелия. Тверь: Изд. «Триада», 2005. – 208 с.
35. **А.М. Мелькумяни, С.А. Балашов, С.П. Картамышев (А.М. Melkumyants, S.A. Balashov, S.P. Kartamyshv)**
Anticonstrictor effect of endothelium sensitivity to shear stress // *Pflug. Arch.*, 1994. V. 427. S. 264–269.

36. **В.М. Хаяутин, Е.В. Лукошкова, А.Н. Рогоза, В.П. Никольский (V.M. Khayutin, E.V. Lukoshkova, A.N. Rogoza, V.P. Nikolsky)**
Negative feedbacks in the pathogenesis of primary arterial hypertension: mechanosensitivity of the endothelium // *Blood Pressure*, 1995. V. 4. Pp. 70–76.
37. **А.Т. Матчанов, В.А. Левтов, В.В. Орлов**
Об изменениях кровотока при продольных растяжениях икроножной мышцы кошки // *Физиол. журн. СССР*, 1983. Т. 69, №1. С. 74–83.
38. **В.А. Левтов**
Особенности вазомоторных реакций, вызываемых ацетилхолином, при различных условиях перфузии // *Вопросы регуляции кровообращения*. Под. ред. Г.П. Конради. Москва, Ленинград: Изд. АН СССР, 1963. С. 85–104.
39. **R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki**
The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*, 1980. V. 288, Iss. 5789. Pp. 373–376.
40. **R.M.J. Palmer, A.G. Ferrige, S. Moncada**
Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*, 1987. V. 237, Iss. 6122. Pp. 524–526.
41. **М. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura, Y. Tomobe, M. Kobayashi, Y. Mitsui, Y. Yazaki, K. Goto, T. Masaki**
A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature*, 1988, V. 332, Iss. 6163. Pp. 411–415.
42. **Н.А. Медведева, С.А. Гаврилова, М.А. Графов, М.П. Давыдова, В.А. Петрухина**
Секреторная функция эндотелия как фактор регуляции сосудистого тонуса в норме и при патологии сердечно-сосудистой системы // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, 2001. Т. 87, №11. С. 1518–1526.
43. **Ю.Е. Москаленко, Г.Б. Вайнштейн, И.Т. Демченко, Ю.Я. Кисляков, А.И. Кривченко**
Внутричерепная гемодинамика: биофизические аспекты. 1975, Ленинград: Наука, 1975. – 201 с.
44. **Б.И. Ткаченко**
Венозное кровообращение. Ленинград: Медицина, 1979. – 224 с.

Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы

Physiology of the Immune System: Cellular and Molecular-Biological Mechanisms

Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, В.А. Черешнев

В апреле 2017 г. исполняется 100 лет с момента основания Физиологического общества имени И.П. Павлова [1]. В связи с этим перед рассмотрением основных закономерностей физиологии иммунной системы хотелось бы кратко остановиться на некоторых исторических моментах, связанных с развитием этого направления физиологической науки в нашей стране в конце XIX – первой половине XX вв. После открытий Эдварда Дженнера (Edward Jenner) [2] и Луи Пастера (Louis Pasteur) [3–6], заложивших основы вакцинации как метода предупреждения инфекционных заболеваний, в два последних десятилетия XIX в. и два первых десятилетия XX в. были открыты основные иммунологические феномены, касающиеся механизмов как врожденного, так и адаптивного иммунитета, а также иммунопатологии. Часть из этих работ в последующем была удостоена Нобелевскими премиями в области физиологии и медицины [7]. Кратко перечислим их за этот период.

1901 г. – Эмиль фон Беринг (Emil Adolf von Behring) – «за разработку методов сывороточной терапии инфекционных заболеваний, особенно дифтерии, в связи с чем было открыто новое направление борьбы с болезнями и смертью». Фактически в 1890–1892 гг. им совместно с Шибасабуро Китасато (Shibasaburo Kitasato) и Эрихом Вернике (Erich Wernicke) были, во-первых, открыты основные эффекторные молекулы гуморального иммунитета – антитела; во-вторых, разработаны методы пассивной иммунотерапии с помощью антител, поэтому он считается основоположником всей современной иммунотерапии; в-третьих, разработана технология и созданы предприятия для производства препаратов антител (начало развития современной биотехнологии).

1905 г. – Роберт Кох (Robert Koch) – «за исследования и открытия, связанные с туберкулезом». Для иммунологии наибольшее значение имеет открытие

в 1890 г. реакции гиперчувствительности замедленного типа при туберкулезе как основного проявления клеточноопосредованного иммунитета, центральную роль в которой с современных позиций играют Т-хелперы 1-го типа (Th1-клетки).

1908 г. – Илья Ильич Мечников и Пауль Эрлих (Paul Ehrlich) – «в признание их работ по иммунитету». И.И. Мечников является создателем фагоцитарной теории иммунитета, фагоцитарной теории воспаления и сравнительной патологии, биологии старения. Являясь зоологом по образованию, И.И. Мечников уже в первых работах по фагоцитозу использовал сравнительный подход и исследовал особенности участия фагоцитов в защите от инфекций и в воспалении не только у позвоночных, но и беспозвоночных животных, а также у одноклеточных и растений [8, 9]. Широко известны и его работы по философии. Вместе с Л. Пастером он является основателем французско-русской школы иммунологов. П. Эрлих является автором первой селекционной теории гуморального иммунитета, которая в последующем была трансформирована Ф.М. Бернетом (F.M. Burnet) в клонально-селекционную теорию иммунитета. Помимо этого, П. Эрлих является основоположником учения о рецепторах и современного фармакологического скрининга лекарственных препаратов.

1913 г. – Шарль Рише (Charles Robert Richet) – «в знак признания его работ по анафилаксии». Вместе с Полем Портье (Paul Portier) он является одним из основоположников экспериментальной аллергологии.

1919 г. – Жюль Борде (Jules Bordet) – «за открытия, связанные с иммунитетом». Являясь учеником И.И. Мечникова, бельгиец Ж. Борде в 1896–1898 гг. обосновал последовательность участия антител и белков системы комплемента при реакциях иммунного бактериолиза и иммунного гемолиза и таким образом расшифровал механизм участия

антител и комплемента при классическом пути активации белков системы комплемента. В связи с тем, что система комплемента является важнейшим эффекторным механизмом врожденного иммунитета, именно российско-французской школе иммунологов принадлежит ведущая роль в изучении как клеточного (фагоцитоз), так и гуморального (система комплемента) звеньев подсистемы врожденного иммунитета.

Таким образом, к началу XX в. сформировались две научные школы: немецкая (Роберт Кох, Эмиль фон Беринг, Пауль Эрлих и др.) и российско-французская (Луи Пастер, И.И. Мечников и их сотрудники). Следует отметить, что российские иммунологи сотрудничали с представителями обеих школ. Детально эти аспекты изложены в монографии Т.И. Ульянкиной [10].

Из отечественных исследователей, внесших наибольший вклад в становление физиологии иммунной системы в этот начальный период, необходимо прежде всего отметить Сергея Ивановича Метальникова – зоолога, физиолога, иммунолога, эволюциониста. В 1899–1902 гг., работая в отделе И.И. Мечникова, С.И. Метальников доказал возможность участия антител против сперматозоидов и миокарда в повреждении соответствующих клеток и органов. В сравнительно-эволюционных исследованиях им было показано, что у личинки пчелиной моли (*Galleria mellonella*) иммунитет к туберкулезной инфекции связан с фагоцитозом микобактерий и их разрушением под действием липазы. С.И. Метальников является одним из основателей психонейроиммунологии и в своих работах связывал резистентность к инфекциям с психической активностью. У низших животных в 1937 г. им обнаружен нервный центр, ингибирующий или активирующий

реакции иммунной системы. Большую известность С.И. Метальникову принесли его эксперименты по бессмертию клетки, обобщенные в книге «Проблема бессмертия и омоложения в современной биологии» (1924). Исследования по психонейроиммунологии нашли свое оригинальное продолжение в работах А.Д. Сперанского и А.Н. Гордиенко.

Ярким представителем российско-французской школы иммунологов был Николай Федорович Гамалея. В 1885 г. на конкурсной основе он был избран для командировки в Париж в лабораторию Л. Пастера. Вернувшись в Одессу, он совместно с И.И. Мечниковым основал городскую лабораторию (в последующем – НИИ имени И.И. Мечникова). В 1886 г. при содействии Л. Пастера он совместно с И.И. Мечниковым осуществил вакцинацию людей против бешенства. Дальнейшая деятельность Н.Ф. Гамалеи была связана с развитием инфекционной иммунологии и вакцинологии в нашей стране, борьбе с целым рядом особо опасных инфекций. В 1928 г. им опубликованы «Основы иммунологии. Учение о невосприимчивости и о вакцинации». В этом руководстве детально изложены фундаментальные аспекты иммунологии того времени, ряд разделов книги посвящен неинфекционной иммунологии, в том числе иммунологии опухолей.

Одним из любимых учеников И.И. Мечникова и последователем его фагоцитарной теории иммунитета был Лев Александрович Тарасевич. Его диссертационная работа «К учению о гемолизинах. Историко-критическое и экспериментальное исследование» (1902) основана на результатах, полученных в лаборатории И.И. Мечникова. В 1911 г. он участвовал в экспедиции И.И. Мечникова в Калмыцкие степи для изучения туберкулеза в этом



Илья Ильич Мечников
(1845–1916)



Сергей Иванович Метальников
(1870–1946)



Николай Федорович Гамалея
(1859–1949)

регионе. Его работы имели существенное значение для решения вопросов профилактики туберкулеза, холеры, брюшного тифа, дизентерии, малярии, сыпного тифа, сифилиса. Л.А. Тарасевич – крупный организатор здравоохранения, он является основателем системы государственного надзора за качеством вакцин и сывороток. В 1915 г. он организовал первую в России станцию контроля вакцин, а в 1919 г. – Государственный контрольный институт сывороток и вакцин (в последующем – Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича). В годы Первой мировой войны Л.А. Тарасевич – главный военно-полевой санитарный инспектор армии, инициатор и организатор вакцинации русской армии против брюшного тифа и холеры. Он способствовал развитию новых направлений в вакцинологии, в частности разработки методов пероральной иммунизации по А.М. Безредке; благодаря его поддержке разрабатывались пероральные вакцины против ряда инфекционных заболеваний. Ряд работ Л.А. Тарасевича посвящен экспериментальному воспроизведению пищевой анафилаксии к молоку и яичному белку.

Георгий Норбертович Габричевский окончил в 1884 г. медицинский факультет Московского университета, в 1888 г. защитил докторскую диссертацию о возбудимости мышц, в 1889–1891 гг. занимался бактериологией и гематологией у И.И. Мечникова, Э. Ру, Р. Коха, П. Эрлиха. В Институте Пастера в Париже им описан биохимический механизм хемотаксиса лейкоцитов. Эта работа получила очень высокую оценку И.И. Мечникова. Совместно с Г.А. Левенталем в 1891 г. предложил серологическую пробу для диагностики возвратного тифа.

Г.Н. Габричевский доказал ведущую роль бактерицидных веществ тканей организма в разрушении спирохет возвратного тифа, что впоследствии признал И.И. Мечников. Большие заслуги принадлежат Г.Н. Габричевскому в разработке методов серопротекции и серотерапии дифтерии и скарлатины. Он первым в России начал изготовление противодифтерийной сыворотки и совместно с Н.Ф. Филатовым в 1894 г. успешно применил ее для лечения дифтерии. Являясь сторонником стрептококковой этиологии скарлатины, он предложил для специфической профилактики этой болезни убитую противоскарлатинозную вакцину, приготовленную из стрептококков, выделенных из крови больных скарлатиной. Умер, заразившись при проведении опыта по иммунизации животных для приготовления вакцины против крупозной пневмонии. Похоронен на Пятницком кладбище в Москве.

В центре научных интересов Владимира Валерьяновича Подвысоцкого были проблемы воспаления, опухолевого роста, иммунологии. Он впервые в 1905 г. сформулировал концепцию вирусной этиологии злокачественных новообразований. С этого же года по приглашению принца А.П. Ольденбургского занял пост директора Института экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге.

К числу наиболее ярких представителей отечественной иммунологии относится Лев Александрович Зильбер – советский микробиолог, вирусолог и иммунолог, академик АМН СССР (1945). Окончил физико-математический факультет Петроградского (1915) и медицинский факультет Московского (1919) университетов. Вместе с сотрудниками открыл и описал вирус весенне-летнего клещевого энцефалита, описал эпидемиологию этого заболевания и предложил меры его профилактики (1937).



*Лев Александрович Тарасевич
(1868–1927)*



*Георгий Норбертович Габричевский
(1860–1907)*



*Владимир Валерьянович
Подвысоцкий (1857–1913)*

За монографию «Эпидемические энцефалиты» удостоен Государственной премии СССР (1946). Он первым в СССР начал изучение онкогенных вирусов. Для выявления вирусов в опухолях им вместе с сотрудниками разработана реакция анафилаксии с десенсибилизацией, с помощью которой доказано наличие антигена, специфичного для тканей опухолей (1948–1949). Это открытие положило начало новой области онкологии – иммунологии рака. В экспериментальных работах Л.А. Зильбер с сотрудниками обнаружили в опухолях специфические вирусные и клеточные антигены (1952–1956), индукцию злокачественных опухолей у млекопитающих вирусом саркомы кур (1957), трансформацию клеток человека вирусом саркомы кур *in vitro* (1964). За открытие патогенности куриной саркомы для млекопитающих Л.А. Зильбер посмертно удостоен Государственной премии СССР (1967). Л.А. Зильбер сформулировал вирусогенетическую теорию происхождения опухолей, полагая, что злокачественная трансформация клеток обусловлена способностью опухолеродных вирусов интегрироваться в клеточный геном (1944–1951). За руководство «Основы иммунологии» Л.А. Зильбер удостоен премии им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР (1958).

Павел Феликсович Здродовский – академик АМН СССР (1945), лауреат Ленинской (1959) и Государственной (1949) премий, Герой социалистического труда (1970). В 1914 г. окончил медицинский факультет Казанского университета, в 1920 г. защитил докторскую диссертацию. Помимо вклада в развитие инфекционной иммунологии, П.Ф. Здродовский создал оригинальное направление отечественной иммунологии, развил и обосновав концепцию соподчиненности иммунных реакций

общефизиологическим закономерностям и их нейрогуморальной регуляции.

Исследования отечественных иммунологов в первой половине XX в. затронули и такой ее важный раздел, как аллергология. Начало этих исследований связано с именами Гавриила Петровича Сахарова (1873–1953), описавшего в 1905 г. явление сывороточной анафилаксии у морских свинок, а также тканевые изменения, характерные для гиперергического воспаления, и ученика И.И. Мечникова – Александра Михайловича Безредки. В 1907 г. им были опубликованы результаты исследования по проблеме анафилаксии, направленные на поиск способов борьбы с анафилактическим шоком (этот термин также впервые предложил А.М. Безредка) посредством десенсибилизации организма. Предложенный им метод вошел в мировую литературу как метод специфической десенсибилизации по А.М. Безредке. С 1913 по 1925 г. А.М. Безредка посвятил проблеме местного иммунитета. Им был разработан способ местной вакцинации для профилактики целого ряда инфекций.

Основоположником современной отечественной аллергологии заслуженно считается Андрей Дмитриевич Адо. Им предложена оригинальная классификация стадий аллергической реакции, по инициативе и под его руководством в нашей стране создана аллергологическая служба, впервые налажено производство аллергенов (более 100 наименований), в продолжение работ А.М. Безредки им разработан и внедрен в лечебные учреждения метод специфической гипосенсибилизации для терапии аллергических заболеваний. Модификация этого метода в западных странах внедрена значительно позже под названием специфической иммунотерапии аллергических заболеваний.



Лев Александрович Зильбер
(1894–1966)



Павел Феликсович Здродовский
(1890–1976)



Александр Михайлович Безредка
(1870–1940)



Андрей Дмитриевич Адо
(1909–1997)

Среди выдающихся отечественных иммунологов первой половины XX в. следует также упомянуть имена Ивана Григорьевича Савченко (1862–1932), Николая Яковлевича Чистовича (1860–1926), Илью Львовича Кричевского (1883–1943), Александра Александровича Богомольца (1881–1946), Владимира Ильича Иоффе (1898–1979), Николая Николаевича Жукова-Вережникова (1908–1981), Михаила Петровича Чумакова (1909–1993), Анатолия Александровича Смородинцева (1901–1986), Георгия Яковлевича Свет-Молдавского (1928–1982) и многих других.

Начиная с 50-х гг. XX в. начался современный этап развития иммунологии, характеризующийся глубоким познанием клеточных, а позднее и молекулярных механизмов функционирования иммунной системы. Поэтому отдельные исторические моменты, связанные с современным этапом истории иммунологии, будут рассматриваться по мере изложения основного материала.

Главная функция иммунной системы – поддержание генетического постоянства (однородности, индивидуальности, гомеостаза) организма. Реализация этой функции иммунной системы обеспечивается за счет:

- 1) распознавания «чужого» и «измененного своего»;
- 2) их уничтожения (элиминации) в результате эффекторных механизмов врожденного и приобретенного иммунитета;
- 3) сохранения способности к более активному ответу при повторном контакте с теми же антигенами (иммунологическая память, характерна только для подсистемы приобретенного иммунитета).

Эти базовые для функционирования иммунной системы механизмы можно свести к формуле:

Иммунитет = Распознавание + Уничтожение + Память.

Современное состояние учения об иммунитете характеризуется семью основными положениями.

Положение 1. Система иммунитета имеет двойственную структуру в соответствии с ее эволюционной историей.

Она включает, во-первых, древний компонент – **врожденный, базисный, или палеоиммунитет**; во-вторых, более позднее филогенетическое приобретение – **адаптивный, приобретенный, или неоиммунитет**.

Врожденному иммунитету 1.5 млрд лет, и он присущ всем многоклеточным организмам – животным и растениям.

Адаптивному иммунитету всего лишь 500 млн лет, т.е. он в три раза моложе врожденного. Адаптивный иммунитет возник в период так называемого кембрийского эволюционного взрыва во время массивной атаки патогенных микроорганизмов на позвоночных и имеется лишь у 1.5% видов животных. Впервые адаптивная иммунная система появилась у челюстных рыб в виде лимфоцитов. Предполагается, что Т- и В-лимфоцитарный иммунитет возник при внедрении генов, кодирующих ферменты RAG-1/RAG-2, ответственные за рекомбинацию генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов, в гаметы древних челюстных рыб в результате ретровирусной инфекции [11–13]. Формирование лимфоидных органов стало необходимым условием обеспечения антигеннезависимой и антигензависимой дифференцировок Т- и В-лимфоцитов, что определило выживание позвоночных животных [14, 15]. Характеристика органов иммунной системы, клеток и антигенраспознающих молекул подсистемы адаптивного иммунитета

Таблица 1

Основные молекулы и клетки подсистемы адаптивного иммунитета, органы иммунной системы у позвоночных*

Хрящевые рыбы	Костные рыбы	Амфибии	Рептилии	Птицы	Млекопитающие
МНС I и МНС II					
RAG-1 и RAG-2					
$\alpha\beta$ -TCR и $\gamma\delta$ -TCR					
T-лимфоциты	T-лимфоциты	T-лимфоциты	T-лимфоциты	T-лимфоциты	T-лимфоциты
BCR	BCR	BCR	BCR	BCR	BCR
B-лимфоциты	B-лимфоциты	B-лимфоциты	B-лимфоциты	B-лимфоциты	B-лимфоциты
IgM	IgM	IgM	IgM	IgM	IgM
IgW	IgD	IgD	—	—	IgD
IgNAR	IgZ/T	—	—	—	—
—	—	IgY	IgY	IgY	IgG
—	—	IgX	—	IgA	IgA
—	—	—	—	—	IgE
Тимус	Тимус	Тимус	Тимус	Тимус	Тимус
GALT	GALT	GALT	GALT	GALT	GALT
Эпигональный орган, железа Лейдига	Пронефрос	Костный мозг	Костный мозг	Костный мозг	Костный мозг
—	—	—	—	Сумка Фабрициуса	—
Селезенка	Селезенка	Селезенка	Селезенка	Селезенка	Селезенка
—	—	—	—	Лимфатические узлы (?)	Лимфатические узлы
—	—	—	—	—	Пейеровы бляшки
—	—	—	—	Зародышевые центры	Зародышевые центры

* Начиная с хрящевых рыб, у всех позвоночных есть ферменты RAG-1/RAG-2, участвующие в рекомбинации V-, (D-), J-генных сегментов, кодирующих переменные домены иммуноглобулинов и T-клеточных рецепторов, T- (TCR) и B-клеточные (BCR) антиген-распознающие рецепторы, молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II классов (МНС I и МНС II), иммуноглобулины (Ig), тимус, ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань (GALT), селезенка. Рыбы имеют эквивалент костного мозга (эпигональный орган, железа Лейдига, пронефрос). У амфибий появляется костный мозг. Зародышевые центры в лимфоидных фолликулах периферических органов имеются только у теплокровных позвоночных, начиная с птиц. У птиц центральным органом B-лимфопоэза является сумка Фабрициуса, у многих видов птиц лимфатические узлы отсутствуют, имеющиеся же у некоторых видов лимфатические узлы отличаются от органа млекопитающих морфологией, в связи с чем их существование у этого класса позвоночных остается под вопросом.

у разных представителей позвоночных представлена в таблице 1.

Положение 2. Врожденный иммунитет – наиболее ранний защитный механизм не только в эволюционном плане, но и по времени ответа на чужеродный агент.

Скорость ответной реакции гуморальных и клеточных компонентов врожденного иммунитета – секунды, минуты и часы, в то время как адаптивная иммунная реакция проявляется лишь через несколько дней (начиная с 3–4 суток), так как требует пролиферации и дифференцировки клеток.

Положение 3. Адаптивная иммунная система включается лишь тогда, когда оказались неэффек-

тивными врожденные иммунные механизмы, которыми часто завершается иммунный ответ.

Положение 4. Условием включения адаптивного иммунитета является предварительная активация врожденного иммунитета, элиминация патогена приобретенным иммунитетом обеспечивается эффекторными системами палеоиммунитета.

По концепции опасности, предложенной П. Матзингер (P. Matzinger) [16], активация дендритных клеток и продукция провоспалительных цитокинов – необходимое условие запуска реакций адаптивного, или приобретенного, иммунитета. Обладая недостаточными собственными эффекторными механизмами, он использует эффекторные

механизмы врожденного иммунитета, придавая им большую прицельность и повышая их эффективность.

Положение 5. Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании образов патогенности, а адаптивного – индивидуальных антигенов [15–18].

Образы патогенности – это не индивидуальные чужеродные субстанции, а общие структуры целых групп патогенных микроорганизмов, жизненно необходимые для их выживания, либо молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток. Их удаление обеспечивается с помощью комплекса реакций, важнейшей из которых является фагоцитоз. Приобретенный иммунитет основан на распознавании индивидуальных субстанций (антигенов), что придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, однако создает риск развития аутоиммунного повреждения.

Положение 6. Особое преимущество адаптивного иммунитета – это наличие иммунологической памяти, т.е. способности более быстро и эффективно реагировать на повторное поступление антигена [19, 20].

В основе иммунологической памяти лежит увеличение численности Т- и В-клеток памяти в антигенспецифических клонах в результате пролиферации. На феномене иммунологической памяти бази-

руется современная вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний.

Положение 7. Все активированные защитные факторы врожденного, базисного, и приобретенного, адаптивного, иммунитета в конечном итоге реализуют свою эффекторную активность в очаге воспаления.

Воспаление как основной, главный типовой патологический процесс является универсальным, генетически запрограммированным на любое флогенное воздействие различной природы комплексом реакций на повреждение. С позиций иммунологии биологическая роль воспаления заключается в концентрации различных защитных факторов в зоне повреждения и ликвидации в ней биологически агрессивного материала, а также в восстановлении структуры и функции поврежденной ткани.

Расшифровка механизмов воспаления является фундаментальной проблемой общебиологического уровня, поскольку большинство (70–80%) заболеваний человека прямо ассоциированы с воспалительным процессом. Воспаление – это поле битвы агрессора и защитников организма. И, как важное сражение, оно развивается поэтапно.

Основные различия участия подсистем палео- и неоиммунитетов в поддержании генетического постоянства организма суммированы в *таблице 2*.

Таблица 2

Различия подсистем палео- и неоиммунитетов

Иммунитет	Характеристика					
	Разнообразие (количество) распознающих структур	Формирование разнообразия распознающих структур	Срок включения в защиту	Распознавание «чужого» и «измененного своего»	Уничтожение (элиминация) «чужого» и «измененного своего»	Иммунологическая память
Палеоиммунитет (врожденный, базисный, конституциональный, примордиальный, естественный, неклональный, англ. innate immunity)	Десятки-сотни	Кодируются зародышевыми генами	Немедленно	Да	Да	Нет
Неоиммунитет (адаптивный, приобретенный, надстроечный, Т- и В-лимфоцитарный, клональный, англ. adaptive or acquired immunity)	Более 10^{18} вариантов только для Т-лимфоцитов*	Случайное объединение V-, (D-), J-генных сегментов**	Спустя несколько суток (необходима пролиферация и дифференцировка)	Да	Да	Да

* Число возможных структурных вариантов активных центров антигенраспознающих рецепторов на много порядков превышает общее число Т- и В-лимфоцитов в организме.

** Этот основной механизм при антигеннезависимой дифференцировке дополняется вставками дополнительных Р- и N-нуклеотидов (неточность стыковки), генными конверсиями (вставка псевдогенов), а для В-лимфоцитов – соматическими гипермутациями генов иммуноглобулинов в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов периферических органов иммунной системы при антигензависимой дифференцировке.

Общая последовательность участия иммунной системы в воспалении

1. Первичное узнавание «чужого» и/или «измененного своего» в начале воспаления.
2. Процессинг, презентация антигена. Вторичное распознавание «чужого».
3. Развитие адаптивного иммунного ответа.
4. Накопление иммунокомпетентных клеток и концентрация антител в очаге воспаления.
5. Деструкция иммунокомпетентными клетками и эффекторными молекулами антигенов и клеток, поврежденных патогеном.
6. Выведение продуктов распада общеорганизменными системами выделения.
7. Регенерация. Выздоровление. Поствоспалительная иммуносупрессия с сохранением иммунологической памяти.

Первичное узнавание «чужого» и/или «измененного своего» в начале воспаления

До середины 90-х гг. XX в. существовало единственное понятие для обозначения чужеродных агентов – антигены. В настоящее время возникла необходимость признать существование двух групп таких агентов: 1) образов (молекулярных паттернов) патогенности; 2) антигенов.

1. *Образы (молекулярные паттерны) патогенности* – это либо общие молекулы, характерные для целых групп патогенных микроорганизмов, жизненно необходимые для их выживания, которые Ч. Джаневэй и Р. Меджитов (С. Janeway, R. Medzhitov) предложили обозначать как *патоген-ассоциированные молекулярные паттерны* (англ. pathogen-associated molecular patterns – PAMPs) [21, 22], либо молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток [23].

Первая подгруппа молекул в большинстве случаев связана с целыми группами микроорганизмов (вирусы, грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, простейшие, паразиты) и может однозначно распознаваться как маркер «чужого».

Вторая подгруппа молекул связана с повреждением своих собственных клеток и тканей либо образуется при клеточном стрессе и является маркером «измененного своего» (англ. damage-associated molecular patterns – DAMPs) [23]. К ней относятся связанные с повреждением молекулы теплового шока (англ. heat shock proteins – HSP), фибронектин, фибриноген, олигосахариды гиалуроновой кислоты, распознаваемые преимущественно рецепторами фагоцитирующих клеток. К этой же подгруппе относятся стрессорные молекулы (MICA, MICB, RAE-1, ULBP1, ULBP2, ULBP3), которые распознаются преимущественно рецепторами NK-клеток.

Рецепторы для PAMPs и DAMPs получили название паттернраспознающих рецепторов (англ.

pattern-recognition receptors, PRRs) [22]. Они имеются у всех многоклеточных, включая не только животных, но и растения [24]. Узнавание образов патогенности – основа распознавания во врожденном иммунитете. Раньше врожденный иммунитет называли неспецифическим, однако в настоящее время общепризнано, что в основе распознавания лежат специфические взаимодействия между рецептором и лигандом, пускай не столь тонкие, как при адаптивном иммунитете.

Поскольку и PAMPs и DAMPs часто распознаются одними и теми же паттернраспознающими рецепторами (например TLR4 распознает липополисахариды грамотрицательных бактерий, а также образующиеся при повреждении собственных клеток и тканей белки теплового шока, фибронектин, фибриноген, олигосахариды гиалуроновой кислоты и др.), что приводит к одинаковым молекулярным и функциональным последствиям, границы между двумя этими подгруппами размыты. В связи с этим некоторые исследователи предлагают использование для эндогенных молекул, распознаваемых паттернраспознающими рецепторами, термин «алармины» (англ. alarm – опасность, тревога) [23].

2. *Антигены* – это продукты генетической чужеродной информации, распознаваемые индивидуально, а не в качестве группы, как в случае PAMPs и DAMPs. Антигены распознаются в случае отсутствия к ним иммунологической толерантности антигенспецифическими рецепторами Т- и В-лимфоцитов (адаптивный иммунитет), сигнализируют о чужеродности материала, но не информируют напрямую о связи с патогенностью, т.е. об опасности.

Перечисленные группы молекул, способные индуцировать иммунные процессы и быть их мишенями, распознаются рецепторами клеток иммунной системы. Этим двум типам лигандов соответствуют два типа рецепторов:

1. Паттернраспознающие рецепторы (англ. pattern-recognition receptors – PRRs). В 1996 г. группой Ж. Гоффмана (J. Hoffmann) открыт иммунодефицит у мух *Drosophila*, связанный с дефектом Toll-рецепторов [25]. В 1997 г. Ч. Джаневэй и Р. Меджитов (С. Janeway, R. Medzhitov) открыли аналог этих рецепторов у человека (Toll-подобный рецептор, англ. Toll-like receptor, TLR), содержащий как и у *Drosophila* внеклеточный распознающий домен с лейциновыми повторами (англ. leucine-rich repeat domain, LRR) и внутриклеточный TIR-домен (англ. Toll/IL-1R domain) для передачи активационного сигнала. Было показано, что передача сигнала, также как и у *Drosophila*, осуществляется через NF-κB-сигнальный путь, а трансфекция гена TLR в человеческие клеточные линии приводит к экспрессии контролируемых NF-κB-генов: IL-1, IL-6 и IL-8, а также костимулирующих молекул B7 (CD80/CD86), необ-

ходимых для активации «наивных» Т-лимфоцитов и запуска иммунного ответа [22, 26]. В 1998 г. группой Брюса Бетлера (Bruce Beutler) детально охарактеризованы гены TLR4 у мышей. Было показано, что через TLR4 липополисахариды грамотрицательных бактерий индуцируют синтез фактора некроза опухоли [27, 28]. Важную роль в последующей идентификации новых TLR и молекулярных механизмов передачи от них сигнала сыграли работы японского исследователя Шизуо Акира (Shizuo Akira) [29]. Детальная хронология начальных исследований по Toll- и Toll-подобным рецепторам, за которые в последующем в 2011 г. присуждена Нобелевская премия, подробно рассмотрена Бруно Леметром (Bruno Lemaitre) [30]. Всего у позвоночных к 2016 г. выделено 28 Toll-подобных рецепторов (TLR1–TLR28). Из них у человека 10 рецепторов (TLR1–TLR10), у мышей – 12 (TLR1–TLR9, TLR1–TLR13), в то время

как TLR14–TLR28 представлены у других позвоночных (хрящевые и костные рыбы, пресмыкающиеся, амфибии, птицы) [31]. В *таблице 3* представлены лиганды, распознаваемые каждым из вариантов TLR человека и млекопитающих. Аналоги этих рецепторов были открыты и у растений [24].

Основной функцией вышеперечисленных рецепторов является запуск сигнальных путей цитокиновых генов, приводящий к повышению синтеза провоспалительных цитокинов, что обуславливает последующие развитие воспаления и активацию врожденного иммунитета. Аналогичную функцию выполняют и открытые позже NOD-подобные рецепторы (англ. NOD-like receptors или nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), являющиеся внутриклеточными сенсорами патогенов.

Другие варианты паттернраспознающих рецепторов представлены в *таблице 4*.

Таблица 3

Специфичность Toll-подобных рецепторов человека и млекопитающих

Рецептор	Лиганды (патогенассоциированные молекулярные паттерны и молекулярные паттерны повреждения)
TLR1/TLR2	Триациллипептиды (бактерии и микобактерии)
TLR2/TLR6	Диациллипептиды (микоплазма), липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии), липопротеины (грамположительные бактерии), липоарабиноманан (микобактерии), протеиногликаны (грамположительные бактерии), гликофосфатидилинозитол (<i>Trypanosoma cruzi</i>), зимозан (грибы), белок теплового шока hsp70 (хозяин)
TLR3	Двухспиральные РНК (вирусы)
TLR4	Липополисахариды (грамотрицательные бактерии), таксол (растения), F-протеины (респираторно-синтициальные вирусы), белки теплового шока hsp60 и hsp70 (хозяин), фибронектин (хозяин), фибриноген (хозяин), олигосахариды гиалуроновой кислоты (хозяин)
TLR5	Флагеллин (бактерии)
TLR7	Одноцепочечные РНК (вирусы) и некоторые противовирусные препараты
TLR8	Одноцепочечные РНК (вирусы) и некоторые противовирусные препараты
TLR9	Бактериальные ДНК с неметилированными CpG-мотивами
TLR10*	Ацетилированные липопептиды (в комплексе с TLR2)
TLR11*	Профилин (<i>Toxoplasma gondii</i>)
TLR12*	Профилин (<i>Toxoplasma gondii</i>)
TLR13*	Последовательность "CGGAAAGACC" рибосомальных бактериальных РНК

* TLR10 экспрессируется у человека, но не у мышей, а TLR11, TLR12 и TLR13 есть у мышей, но не экспрессируются у человека.

Таблица 4

Классификация паттернраспознающих рецепторов (по Р. Меджитову [15] с более поздними дополнениями)

Группа рецепторов	Представители
1. Мембранные и внутриклеточные рецепторы, участвующие в запуске сигнальных путей цитокиновых генов	Toll, TLR1–TLR28 и аналоги у растений; NOD-подобные рецепторы (синонимы: NLR-семейство и NBS-LRR, англ. nucleotide-binding site leucine-rich repeat); RLR-семейство; 2',5'-олигоденилатсинтаза; протеинкиназа, активируемая двухспиральной РНК
2. Паттернраспознающие рецепторы, участвующие в фагоцитозе и эндоцитозе	Scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики), макрофагальный маннозный рецептор, бета-глюкановые рецепторы
3. Секретируемые паттернраспознающие рецепторные молекулы	Коллектины (маннозосвязывающий протеин, сурфактантные протеины А и D), пентраксины (С-реактивный протеин и сывороточный амилоид А), белки семейства липидных трансфераз (липополисахаридсвязывающий протеин и др.), пептидогликанраспознающие протеины

Рассмотренные варианты рецепторов характерны не только для фагоцитирующих клеток, но и для клеток эндотелия, эпителиальных клеток слизистых, а также составляют основу гуморальных механизмов врожденного иммунитета.

Особняком стоят паттернраспознающие рецепторы филогенетически древней популяции лимфоцитов – НК-клеток (естественных киллеров). Отечественный иммунолог Л.Н. Фонталин назвал эти клетки палеолимфоцитами, поскольку их аналоги есть не только у позвоночных, но и у беспозвоночных животных [32, 33]. На уровне НК-клеток (так же, как и в системе комплемента) реализуется стратегия распознавания, получившая название «отсутствие своего» (англ. missing self) [15] – запрет на разрушение собственных клеток. Киллерингибирующие рецепторы НК-клеток относятся к суперсемейству иммуноглобулиноподобных (англ. killer Ig-like receptors – KIRs) и лектиновых молекул С-типа [34]. Они распознают собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса, экспрессия которых может подавляться при вирусной инфекции или злокачественной опухолевой трансформации клеток. В случае успешного распознавания активация НК-клеток подавляется, так как происходит фосфорилирование по остаткам тирозина иммунорецепторного тирозинового ингибирующего мотива (англ. immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif – ITIM), через который на внутриклеточном уровне передается ингибирующий сигнал от всех известных к настоящему времени киллерингибирующих рецепторов. При отсутствии распознавания запускается программа цитолиза. В активации НК-клеток участвуют относящиеся к тем же суперсемействам киллерактивирующие рецепторы [34, 35]. Передача активационного сигнала у части из них связана с фосфорилированием по остаткам тирозина иммунорецепторных тирозиновых активационных мотивов (англ. immunoreceptor tyrosine-based activation motif – ITAM), которые содержатся в γ - и ζ -цепях либо в димерах DAP12 [35]. Часть киллерактивирующих рецепторов распознает молекулы, появляющиеся на клетках при стрессе. Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы – NKG2D – представлены преимущественно на естественных киллерах. В отличие от других киллер-активирующих рецепторов они передают внутриклеточный активирующий сигнал через молекулы DAP10, содержащие в цитоплазматическом хвосте YINM-мотив (однобуквенный аминокислотный код), к которому после фосфорилирования остатка тирозина присоединяется фосфатидилинозитол-3-киназа, ответственная за дальнейшую активацию клетки [35].

2. Антигенраспознающие рецепторы представлены только на Т- и В-лимфоцитах. Они характе-

ризуются высоким разнообразием, и потенциальное количество их вариантов на много порядков превышает общее число лимфоцитов в организме. В отличие от паттернраспознающих рецепторов, кодирующихся зародышевыми генами, рецепторы Т- и В-лимфоцитов кодируются генами, формирующимися в результате генетических рекомбинаций (V-, (D-), J-реаранжировка) при антигеннезависимой дифференцировке Т- и В-лимфоцитов [17, 19, 20]. Образующиеся в результате нее зрелые «наивные», или «девственные», Т- и В-лимфоциты (англ. naive or virgin T and B cells) характеризуются: 1) наличием антигенраспознающих рецепторов и набором дополнительных корецепторных молекул; 2) способностью к клональной активации с последующей клональной пролиферацией и дифференцировкой в эффекторные клетки или в клетки памяти. При антигеннезависимой дифференцировке происходит: 1) возникновение за счет случайного объединения (стыковки) V-, (D-) и J-генных сегментов репертуара (разнообразия) антигенраспознающих рецепторов Т- и В-лимфоцитов; 2) выбраковка в результате процессов положительной и отрицательной селекции клонов Т- и В-лимфоцитов функционально дефектных и аутореактивных клеток, формирование толерантности к собственным антигенам; 3) развитие функциональной гетерогенности Т- и В-лимфоцитов. Эти основные события антигеннезависимой дифференцировки реализуются в центральных или первичных органах иммунной системы (в тимусе для Т-лимфоцитов и в костном мозге для В-лимфоцитов). В настоящее время отсутствует единая классификация отдельных стадий антигеннезависимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. На наш взгляд, наиболее удачными являются классификации, отражающие основные молекулярно-генетические события при рекомбинации генов, кодирующих переменные домены распознающей части Т- и В-клеточных рецепторов. На *рисунке 1* представлены основные события при антигеннезависимой дифференцировке В-лимфоцитов в костном мозге. На стадии про-В-лимфоцита происходит случайное объединение V- (англ. variable – переменные), D- (англ. diversity – разнообразие) и J- (англ. joining – соединяющие) генных сегментов. Процесс катализируется ферментами RAG-1 и RAG-2. На стадии пре-В-лимфоцита формирование гена, кодирующего переменный домен тяжелой (H-) цепи мембранного иммуноглобулина, закончено, но гены, кодирующие переменный домен легкой (L-) цепи Ig, еще не сформированы. Поэтому на этой стадии на мембране пре-В-лимфоцита присутствует пре-В-клеточный рецептор, распознающая часть которого состоит из двух H-цепей IgM (две μ -цепи) и двух пептидов, заменяющих L-цепь ($\lambda 5$ -VpreB). Пре-В-клеточный рецептор имеет по-

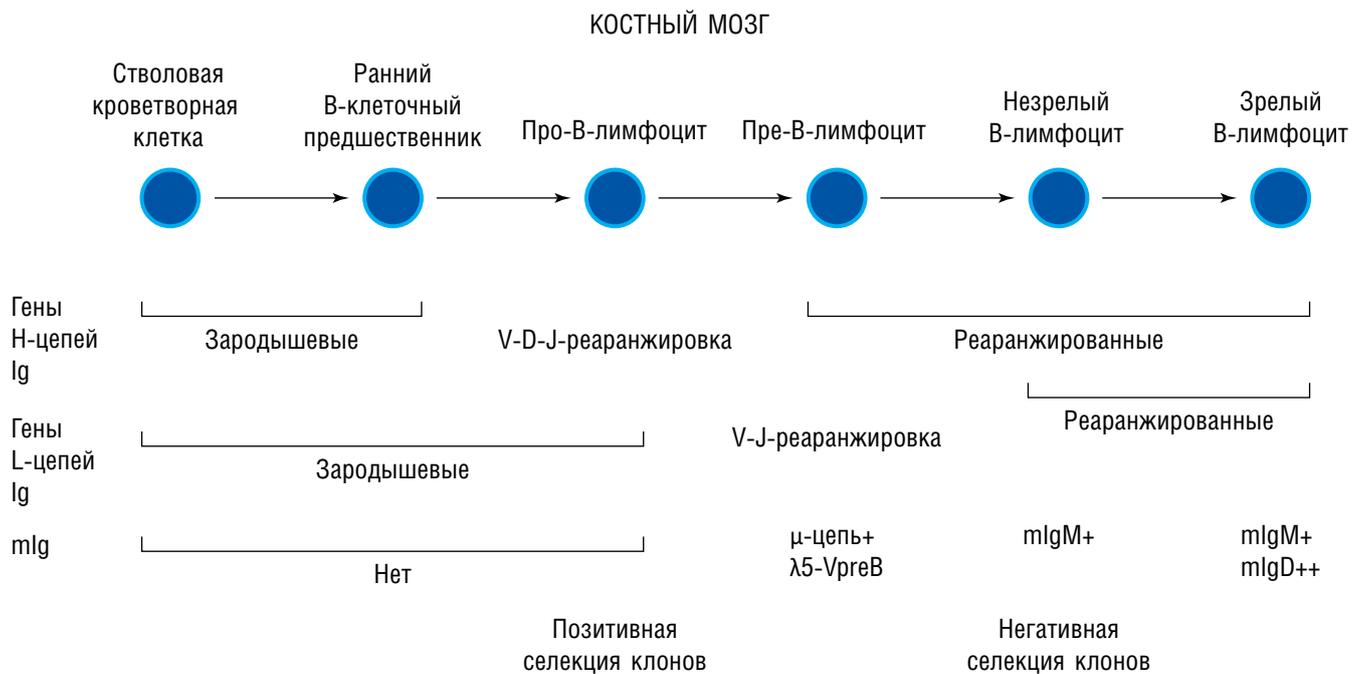


Рис. 1. Схема антигеннезависимой дифференцировки В-лимфоцитов в костном мозге.

мимо распознающей части компоненты, необходимые для внутриклеточной передачи активационного сигнала, представленные гетеродимером из цепей Igα (CD79a) и Igβ (CD79b), в цитоплазматических концах которых присутствуют иммунорецепторные тирозиновые активационные мотивы (англ. immunoreceptor tyrosine-based activation motif – ITAM). Сигнал с пре-В-клеточного рецептора останавливает рекомбинацию аллельных генов H-цепи второй хромосомы (аллельное исключение генов Ig), стимулирует пролиферацию и дальнейшую дифференцировку пре-В-лимфоцитов (положительная селекция), запускает рекомбинацию генов L-цепи. На следующей стадии незрелые В-лимфоциты несут полноценные В-клеточные рецепторы (BCR) с распознающей частью в виде мембранного IgM (mIgM). Связывание со своими собственными антигенами на этой стадии приводит к гибели клетки в результате апоптоза либо к повторному «редактированию» генов L-цепи, что лежит в основе отрицательной селекции потенциально аутореактивных клонов В-лимфоцитов (центральные механизмы иммунологической толерантности). Дальнейшая антигеннезависимая дифференцировка происходит либо на территории костного мозга (см. рис. 1), либо после миграции незрелых В-лимфоцитов в селезенку (рис. 2).

Фолликулярные зрелые «наивные» В-лимфоциты (B2) формируются либо из незрелых В-лимфоцитов, мигрирующих в В-зависимые зоны селезенки из костного мозга, через промежуточную стадию транзиторных В-лимфоцитов, либо из мигрирующих в фолликулы из костного мозга зрелых В-лимфоцитов. Фолликулярные В-лимфоциты

в последующем могут мигрировать в В-зависимые зоны других периферических лимфоидных органов (лимфатические узлы, лимфоидные образования слизистых) и участвуют в иммунном ответе на тимусзависимые антигены при участии Т-хелперов. Из незрелых В-лимфоцитов также образуются две минорные субпопуляции – В1-лимфоциты и В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки. В1-лимфоциты в дальнейшем мигрируют в брюшную полость. Обе субпопуляции преимущественно участвуют в иммунном ответе на тимуснезависимые антигены без участия Т-хелперов.

Главные события при антигеннезависимой дифференцировке Т-лимфоцитов происходят в тимусе (рис. 3). Обращает на себя внимание сходство молекулярно-генетических событий с созреванием В-лимфоцитов. На стадии про-Т-лимфоцитов происходит случайное соединение V-, D- и J-генных сегментов при участии ферментов RAG-1 и RAG-2. На стадии пре-Т-лимфоцитов на мембране присутствуют пре-Т-клеточные рецепторы, состоящие из β-цепи и пептида VpreT, заменяющего α-цепь. Пре-Т-клеточный рецепторный комплекс помимо этой распознающей части имеет функционально полноценные компоненты передачи сигнала внутрь клетки в виде CD3-комплекса, γ-, δ-, ε- и ζ-цепи которого имеют иммунорецепторные тирозиновые активационные мотивы (англ. immunoreceptor tyrosine-based activation motif – ITAM). Фосфорилирование остатков тирозина, входящих в эти мотивы, при участии тирозиновых протеинкиназ и АТФ запускает внутриклеточные сигнальные пути. CD3-комплекс является обязательным компонентом Т-клеточных рецепторов (TCR) и на всех следующих стадиях

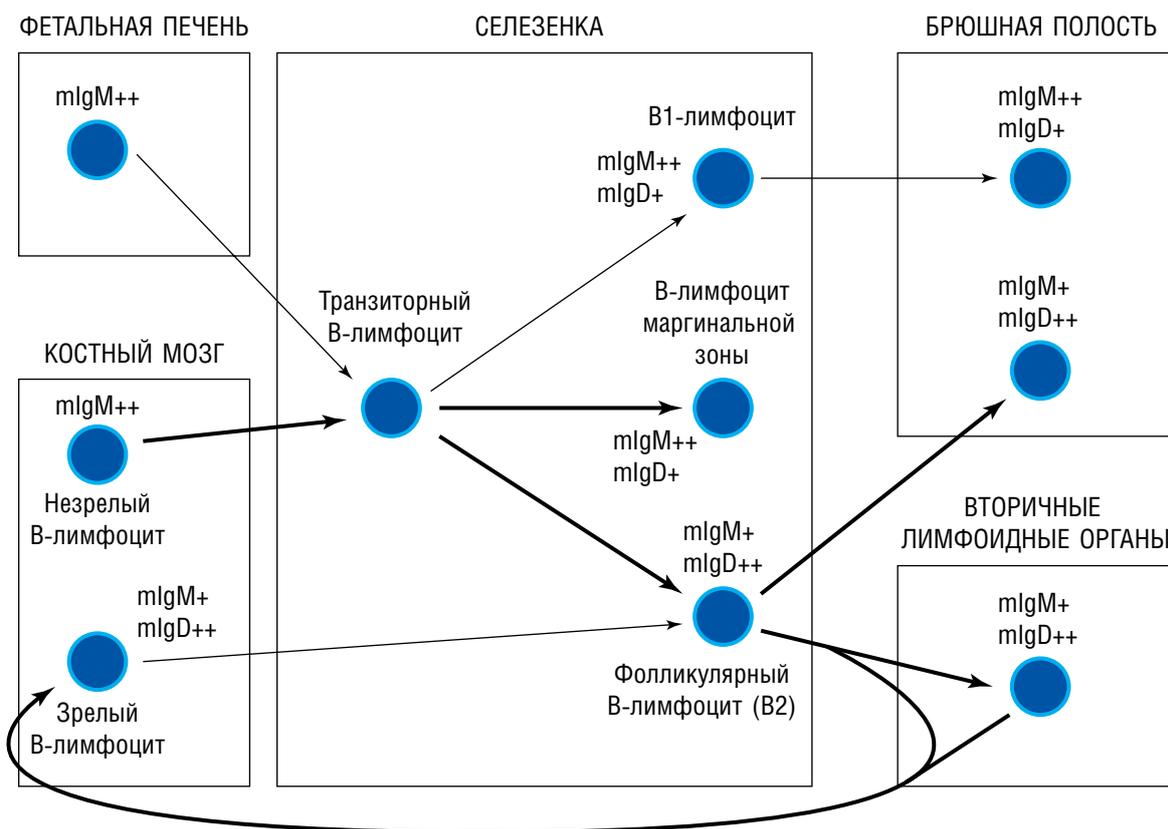


Рис. 2. Схема заключительных стадий антигеннезависимой дифференцировки В-лимфоцитов после их миграции из костного мозга.

дифференцировки Т-лимфоцитов. Под действием сигнала с пре-Т-клеточного рецептора происходит: 1) остановка V-D-J-рекомбинации генных сегментов β-цепи; 2) запуск V-J-рекомбинации генных сегментов α-цепи; 3) стимуляция экспрессии корецепторов CD4 и CD8; 3) активация пролиферации пре-Т-лимфоцитов. На стадии дубль-позитивных (CD4⁺8⁺) происходит позитивная селекция клонов, способных к распознаванию с низкой аффинностью собственных молекул МНС I и МНС II, и в зависимости от этого распознавания их дальнейшая дифференцировка в сингл-позитивные Т-лимфоциты (CD4⁺8⁻-Т-лимфоциты – «наивные» цитотоксические Т-лимфоциты и CD4⁺8⁻-Т-лимфоциты – «наивные» Т-хелперы и регуляторные Т-лимфоциты). На стадии сингл-позитивных Т-лимфоцитов в случае связывания их рецепторов с высокой аффинностью с комплексом собственных пептидов и МНС I/МНС II происходит негативная селекция потенциально аутореактивных клонов, что лежит в основе центральных механизмов формирования иммунологической толерантности. Важную роль в формировании толерантности играет экспрессия эпителиальными клетками тимуса ядерного протеина, названного AIRE (англ. autoimmune regulator), который индуцирует в тимусе экспрессию тканеспецифических генов. Мутация гена, кодирующего AIRE, приводит к развитию аутоиммунного полиэндокринного синдрома. Наряду с рассмотренной выше

классификацией дубль-негативных Т-лимфоцитов существует их разделение на DN1-, DN2-, DN3- и DN4-клетки. Стадия DN1-клеток представлена тимическими предшественниками с фенотипом cKit⁺ (рецептор для стволовых факторов), CD44⁺ и CD25⁻. Стадия DN2-клеток соответствует про-Т-лимфоцитам и имеет фенотип cKit⁺, CD44⁺ и CD25⁺, стадия DN3-клеток – ранним пре-Т-лимфоцитам (фенотип: cKit⁻, CD44⁻ и CD25⁺), а стадия DN4-клеток – поздним пре-Т-лимфоцитам (фенотип: cKit⁻, CD44⁻ и CD25⁻). Все дубль-негативные клетки располагаются непосредственно под капсулой органа (субкапсулярная зона тимуса). Расхождение антигеннезависимой дифференцировки Т-лимфоцитов, несущих γδ-TCR или αβ-TCR, происходит на стадии DN3. На этой стадии ранние пре-Т-лимфоциты помимо пре-Т-клеточного рецептора (β-preT) экспрессируют γδ-TCR. При наличии сигнала от γδ-TCR подавляется экспрессия гена β-цепи, наоборот, сигнал от пре-Т-клеточного рецептора выключает экспрессию генов γ- и δ-цепей и запускает рекомбинацию V- и J-генных сегментов α-цепи. В молекулярно-генетическом плане гены δ-цепи формируются за счет случайного объединения V-, D- и J-генных сегментов (при этом используются общие с α-цепью V-генные сегменты), а гены γ-цепей – за счет стыковки V- и J-генных сегментов. В отличие от αβ-Т-лимфоцитов примерно 60% γδ-Т-лимфоцитов являются дубль-негативными

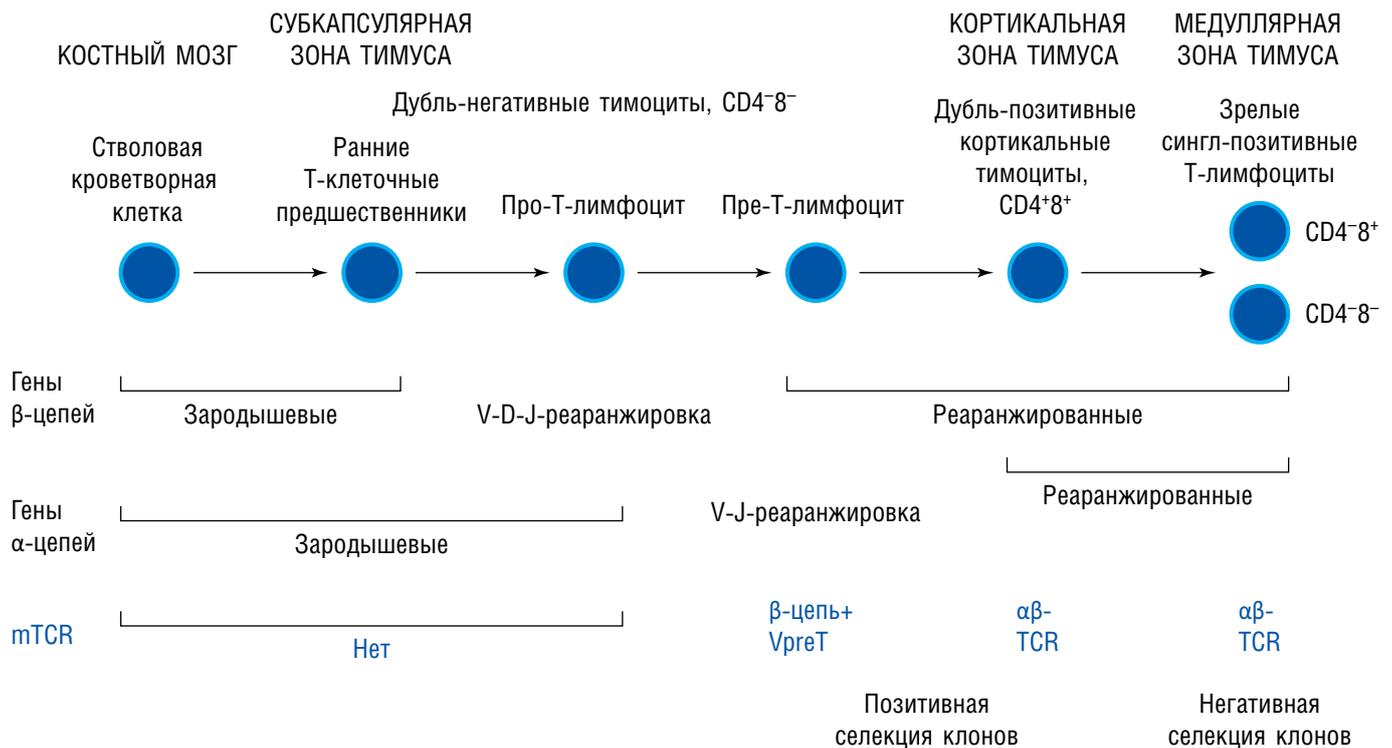


Рис. 3. Схема антигеннезависимой дифференцировки αβТ-лимфоцитов.

ИММУННАЯ СИСТЕМА

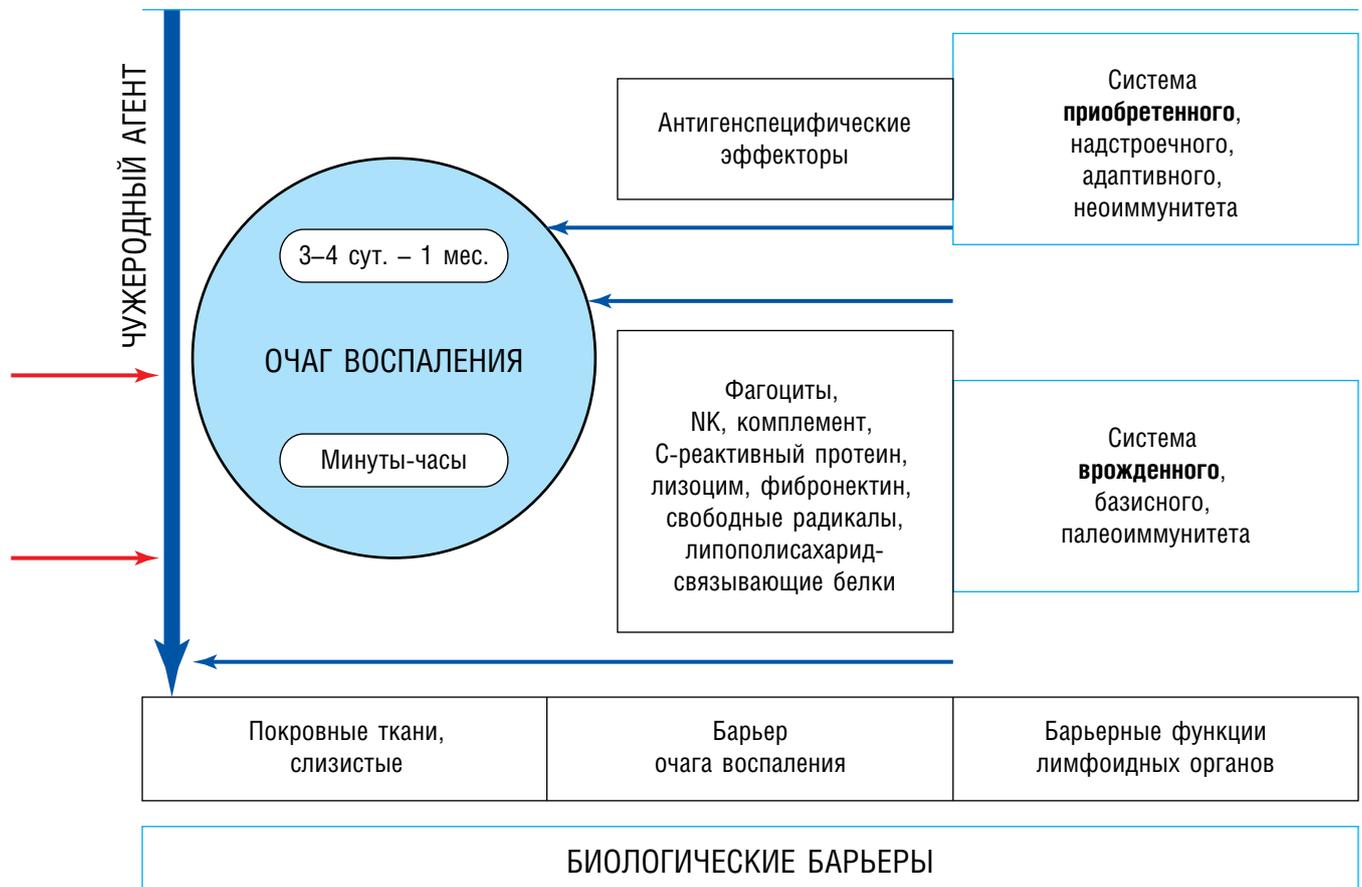


Рис. 4. Схема участия компонентов иммунной системы в защитно-приспособительных и патологических реакциях в очаге воспаления.

(CD4⁺8⁻) и распознают комплекс гликолипидных антигенов с CD1, 30–40% $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов несут CD8 (CD4⁺8⁺) и только меньше 1% относятся к CD4⁺8⁻ и CD4⁺8⁺. Большинство $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов располагается в эпителии слизистых (интраэпителиальные Т-лимфоциты).

Продолжая рассмотрение начальных событий при воспалении, необходимо отметить, что проникновение патогенов во внутреннюю среду организма переводит работу иммунной системы в новый режим. Ключевым событием при этом служит контакт патогена с клетками врожденного иммунитета, которые присутствуют практически во всех тканях, прежде всего – в барьерных. Эти клетки реализуют первую линию защиты (рис. 4).

Наиболее важная роль во включении иммунных процессов принадлежит макрофагам.

Благодаря наличию на поверхности и в цитоплазматических гранулах макрофагов рецепторов, распознающих образы патогенности, макрофаги фиксируют факт инфицирования, активируются и выделяют провоспалительные цитокины (IL-1 β и IL-1 α , IL-6, TNF- α), которые расширяют зону активации клеток врожденного иммунитета. Секреция цитокинов – первая реакция системы врожденного иммунитета на поступление патогенов.

Цитокины обуславливают два следующих события:

1. Вовлечение в сферу защитной реакции других клеток – эпителиальных, эндотелиальных, дендритных и т.д. – без обязательного их контакта с патогеном.
2. «Организация» процесса эмиграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления.

Благодаря притоку лейкоцитов в зону воспаления реализуется полноценная местная защитная реакция силами факторов врожденного иммунитета. Сначала в очаг поступают более мобильные нейтрофилы (микрофаги), которых больше всего – до 70%, обладающие фагоцитарной активностью (полинуклеарная стадия воспаления по И.И. Мечникову) [36]. Затем, спустя 1–2 суток, мигрируют моноциты, которые дифференцируются в макрофаги (моноклеарная стадия); вновь происходит фагоцитоз не только патогенного и разрушенного материала, но и содержащих его нейтрофилов; стимулируется пролиферация клеток.

Но эта первая линия защиты не всегда обеспечивает радикальное удаление патогена, а если и обеспечивает, то на этом реакции врожденного иммунитета и заканчиваются. Вторая линия защиты связана с началом развития адаптивного иммунного ответа (см. рис. 4). Ведущую роль в запуске последнего играют дендритные клетки, макрофаги и другие профессиональные антигенпрезентирующие

клетки, относящиеся к подсистеме врожденного иммунитета и осуществляющие процессинг и презентацию антигена.

Процессинг, презентация антигена. Вторичное распознавание «чужого»

Параллельно с активацией факторов врожденного иммунитета миелоидные дендритные клетки, как и макрофаги, начинают поглощать патогены или их фрагменты и транспортировать их в региональный лимфатический узел. В процессе перемещения они расщепляют содержащиеся в микробных клетках антигены (процессинг), включают их фрагменты в состав собственных молекул главного комплекса гистосовместимости I и/или II классов и выносят образующиеся комплексы антигенных пептидов с МНС на свою поверхность, поскольку только в такой форме антиген может быть распознан Т-лимфоцитами [37–40].

В лимфатических узлах происходит взаимодействие дендритных клеток с клонами Т-лимфоцитов, распознающими антигенные пептиды в комплексе с МНС, которые несет дендритная клетка [19, 20].

Процесс представления антигенного пептида Т-клеткам в составе молекул МНС называют презентацией антигена. Среди Т-лимфоцитов обязательно находится клетка с соответствующим рецептором, комплементарным данному антигену. Этот механизм объясняется клонально-селекционной теорией Ф.М. Бернета (F.M. Burnet) [41]. Происходит селекция для дальнейшей активации соответствующих клонов лимфоцитов и развивается адаптивный иммунный ответ. В отличие от Т-лимфоцитов распознающая часть В-клеточного рецептора (мембранная форма Ig) взаимодействует с антигенами в свободной форме.

Развитие адаптивного иммунного ответа

Дальнейшие события прежде всего определяют особенностями поступающего в организм антигена. Антиген захватывается дендритной клеткой, процессируется и в виде комплекса МНС (I или II классов)–пептид представляется соответствующему (специфическому) клону Т-лимфоцитов. Зрелые Т-лимфоциты помимо Т-клеточного антигенраспознающего рецепторного комплекса несут на своей мембране корецепторные молекулы CD4 (Т-хелперы, корецептор к МНС II класса) или CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты и их предшественники, корецептор к МНС I класса).

После распознавания лиганда (антигенный пептид + МНС II класса) «наивные» Т-хелперы (Th) начинают дифференцироваться в субпопуляции зрелых Th1-, Th2-, Th9-, Th17-, Tfh-клеток, т.е. активационную эстафету от дендритных клеток принимают Т-лимфоциты-хелперы (рис. 5).

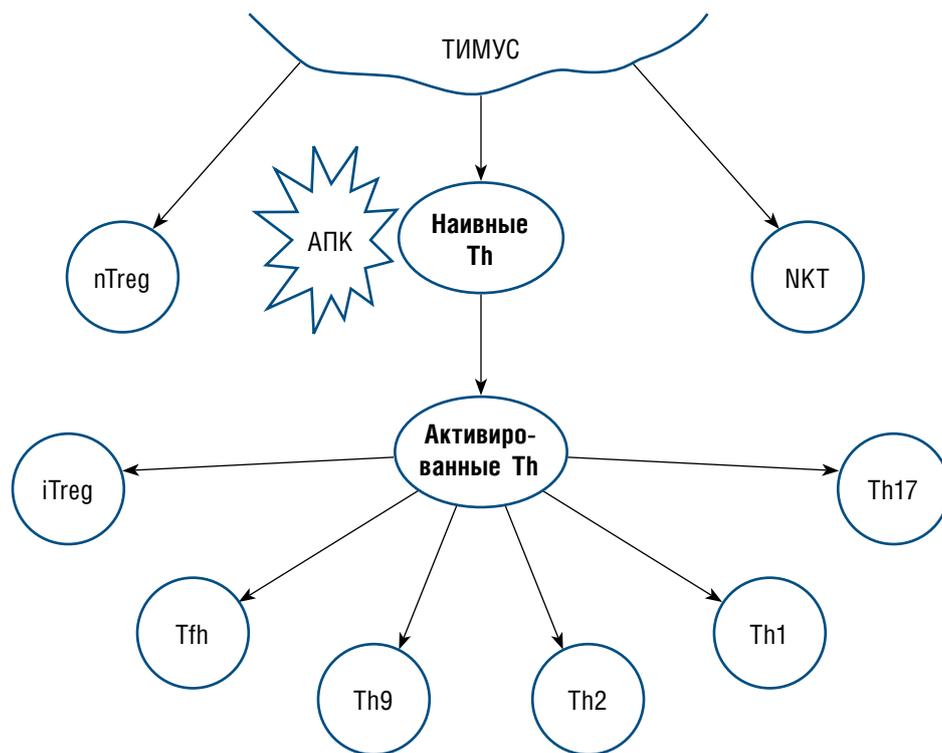


Рис. 5. Схема развития субпопуляций Т-хелперов после распознавания антигенных пептидов. АПК – антигенпрезентирующая клетка, Th – Т-хелперы, Treg – регуляторные Т-лимфоциты, остальные обозначения – в тексте.

Таблица 5

Субпопуляции CD4⁺-лимфоцитов, их дифференцировка и функции

Свойства	Th1	Th2	Th9	Th17	Tfh	Treg
Продукция цитокинов	IFN- γ , IL-2, TNF- α , TNF- β	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	IL-9	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-25, IL-26, TNF- α	IL-21	TGF- β , IL-10
Транскрипционные факторы	STAT-4, T-bet, Hlx	STAT6, GATA3, c-maf, IRF4, Gfi-1	GATA3, Smads, STAT6	ROR- α , ROR- γ t	BCL6, MAF	Foxp3
Индукующие цитокины	IL-12, IL-18, IL-27, IFN- γ	IL-4	TGF- β , IL-4	IL-6, TGF- β , IL-1 β и/или IL-1 α , IL-21, IL-23	IL-21, IL-6	TGF- β , IL-10, IL-2, TSLP
Патогены	Вирусы, внутриклеточные бактерии, простейшие, грибы	Внеклеточные патогены, в том числе гельминты, доступные для антител классов IgE и IgG4	Гельминты	См. текст	Внеклеточные патогены, доступные для антител классов IgM, IgG, IgA	Негативная регуляция клиренса патогенов
Иммунопатология	Аутоиммунные заболевания, реакция «трансплантат против хозяина»	Аллергические реакции I типа	—	Аутоиммунные заболевания, аллергия	—	Поддержание иммунологической толерантности

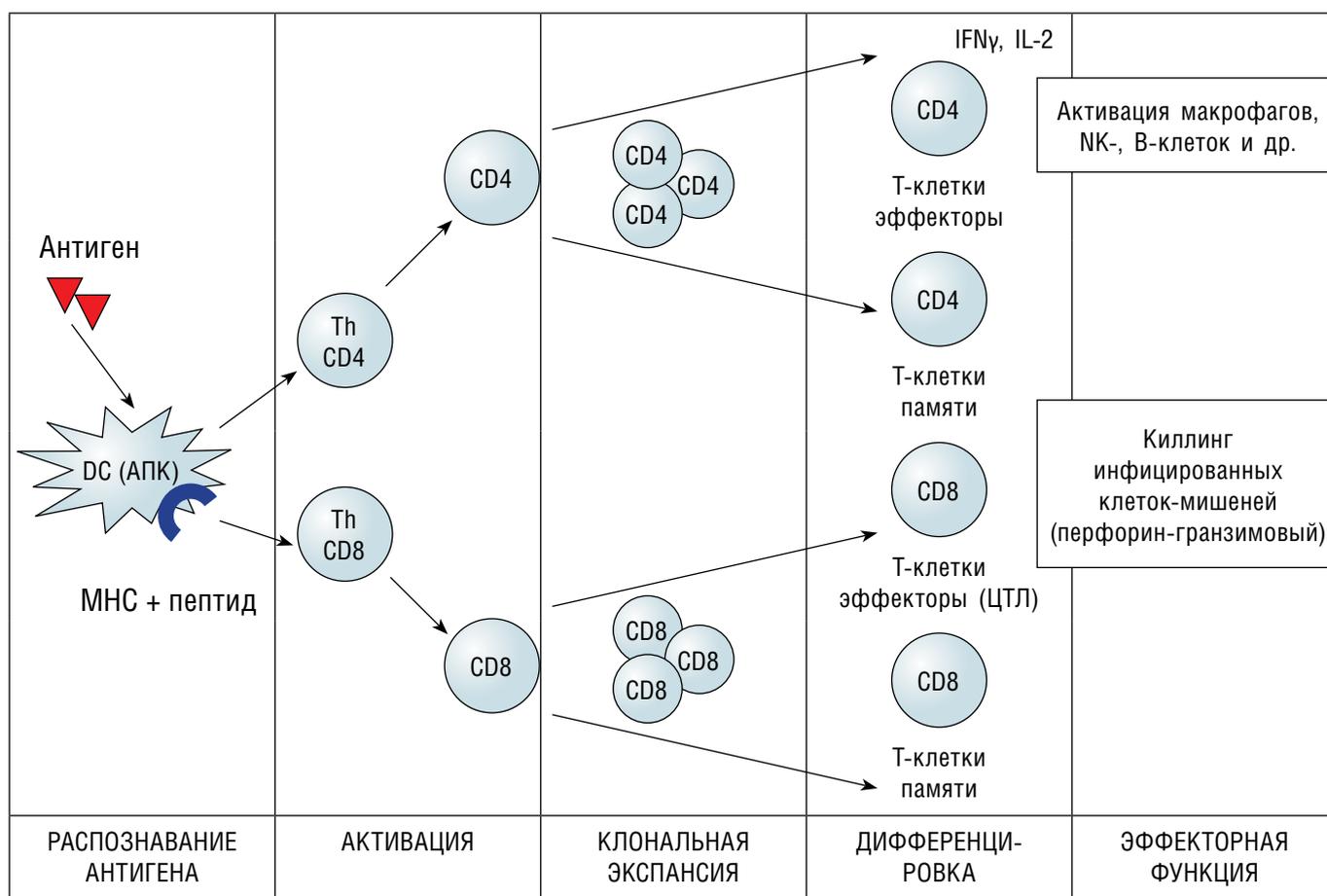


Рис. 6. Развитие первичного иммунного ответа по Th1-типу.

Каждый из этих типов лимфоцитов отвечает за свой комплекс реакций, особенно полно он изучен для Th1 и Th2, в меньшей степени – для Th9, Th17, Tfh [42]. Характеристика этих клеток и их функции представлены в таблице 5.

Недавно открытые Th9-клетки обеспечивают противопаразитарный иммунитет, Th17 играют центральную роль в аутоиммунных процессах, Tfh обеспечивают помощь активированным В-лимфоцитам в лимфоидных фолликулах периферических органов иммунной системы (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные образования слизистых). Все варианты иммунного ответа контролируются регуляторными Т-лимфоцитами (Treg), имеющими фенотип CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. Выделяют две разновидности этих клеток – естественные nTreg (регулируют другие клетки без предварительной активации антигеном) и индуцибельные iTreg (активируются антигеном). Эти клетки продуцируют тормозные цитокины IL-10 и TGF- β и являются функциональным аналогом ранее описанных супрессорных лимфоцитов.

В зависимости от преимущественной активации тех или иных субпопуляций Th, которая во многом определяется цитокиновым микроокружением, возможна поляризация иммунного ответа с преимущественной активацией разных типов вторичных эффекторных клеток.

Th1-тип иммунного ответа. В первом варианте Th1-ответа (рис. 6) активированные после повторного контакта с антигенными пептидами в комплексе с МНС II класса (на поверхности макрофага или другой антигенпрезентирующей клетки) Th1-клетки реализуют свою активность путем взаимодействия с макрофагами, выступающими в качестве вторичных эффекторных клеток при реакции гиперчувствительности замедленного типа. Th1-клетки активируют макрофаги, передавая ко-стимулирующий сигнал через взаимодействие CD154 (на поверхности Th1-клетки) с молекулой CD40 (на мембране макрофага), а также через секретируемый ими цитокин IFN- γ [20, 43]. Этот двунаправленный диалог приводит к мощной дополнительной активации макрофагов, усилению всех факторов микробицидности и формированию нового микробицидного агента – оксида азота. Благодаря экспрессии макрофагами индуцибельной NO-синтазы фагоцитоз становится завершенным. Помимо клеток моноцитарно-макрофагального ряда активированные Th1-клетки в качестве вторичных эффекторов используют и НК-клетки.

Второй вариант Th1-ответа (см. рис. 6) реализуется через цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Эти клетки предназначены для защиты от вирусов и патогенов, живущих в цитозоле. Зрелые

активные ЦТЛ и их «наивные» предшественники несут на своей мембране корецептор CD8, что позволяет распознавать «чужие» антигенные пептиды в комплексе с МНС I, которые представлены на мембране всех ядросодержащих клеток организма (в отличие от МНС II, которые находятся на мембране только профессиональных антигенпрезентирующих клеток). Эта особенность позволяет ЦТЛ осуществлять эффективный надзор за вирусными инфекциями, опухолевой трансформацией, мутациями – процессами, которым могут быть подвержены любые ядросодержащие клетки. Помощь от Th1-клеток состоит главным образом в снабжении цитотоксических Т-лимфоцитов ростовым цитокином IL-2, необходимым для достаточного накопления этих клеток. ЦТЛ выполняют функцию киллеров: уничтожают инфицированные клетки вместе с патогеном, а также опухолевые клетки, участвуют в отторжении трансплантатов. При этом используется перфорин-гранзимовый механизм: из гранул ЦТЛ на мембрану клетки-мишени сначала действуют перфорины, в результате чего образуются поры диаметром 16 нм, через которые из тех же гранул внутрь клетки просачиваются гранзимы, которые инициируют программу апоптоза. При этом разрушается и сама инфицированная клетка, и вирусы в ней. Возможна и контактная форма запуска апоптоза клетки-мишени без цитолиза за счет взаимодействия находящегося на мембране ЦТЛ FasL с мембранным рецептором апоптоза клетки-мишени CD95 (Fas). Остатки погибших клеток утилизируются макрофагами [20].

Антителообразование, или гуморальный иммунный ответ, реализуется в трех вариантах:

- 1) тимусзависимый иммунный ответ с последовательным переключением при участии всех типов Th-клеток класса образующихся антител с IgM на IgG и на IgA;
- 2) тимусзависимый Th2-тип иммунного ответа с переключением класса синтезируемых антител на IgE и IgG4;
- 3) тимуснезависимый иммунный ответ с продукцией только антител IgM.

Первый вариант ответа развивается на большинство тимусзависимых антигенов. Для активации В-лимфоцитов помимо антигенспецифического сигнала с антигенраспознающих В-клеточных рецепторов (распознающая часть рецептора у «наивных» В-лимфоцитов – мембранные IgM и IgG, они способны в отличие от Т-клеток взаимодействовать с антигеном в нативной форме) необходимы сигналы со стороны Т-хелперов, реализуемые как за счет межклеточного контакта, так и короткодистантно при участии цитокинов. Контактные взаимодействия носят двунаправленный характер. С одной стороны, В-клетка сама выступает в роли

антигенпрезентирующей клетки: поглотив антиген, обрабатывает его, встраивая антигенный пептид в состав молекулы МНС II-класса, презентрует этот комплекс Т-хелперу. С другой стороны, она получает активирующий сигнал от Т-хелпера за счет взаимодействия CD40 (на мембране В-лимфоцита) с CD154 (на мембране Т-лимфоцита). В ходе контактных взаимодействий происходит максимальное сближение клеток при участии молекул клеточной адгезии на расстояние 15 нм с формированием иммунологического синапса. В короткодистантных взаимодействиях последовательно участвуют цитокины многих субпопуляций Т-хелперов (рис. 7).

Так, для образования из В-лимфоцитов плазматических клеток, продуцирующих антитела класса IgM, необходимы IL-2 (Th1-клетки), а также IL-4 и IL-5 (Th2-клетки); переключения на IgG – IFN- γ (Th1-клетки), а на IgA – TGF- β (nTreg-, iTreg-клетки, ранее обозначавшиеся как Th3-клетки). Ключевую роль в индукции пролиферации, дифференцировки в направлении плазматических клеток и переключения классов иммуноглобулинов играет IL-21, продуцирующийся Th1-клетками [44]. В эффекторных функциях образовавшихся антител, направленных на уничтожение прежде всего внеклеточных патогенов, участвуют клеточные и гуморальные системы врожденного иммунитета. Из них наиболее важную роль играют фагоцитирующие клетки и белки системы комплемента.

Второй вариант ответа направлен на защиту от другой разновидности внеклеточных патогенов – макропаразитов (гельминтов), однако при этом защита обусловлена в наибольшей степени микрофагами – эозинофилами, которые привлекаются цитокинами IL-3, IL-5, IL-13, секретлируемыми Th2-лимфоцитами, тучными клетками и базофилами. При этом эозинофилы сорбируются на поверхности паразита, выделяют из своих эозинофильных гранул высокоактивные белки, которые убивают гельминт, вызывают его деградацию, а макрофаги завершают процесс. Помимо этого, в эффекторные реакции вовлечены тучные клетки и базофилы, выброс медиаторов которых запускает локальный воспалительный ответ. В условиях патологии при системном выбросе провоспалительных медиаторов тучными клетками развиваются аллергические реакции I типа. Переключение синтеза антител на классы IgE и IgG4 (у мышей – IgG1) происходит на уровне В-лимфоцитов главным образом при участии IL-4 и IL-13. Продуцируемый Th2-клетками IL-5 способен непосредственно активировать эффекторные функции эозинофилов без участия антител класса IgE (рис. 8). Баланс между Th2- и Th1-клетками, которые находятся в конкурентных отношениях, регулируется цитокинами. Th2-цитокины (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, IL-33),

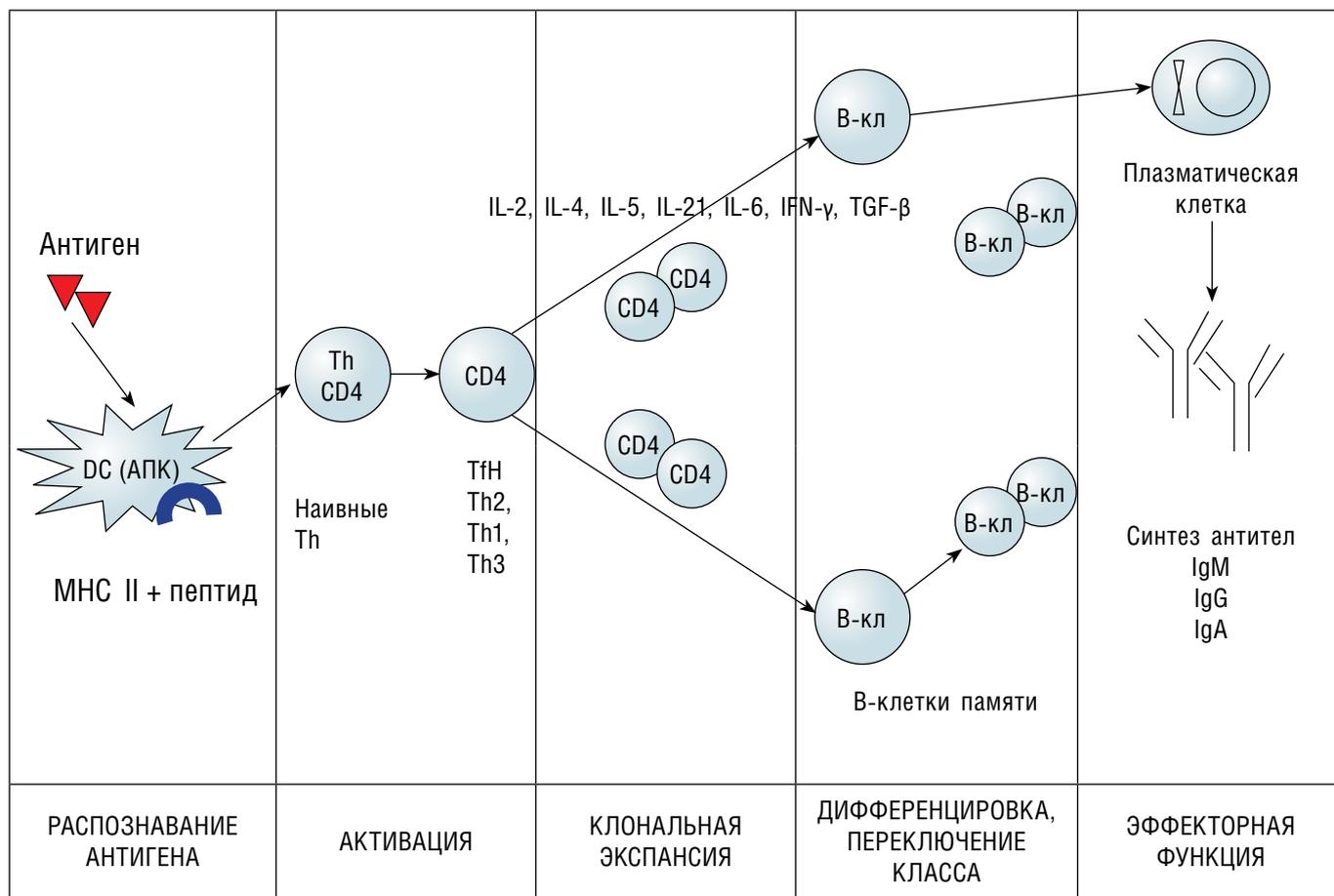


Рис. 7. Развитие первичного иммунного ответа с продукцией антител классов IgM, IgG, IgA.

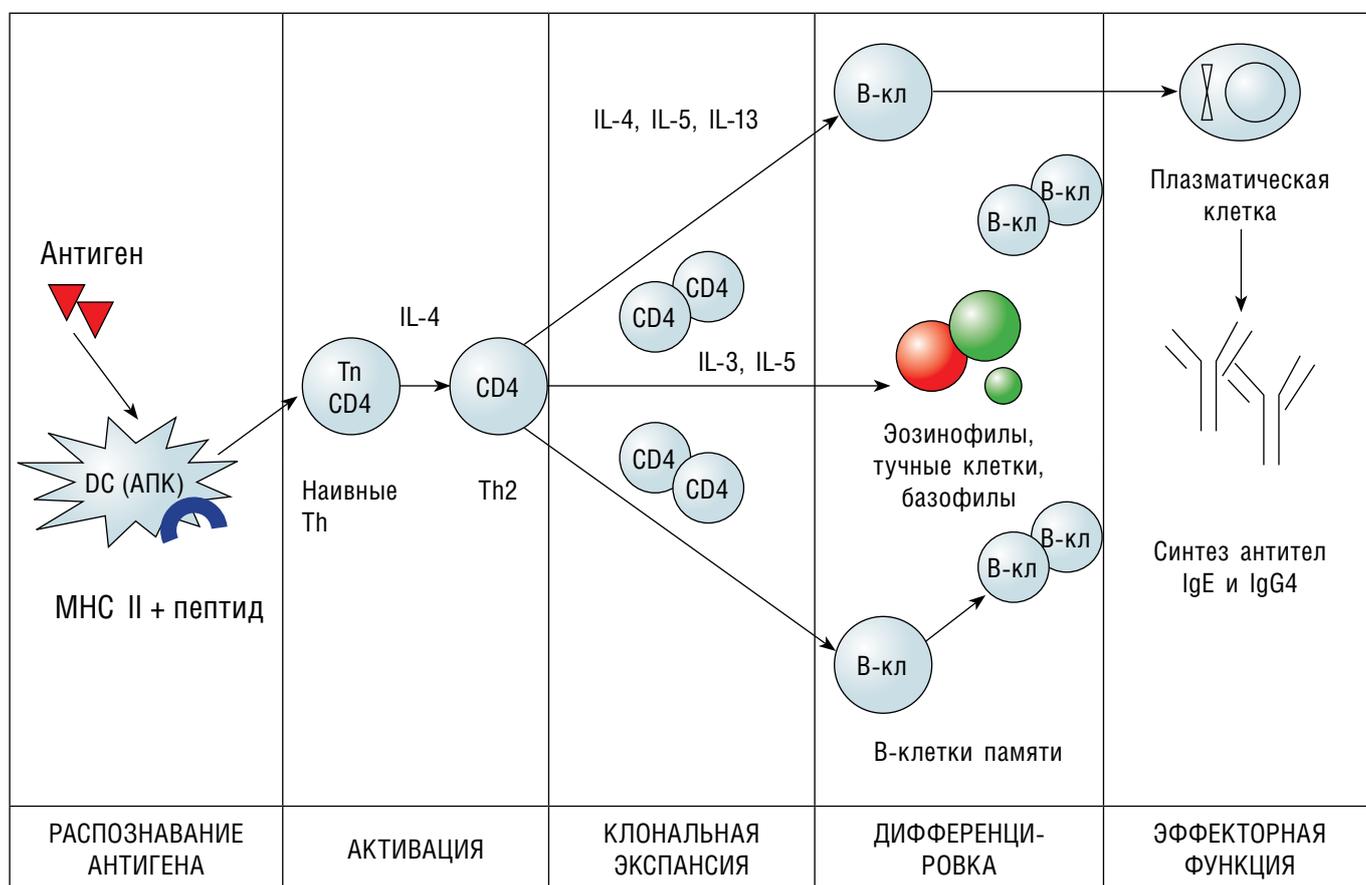


Рис. 8. Развитие первичного иммунного ответа по Th2-типу.

продуцируемые, кроме Th2-клеток, тучными клетками, эозинофилами и НКТ-клетками, угнетают дифференцировку и активацию Th1-клеток [42]. Напротив, IFN- γ (Th1-клетки) угнетает дифференцировку и активацию Th2-клеток. Многочисленными исследованиями доказана положительная корреляция между уровнями IgE и IL-4, а также выраженная отрицательная корреляция между концентрациями IgE и IFN- γ . Этот механизм лежит в основе специфической иммунотерапии (синоним – специфической десенсибилизации) при аллергических реакциях I типа; при длительном введении аллергена с постепенным увеличением его дозы происходит переключение иммунного ответа на Th1-тип с образованием антител класса IgG.

Третий вариант гуморального иммунного ответа развивается на тимуснезависимые антигены без участия Т-хелперов. К тимуснезависимым антигенам относятся бактериальные гетерополисахариды, характеризующиеся жесткой структурой и наличием часто повторяющихся антигенных детерминант (например пневмококковый полисахарид); бактериальные липополисахариды, обладающие адьювантным действием (например липополисахарид *E. coli*); некоторые синтетические антигены. В ответе на эти антигены участвуют минорные субпопуляции В-клеток: В1-лимфоциты и В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки [45].

Th17-тип иммунного ответа. Th17-клетки – субпопуляция Т-хелперов, открытая несколько лет назад [42, 43, 46]. Свое название эти клетки получили в связи с тем, что они продуцируют IL-17A, E (или IL-25) и F, относящиеся к семейству IL-17 (которое помимо названных цитокинов включает IL-17B, C и D). Помимо этого, Th17-клетки продуцируют IL-21 и IL-22. Th17-тип иммунного ответа имеет сходство как с Th1-, так

и с Th2-ответами. Th17-клетки обеспечивают резистентность к возбудителям *Listeria*, *Salmonella*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Leishmania* и *Francisella*. Преимущественная продукция IL-17 отмечается при инфекциях, вызванных *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacteroides fragilis*, грибами. Существенную и специфичную роль Th17-ответ имеет в таких экспериментальных моделях у грызунов, как поражение легких *Klebsiella*, инфекция, развивающаяся при внутривенном введении *Candida albicans*, а также вызванная в кишечнике естественным патогеном *Citrobacter rodentium*. Кроме участия в контроле инфекций Th17-клетки играют важную роль в индукции и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, в частности рассеянного склероза. В качестве вторичных эффекторных клеток в реакции Th17-типа вовлекаются гранулоциты и клетки моноцитарно-макрофагального ряда.

Таким образом, в динамике адаптивного иммунного ответа помимо антител как эффекторных молекул и цитотоксических Т-лимфоцитов в элиминацию антигенов и клеток, несущих их, вовлекаются клеточные и гуморальные системы врожденного иммунитета (рис. 9). Главными клеточными эффекторами при реакциях Th1-типа выступают макрофаги и НК-клетки, при антителообразовании с продукцией IgM, IgG, IgA – нейтрофилы и макрофаги, при реакциях Th2-типа – эозинофилы, тучные клетки, базофилы и макрофаги. Основной гуморальной эффекторной системой врожденного иммунитета является система комплемента.

При сопоставлении эффекторных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета нетрудно заметить, что в элиминации патогена используются почти идентичные механизмы. Эффекторные антигенспецифические молекулы и клетки адаптивного

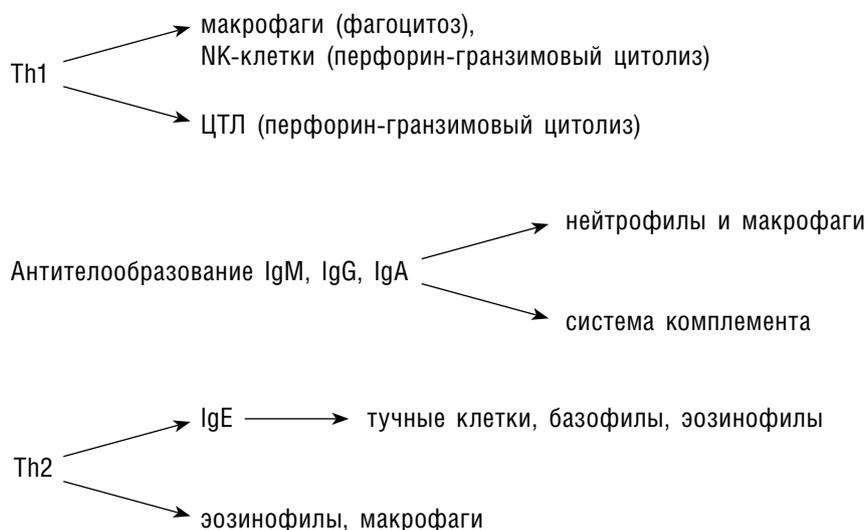


Рис. 9. Участие эффекторных систем врожденного иммунитета в эффекторных реакциях приобретенного иммунитета.

иммунитета придают более высокую специфичность эффекторным механизмам врожденного иммунитета и усиливают их за счет контактных межклеточных взаимодействий и стимулирующего действия цитокинов. Во всех вариантах основной эффекторной клеткой, завершающей элиминацию патогена, является макрофаг.

Накопление иммунокомпетентных клеток и концентрация антител в очаге воспаления

Основной территорией, на которой происходит активация, пролиферация, дифференцировка клеток при развитии адаптивного иммунного ответа с образованием антител и/или эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов, являются тимусзависимые и тимуснезависимые зоны селезенки, лимфатических узлов и лимфоидных образований слизистых [19, 20]. Образующиеся в этих вторичных органах иммунной системы антитела и эффекторные Т-лимфоциты через систему кровообращения поступают в очаг воспаления, где и разыгрываются главные события, связанные с элиминацией патогена. Привлечению эффекторных Т-лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета в зону воспаления способствуют хемоаттрактанты, среди которых наибольшую роль играют хемокины, С3а- и С5а-компоненты комплемента, формилметионинсодержащие пептиды бактерий, низкомолекулярные медиаторы воспаления, а также повышение экспрессии клетками эндотелия посткапиллярных венул Р- (CD62P) и Е-селектинов (CD62E), ICAM-1 (CD54) и VCAM-1 (CD106). Еще раз напомним, что по концепции опасности, предложенной П. Матзингер (P. Matzinger) [16], ведущую роль в запуске реакций приобретенного иммунитета играют активация дендритных клеток и продукция ими провоспалительных цитокинов, включая хемокины. Дендритные клетки, как и другие антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, клетки Лангерганса), – это, по сути, мостик между врожденным и приобретенным иммунитетом. Для поступления в очаг воспаления антител, а также гуморальных эффекторов врожденного иммунитета важное значение имеет повышение проницаемости капилляров и увеличение гидростатического давления, связанное с развитием венозной гиперемии.

Деструкция иммунокомпетентными клетками и эффекторными молекулами антигенов и клеток, поврежденных патогеном

Полное разрушение патогена в очаге воспаления происходит в результате реализации эффекторных механизмов, связанных с активацией белков системы комплемента и комплементзависимым цитолизом, опсонизацией при фагоцитозе, деструкцией фагоцитами при участии радикалов кислорода

и оксида азота, НК-клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами клеток, несущих антигены, РАМР или DAMP.

Выведение продуктов распада общеорганизменными системами выделения

Низкомолекулярные метаболиты, образовавшиеся в предшествующей стадии, удаляются из организма через системы выделения – почки и желудочно-кишечный тракт.

Регенерация. Выздоровление. Поствоспалительная иммуносупрессия с сохранением иммунологической памяти

В организме, санитованном от патогена, развивается последняя, завершающая стадия – продолжается регенерация, наступает выздоровление, отмечается спад продуктивного иммунного ответа с появлением иммунологической памяти.

Иммунологическая память – это приобретенная способность иммунной системы отвечать более быстро и эффективно на повторный контакт с тем же антигеном в виде антигенспецифических гуморальных и клеточных реакций [47].

Благодаря клеткам памяти, которые длительное время персистируют в организме (часто на протяжении всей жизни), при повторном попадании того же антигена в организм вторичный иммунный ответ развивается значительно быстрее (сокращается продолжительность индуктивного периода) и интенсивнее, причем продукция антител детерминирована строго генетически. В ранние сроки первичного иммунного ответа до 80% антител приходится на IgM, а вторичного – до 90% приходится на IgG. При вторичном иммунном ответе нет характерного для первичного последовательного переключения с IgM на IgG, а затем на IgA. Уровень последних повышается одновременно с IgM, так как в организме увеличено количество клонов В-клеток памяти, несущих мембранные IgG и IgA. Антитела классов IgG и IgA обладают значительно более высоким сродством (аффинностью) к антигенным детерминантам. Повышение аффинности – результат соматических гипермутаций генов иммуноглобулинов в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов и антигензависимой селекции клонов В-лимфоцитов при иммунном ответе.

Общезиологические закономерности функционирования иммунной системы

Динамика первичного и вторичного иммунного ответов демонстрирует, что реакция клеток иммунной системы подчиняется тем же физиологическим закономерностям, которые установлены профессором Н.Е. Введенским для нервно-мышечного пре-

парата. Академик П.Ф. Здродовский [48, 49] сформулировал следующие законы функционирования иммунной системы:

1. Закон силы.
2. Закон конкуренции.
3. Закон интервалов.
4. Закон суммации раздражений.

При исследовании действий патогена (антигена) П.В. Здродовским установлено, что иммунная система подчиняется общефизиологическим иммунологическим закономерностям специального порядка.

Закон силы: чем больше доза антигена, тем выше титр антител и больше эффекторных клеток; все это происходит в определенном диапазоне доз, которые являются иммуногенными. На сверхбольшие дозы антигена иммунный ответ не развивается, формируется приобретенная иммунологическая толерантность высокой зоны. Эта закономерность впервые описана Фелтоном (иммунологический паралич Фелтона). Феномен сходен с описанным Н.Е. Введенским парабриозом. В условиях ежедневного длительного введения очень малых доз антигена развивается иммунологическая толерантность низкой зоны, связанная с активацией регуляторных Т-клеток.

Закон конкуренции антигенов: при одновременном воздействии нескольких антигенов иммунный ответ возникает только на тот, который является оптимальным антигенным раздражителем, на остальные антигены ответ слабее. Например, при вакцинации детей АКДС-вакциной развивающийся ответ неодинаков. При оценке уровня антител

к коклюшному антигену, дифтерийному и столбнячному анатоксинам удовлетворительный ответ выявляется у 50–60% детей, слабый или отрицательный у 35–45%, а у 3–5% развивается аллергия. Увеличение количества антигенов в эксперименте на этапе доклинических испытаний приводит к полной утрате иммуногенности вакцин.

Закон интервалов: необходимо использовать оптимальные интервалы между повторными инъекциями антигена для получения наиболее высокого иммунного ответа при вакцинации, опираясь на закономерности функционирования иммунной системы. По сути, это закон ревакцинации: оптимальный вторичный иммунный ответ развивается, если интервал между инъекциями составляет не менее 3–4 недель, а лучше несколько месяцев.

Закон суммации раздражений: чем больше инъекций, тем выше титры антител, т.е. идет суммация раздражений.

Иммунная система как составная часть единой нервно-эндокринно-иммунной системы

Иммунная система является составной частью единой гомеостатической нервно-эндокринно-иммунной системы [50–52].

Во-первых, иммунная система отвечает за сохранение генетического гомеостаза организма [53]. Подобно органам чувств, она является своеобразным сканером поступающей в организм информации – проверяет внутри организма поступающие извне и эндогенные макромолекулы и биологические

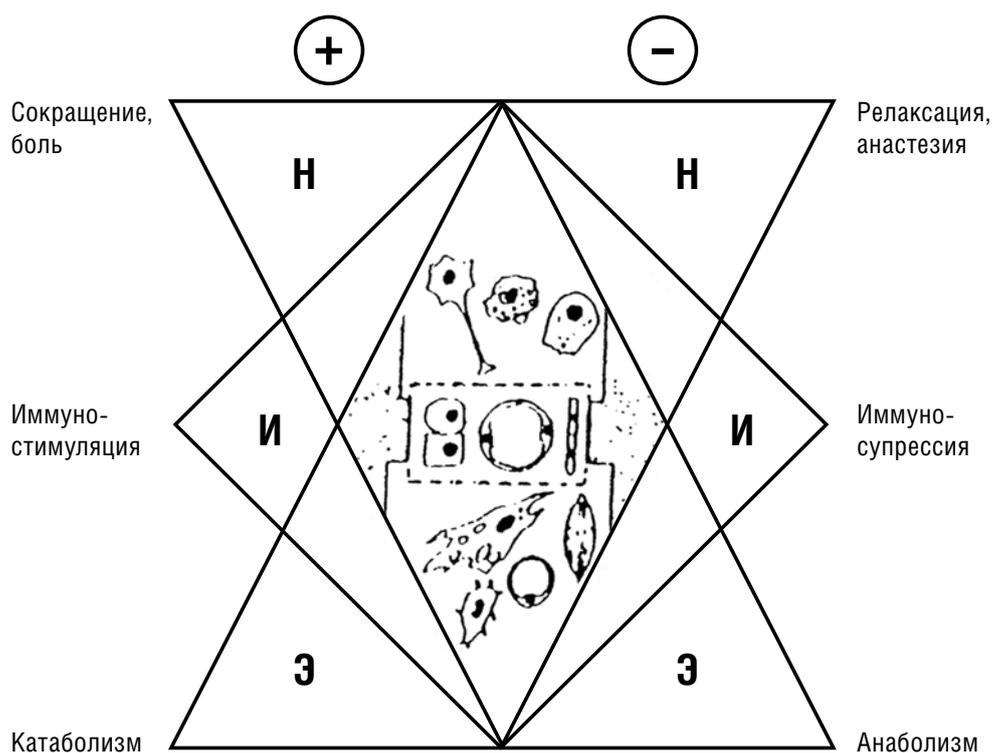


Рис. 10. Структура реакции организма на патогенное воздействие [55].

объекты на наличие опасности нарушения биологической индивидуальности организма. В случае обнаружения «чужих» или «измененных своих» антигенов она их анализирует, отвечает на их воздействие и запоминает.

Иммунная система наряду с центральной нервной системой обладает на основе приобретенного опыта свойством дополнять генетически детерминированную программу поведения организма за исключением того, что ее аналитическая деятельность протекает вне рамок нашего сознания.

Во-вторых, иммунная система, наряду с нервной и эндокринной, является важнейшей регуляторной системой организма. И в условиях нормы, и особенно в условиях повреждения все три системы работают синхронно, кооперативно, способствуя развитию общего адаптационного синдрома или выбору толерантной стратегии адаптации, мобилизируя ресурсы организма для устранения и самого повреждающего фактора, и последствий его воздействия [54]. При этом иммунная система, подобно центральной нервной системе, формирует морфофункциональную доминанту, ядром

которой выступают антигенспецифические клоны Т- и В-лимфоцитов.

В процессе эволюции резко усложнились механизмы, обеспечивающие взаимосвязь трех регуляторных систем [55]. На любые воздействия реагируют все три системы: они включаются сразу, динамично, однако вклад ответа каждой во времени различен (рис. 10). Особую роль в их взаимодействии при этом играет цитокиновая сеть, включающаяся на всех этапах во всех системах.

В целом, во всех системах формирование единого нейро-эндокринно-иммунного комплекса стало эволюционной вершиной развития биоинформационных систем.

Подводя итог сказанному, можно дать следующее определение.

Иммунитет – это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации, характеризующийся изменением функциональной активности иммуноцитов, обладающий выраженным регуляторным влиянием и реализующий свои эффекты преимущественно в очаге воспаления [53, 56].

ЛИТЕРАТУРА

1. **М.А. Островский**
Настало время думать «физиологически». К 100-летию Физиологического общества имени И.П. Павлова // Вестник Российской Академии наук, 2017. Т. 87, №2. С. 158–165.
2. **E. Jenner**
An inquiry into the causes and effects of variolae vaccinae, a disease discovered in some western counties of England. London: Sampson Low, 1798. – 39 pp.
URL: <http://www.foundersofscience.net/inqparta.pdf>.
3. **L. Pasteur**
Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules // C. R. Acad. Sci., 1880. XC. Pp. 239–248.
Physiologic Chemistry: Of Infectious Diseases, Especially the Disease of Chicken Cholera. Translated by Dr. Nila Mummneh [PDF].
URL: http://kendallasmith.com/pdf/Pasteur_Chicken_Cholera.pdf.
4. **L. Pasteur (avec la collaboration de ММ. Chamberland et Roux)**
De l'attenuation des virus et de leur retour a la virulence // C. R. Acad. Sci., 1881. 28 fevrier 1881. XCII. Pp. 429–435.
General Pathology: About the Attenuation of Viruses and Regaining their Virulence; with the collaboration of Mr. Chamberland and Mr. Roux. Translated by Dr. Nila Mummneh [PDF]. URL: http://kendallasmith.com/pdf/General_Pathology.pdf.
5. **L. Pasteur (avec la collaboration de ММ. Chamberland et Roux)**
Compte rendu sommaire des expériences faites à Pouilly-Le-Fort, près de Melun, sur la vaccination charbonneuse // C. R. Acad. Sci., 1881. 13 juin 1881. XCII. Pp. 1378–1383.
Summary Report of the Experiments Conducted at Pouilly-le-Fort, Near Melun, on the Anthrax Vaccination, with the collaboration of Mr. Chamberland and Mr. Roux. Translated by Tina Dasgupta, Yale School of Medicine, Original Contributions Editor, Yale Journal of Biology and Medicine. [PDF]. URL: http://kendallasmith.com/pdf/Anthrax_Pasteur.pdf.
6. **L. Pasteur**
Méthode pour prévenir la rage après morsure // C. R. Acad. Sci., 1885. 26 octobre 1885. CI. Pp. 765–773 et p. 774. Method for Preventing Rabies After a Bite. Translated by E.T. and D.V. Cohn. [PDF].
URL: <http://kendallasmith.com/pdf/Rabies.pdf>.
7. The Official Web Site of the Nobel Prize. All Nobel Laureates in Physiology or Medicine
URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates.
8. **E. Metschnikoff (И.И. Мечников)**
Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Dahnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger // Archiv f. patbologiscbe Anatomie und Physiologie und f. kliniscbe Medicin, 1884. Vol. 96. Pp. 177–195.
A disease of Daphnia caused by a yeast. A contribution to the theory of phagocytes as agents for attack on disease-causing organisms. Archiv f. patbologiscbe Anatomie und Physiologie und f. kliniscbe Medicin., 1884. Vol. 96. Pp. 177–195.

9. **E. Metschnikoff (И.И. Мечников)**
Immunity in infective diseases. Translated from the French by Francis B. Binny. – Cambridge: Cambridge University Press, 1905. – 617 pp.
10. **Т.И. Ульянкина**
Зарождение иммунологии. Москва: Наука, 1994. – 319 с.
11. **С.А. Janeway Jr.**
How the immune system works to protect the host from infection: A personal view // PNAS, 2001. Vol. 98, Iss. 13. Pp. 7461–7468.
12. **М. Kasahara, Y. Sutoh**
Two forms of adaptive immunity in vertebrates: similarities and differences // Adv. Immunol., 2014. Vol. 122. Pp. 59–90.
13. **S. Yuan, X. Tao, S. Huang, S. Chen, A. Xu**
Comparative immune systems in animals // Annu. Rev. Anim. Biosci., 2014. Vol. 2. Pp. 21.1–21.24.
14. **M.F. Flajnik, L.D. Pasquier**
Evolution of the immune system // Fundamental immunology / Ed. by W.E. Paul. 6th Ed. Philadelphia etc.: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 56–124.
15. **R. Medzhitov**
The innate immune system // Fundamental immunology / Ed. by W.E. Paul. 6th Ed. Philadelphia etc.: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 427–450.
16. **P. Matzinger**
The danger model: a renewed sense of self // Science, 2002. Vol. 296. Pp. 301–305.
17. **R. Medzhitov, C.A. Janeway Jr.**
Innate immunity // The New England Journal of Medicine, 2000. Vol. 343, Iss. 5. Pp. 338–344.
18. **R. Medzhitov**
Toll-like receptors and innate immunity // Nature Rev. Immunol., 2001. Vol. 1, Iss. 11. Pp. 135–145.
19. **P.J. Delves, I.M. Roitt**
The immune system. First of two parts // The New England Journal of Medicine, 2000. Vol. 343, Iss. 1. Pp. 37–49.
20. **P.J. Delves, I.M. Roitt**
The immune system. Second of two parts // The New England Journal of Medicine, 2000. Vol. 343, Iss. 2. Pp. 108–117.
21. **С.А. Janeway Jr.**
Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology // Cold Spring. Harb. Symp. Quant. Biol., 1989. Vol. 54. Pp. 1–13.
22. **R. Medzhitov, C.A. Janeway Jr.**
Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // Cell, 1997. Vol. 91. Pp. 295–298.
23. **M.E. Bianchi**
DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // J. Leukoc. Biol., 2007. Vol. 81, Iss. 1. Pp. 1–5.
24. **T. Nürnberger, F. Brunner, B. Kemmerling, L. Piater**
Innate immunity in plants and animals: striking similarities and obvious differences // Immunological Reviews, 2004. Vol. 198. Pp. 249–266.
25. **B. Lemaitre, E. Nicolas, L. Michaut, J.-M. Reichhart, J.A. Hoffmann**
The Dorsoventral Regulatory Gene Cassette *spätzle*/Toll/cactus Controls the Potent Antifungal Response in *Drosophila* Adults // Cell, 1996. Vol. 86, Iss. 6. Pp. 973–983.
26. **R. Medzhitov, P. Preston-Hurlburt, C.A. Janeway Jr.**
A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature, 1997. Vol. 388, Iss. 6640. Pp. 394–397.
27. **A. Poltorak, X. He, I. Smirnova, M.Y. Liu, C. Van Huffel, X. Du, D. Birdwell, E. Alejos, M. Silva, C. Galanos, M. Freudenberg, P. Ricciardi-Castagnoli, B. Layton, B. Beutler**
Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene // Science, 1998. Vol. 282, Iss. 5396. Pp. 2085–2088.
28. **A. Poltorak, I. Smirnova, X. He, M.Y. Liu, C. Van Huffel, O. McNally, D. Birdwell, E. Alejos, M. Silva, X. Du, P. Thompson, E.K. Chan, J. Ledesma, B. Roe, S. Clifton, S.N. Vogel, B. Beutler**
Genetic and physical mapping of the *Lps* locus: Identification of the Toll-4 receptor as a candidate gene in the critical region // Blood Cells, Molecules, and Diseases, 1998. Vol. 240(170). Pp. 340–355.
29. **S. Akira, K. Takeda**
Toll-like receptor signalling // Nature Rev. Immunol., 2004. Vol. 4, Iss. 7. Pp. 499–511.
30. **B. Lemaitre**
The road to Toll // Nature Rev. Immunol., 2004. Vol. 4, Iss. 7. Pp. 521–526.
31. **Y. Wang, J. Li, J. Han, C. Shu, T. Xu**
Identification and characteristic analysis of TLR28: a novel member of the TLR1 family in teleost // Dev. Comp. Immunol., 2016. Vol. 62. Pp. 102–107.
32. **Л.Н. Фонталин**
Происхождение антигенраспознающих рецепторов иммунной системы позвоночных. Молекулярно-биологические и иммунологические аспекты // Иммунология, 1998. №5. С. 33–42.
33. **Л.Н. Фонталин**
Происхождение антигенраспознающей иммунной системы позвоночных животных. II. Сравнительно-иммунологические и эволюционные аспекты // Иммунология, 1999. №6. С. 4–11.
34. **P. Carrillo-Bustamante, C. Keşmir, R.J. de Boer**
The evolution of natural killer cell receptors // Immunogenetics, 2016. Vol. 68, Iss. 1. Pp. 3–18.
35. **L.L. Lanier**
On guard – activating NK cell receptors // Nature Immunology, 2001. Vol. 2, Iss. 1. Pp. 23–27.
36. **И.И. Мечников**
Академическое собрание сочинений. В 15 тт. Т. 6. Москва: Изд-во АМН СССР, 1950. – 366 с.
37. **R.M. Zinkernagel, P.C. Doherty**
Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system // Nature, 1974. Vol. 248, Iss. 5450. Pp. 701–702. DOI: 10.1038/248701a0.
38. **P.J. Bjorkman, M.A. Saper, B. Samraoui, W.S. Bennett, J.L. Strominger, D.C. Wiley**
The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens // Nature, 1987. Vol. 329, Iss. 6139. Pp. 512–518. DOI: 10.1038/329512a0.

39. **P.M. Bjorkman**
MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions // *Cell*, 1997. Vol. 89, Iss. 2. Pp. 167–170.
40. **K.C. Garcia, M. Degano, R.L. Stanfield, A. Brunmark, M.R. Jackson, P.A. Peterson, L. Teyton, I.A. Wilson**
An alphabeta T cell receptor structure at 2.5 Å and its orientation in the TCR-MHC complex // *Science*, 1996. Vol. 274, Iss. 5285. Pp. 209–219.
41. **F.M. Burnet**
A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection // *The Australian Journal of Science*, 1957. Vol. 20, Iss. 3. Pp. 67–69.
42. **J.E. Belizário, W. Brandão, C. Rossato, J.P. Peron**
Thymic and postthymic regulation of naïve CD4(+) T-cell lineage fates in humans and mice models // *Mediators of Inflammation*, 2016. Vol. 2016. Article ID 9523628, 16 pp. DOI: 10.1155/2016/9523628.
43. **N. Schmitt, H. Ueno**
Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines // *Curr. Opin. Immunol.*, 2015. Vol. 34. Pp. 130–136.
44. **S. Eivazi, S. Bagheri, M.S. Hashemzadeh, M. Ghalavand, E.S. Qamsari, R. Dorostkar, M. Yasemi**
Development of T follicular helper cells and their role in disease and immune system // *Biomed. Pharmacother.*, 2016. Vol. 84. Pp. 1668–1678.
45. **F. Martin, J.F. Kearney**
B1 cells: similarities and differences with other B cell subsets // *Curr. Opin. Immunol.*, 2001. Vol. 13(2). Pp. 195–201.
46. **M.L. Diller, R.R. Kudchadkar, K.A. Delman, D.H. Lawson, M.L. Ford**
Balancing inflammation: The link between Th17 and regulatory T cells // *Mediators of Inflammation*, 2016. Vol. 2016, Article ID 6309219, 8 pp. DOI: 10.1155/2016/6309219.
47. **D.L. Farber, M.G. Netea, A. Radbruch, K. Rajewsky, R.M. Zinkernagel**
Immunological memory: lessons from the past and a look to the future // *Nature Review Immunology*, 2016. Vol. 16, Iss. 2. Pp. 124–128.
48. **П.Ф. Здродовский**
Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. Москва: Госмедиздат, 1963. – 467 с.
49. **П.Ф. Здродовский, Г.А. Гурвич**
Физиологические основы иммуногенеза и его регуляция. Москва: Медицина, 1972. – 88 с.
50. **В.В. Абрамов**
Взаимодействие иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1988. – 163 с.
51. **Е.А. Корнева**
Имунофизиология – истоки и современные аспекты развития // *Аллергия, астма и клиническая иммунология*, 2000. №8. С. 36–44.
52. **Р.М. Хаитов**
Физиология иммунной системы. Москва: ВИНТИ РАН, 2001. – 224 с.
53. **Р.В. Петров**
Иммунология и иммуногенетика. Москва: Медицина, 1976. – 336 с.
54. **В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, В.В. Чуприна, Т.В. Гаврилова**
Зависимость пролиферативного ответа лимфоцитов от уровня эндогенного кортизола и чувствительности к бета-адренергической регуляции *in vitro* в раннем периоде проникающего ранения глаза // *Доклады Академии наук*, 2010. Т. 434, №4. С. 567–569.
55. **M.A. Aller, J.L. Arias, L. Lorente, M.P. Nava, H.J. Duraán, J. Arias**
Neuro-immune-endocrine functional system and vascular pathology // *Medical Hypotheses*, 2001. Vol. 57, Iss. 5. Pp. 561–569.
56. **В.А. Черешнев, К.В. Шмагель**
Иммунология: учебник для студентов образовательных учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по направлению подготовки 060101 «Лечебное дело». 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: НП «Центр стратегического партнерства», 2014. – 520 с.

Развитие нейроэндокринологии – вехи и люди

Development of Neuroendocrinology – Milestones and People

М.В. Угрюмов

«Живой организм – это система в высочайшей степени саморегулирующаяся, сама себя поддерживающая».

И.П. Павлов

Введение. Современные представления о нейроэндокринной регуляции

В последние полвека было сформировано одно из важнейших направлений физиологии – нейроэндокринология, в основу которой легли представления о нейроэндокринной регуляции, играющей ключевую роль в интеграции организма, поддержании гомеостаза, обеспечении адаптации к изменениям внутренней и внешней среды организма, а также в регуляции важнейших функций, в первую очередь репродукции [1–3]. Эти регуляторные влияния, проявляющиеся на всех уровнях – от генома до поведения, обеспечиваются нейроэндокринной системой, состоящей из нескольких взаимосвязанных и взаиморегулируемых иерархических уровней: 1) ткани и органы-мишени; 2) периферические эндокринные железы; 3) гипофиз; 4) гипоталамус; 5) регуляторные системы гипоталамических нейроэндокринных центров (рис. 1) [3–5].

Любая регуляторная реакция начинается с того, что информация от интеро- и экстерорецепторов, закодированная в виде нервных импульсов, достигает гипоталамуса, где она трансформируется нейросекреторными нейронами в сигнальные молекулы – в основном пептидные и моноаминовые нейрогормоны. Нейрогормоны выделяются из терминалей аксонов нейросекреторных нейронов в гуморальные среды – кровь или спинномозговую жидкость (ликвор) – в области так называемых циркумвентрикулярных органов (срединное возвышение и сосудистый орган терминальной пластины) или нейрогемальных органов (задняя доля гипофиза), где отсутствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (рис. 2). В срединном возвышении нейрогормоны поступают в гипоталамо-гипофизарную порталную систему циркуляции и достигают

передней доли гипофиза, обеспечивая контроль аденогипофизарных функций, а опосредованно и функций висцеральных органов-мишеней, в первую очередь периферических эндокринных желез. Часть нейрогормонов поступает в общую систему циркуляции в задней доле гипофиза и в сосудистом органе терминальной пластины, реализуя параденогипофизарный путь регуляции висцеральных органов-мишеней [5]. Нейрогормоны выделяются также в желудочки мозга, по которым они переносятся ликвором и влияют дистантно на нейроны мозга – мишени [6]. В свою очередь, функциональная активность нейроэндокринных центров гипоталамуса регулируется гормонами периферических эндокринных желез и аденогипофиза, а также гипоталамическими нейрогормонами по принципу обратных связей – длинных, коротких и ультракоротких. Гормоны периферических эндокринных желез также обеспечивают регуляцию аденогипофиза и ряда негипоталамических отделов мозга – мишени по принципу обратной связи (рис. 1 и 2) [2, 3].

Наряду с централизованной и высокоспециализированной нейроэндокринной системой существует региональная нейроэндокринная система, представленная железистыми клетками, диффузно распределенными по периферическим органам. Эти клетки, синтезирующие нейропептиды, также характеризуются способностью к захвату аминокислот предшественников моноаминов и их декарбоксилированию (APUD-клетки: от англ. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Гормоны, секретруемые APUD-клетками в межклеточные щели, обеспечивают паракринный контроль функциональной активности близлежащих клеток-мишеней [7]. В сферу нейроэндокринной регуляции также включены иммунокомпетентные органы, которые секретуют широкий спектр физиологически активных

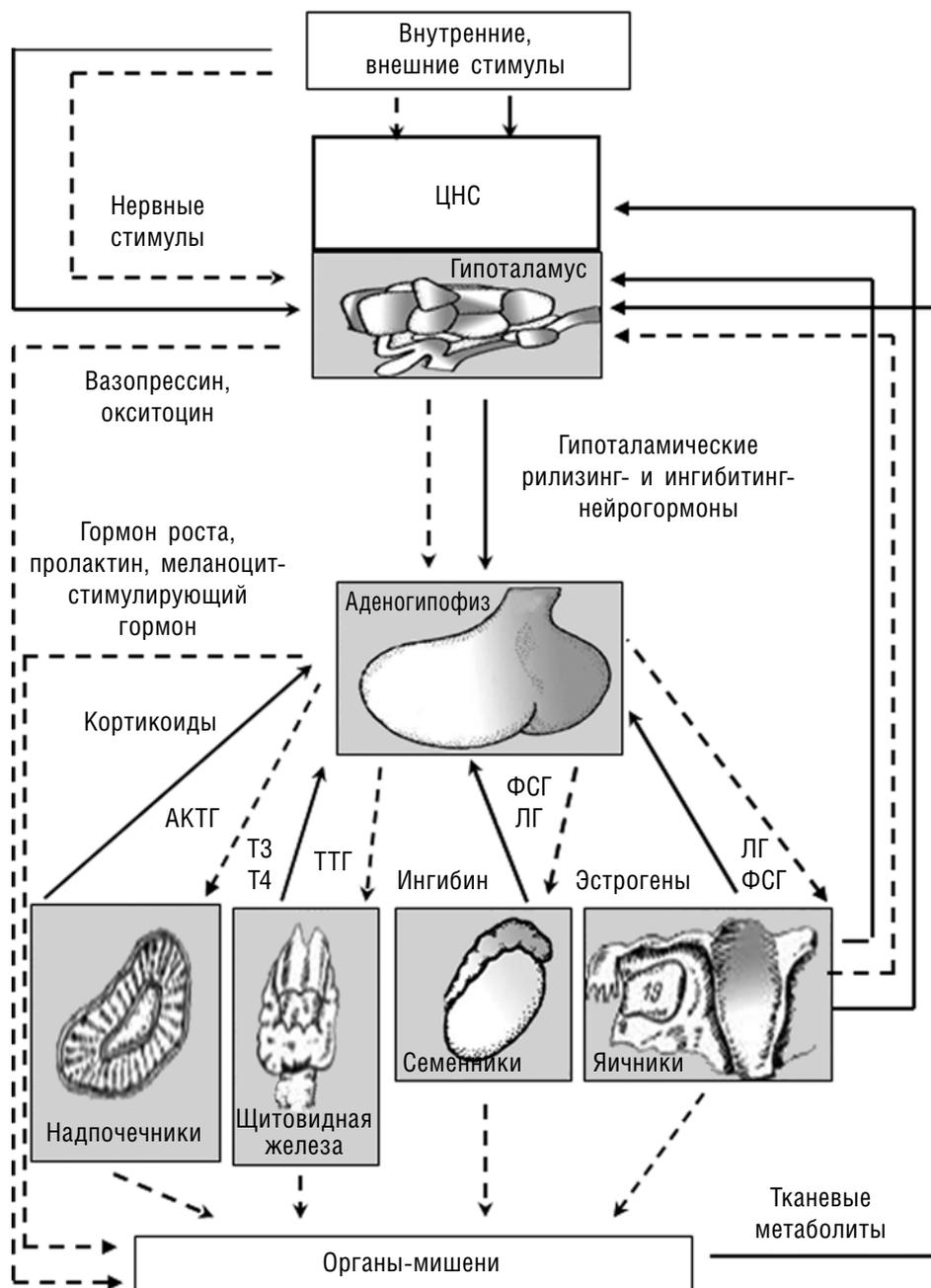


Рис. 1. Нейроэндокринная регуляция у взрослых млекопитающих: АКТГ – адrenокортикотропный гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; Т3, Т4 – тиреоидные гормоны; - - - - стимулирующее влияние; — — — — ингибирующее влияние.

веществ (ФАВ), идентичных по структуре нейрого르몬ам и гормонам гипофиза, и экспрессируют рецепторы к этим химическим веществам. Считается, что нейроэндокринная и иммунная системы связаны реципрокными взаимоотношениями [8], хотя прямые доказательства этого пока отсутствуют. Наиболее слабым звеном этой концепции является отсутствие проницаемости ГЭБ для многих веществ, секретируемых иммунокомпетентными органами. И, наконец, в последние годы появился новый кандидат для участия в нейроэндокринных регуляциях – микробиота, которая представлена микроорганизмами желудочно-кишечного тракта. Микроорганизмы секретируют ФАВ, которые

поступают в желудочно-кишечный тракт, оказывая паракринное влияние на клетки-мишени. Более того, эти же вещества могут поступать в кровоток, оказывая при этом уже эндокринное влияние на клетки-мишени в качестве одного из элементов нейроэндокрино-иммунной системы [9].

Таким образом, в соответствии с современными представлениями нейроэндокринная регуляция обеспечивается в основном высокоиерархичной нейроэндокринной системой, ключевым звеном которой является гипоталамо-гипофизарный комплекс, и периферической APUD-системой, представленной железистыми клетками, диффузно распределенными в периферических органах.

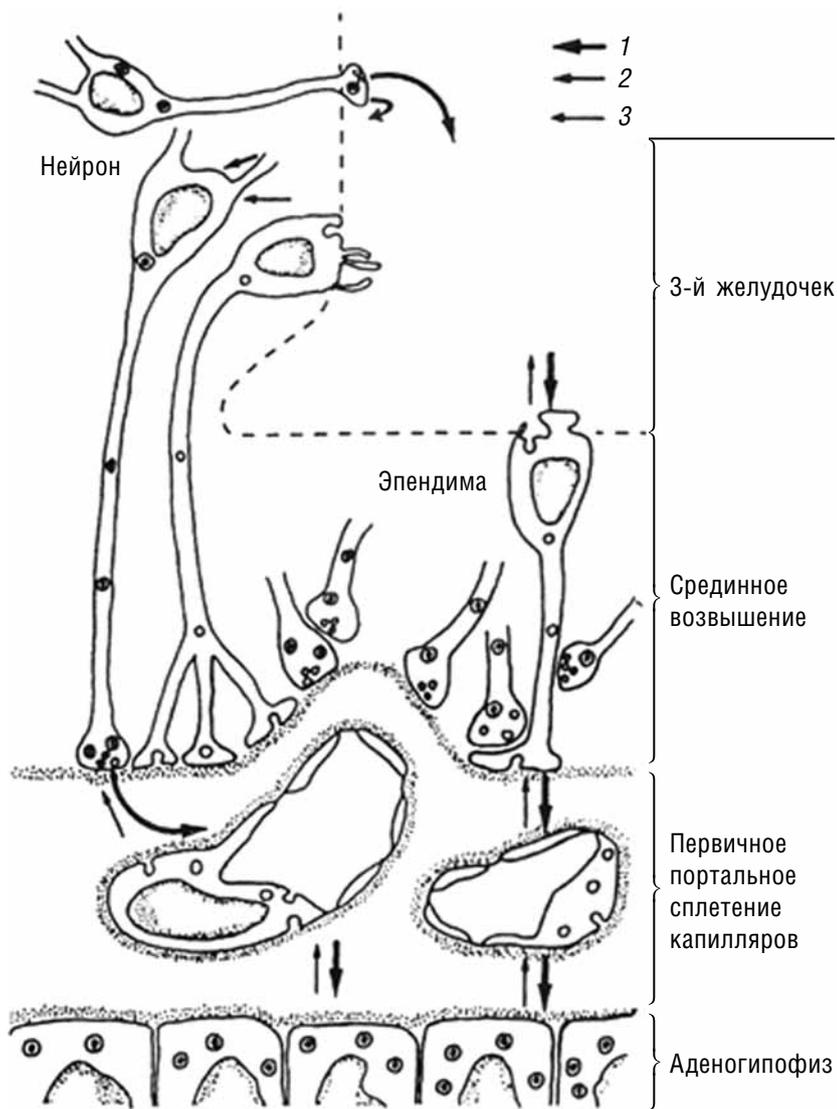


Рис. 2. Схематическое изображение строения циркумвентрикулярного органа – срединного возвышения и его роли в нейроэндокринной регуляции по принципу прямых и обратных связей. Стрелками обозначен транспорт нейрогормонов, обеспечивающих прямую регуляцию железистых клеток аденогипофиза (1) и регуляцию перивентрикулярно расположенных нейронов по принципу ультракороткой обратной связи (2), а также транспорт гормонов аденогипофиза, регулирующих нейроэндокринные центры мозга по принципу короткой обратной связи (3).

История развития нейроэндокринологии – вклад отечественных и зарубежных научных школ

Нейроэндокринология, возникшая в первой половине прошлого века первоначально как учение о нейросекреции, претерпела бурное развитие во второй половине прошлого века уже как учение об интегративных механизмах, обеспечивающих сохранение целостности организма, поддержание гомеостаза и адаптацию организма к изменениям внутренней и внешней среды. Наряду с известными зарубежными школами Я. Сентаготаи (J. Szentágothai) в Венгрии, И. Ассенмаше (I. Assenmacher), А. Тиксье-Видаля (A. Tixier-Vidal) и К. Кордона (C. Kordon) во Франции, Х. Кобаяши (H. Kobayashi) и Ш. Дайкоку (S. Daikoku) в Японии, Э. Шарпера (E. Scharrer), Б. Шарпер (B. Scharrer) и К. Книгге (K. Knigge) в США, В. Баргмана (W. Bargman) и А. Окше (A. Oksche) в Германии, в развитие нейроэндокринологии существенный

вклад внесли отечественные школы, основанные А.Л. Поленовым, А.А. Войткевичем, М.С. Мицкевичем, И.Г. Акмаевым, Б.В. Алешиным, Е.В. Науменко и Н.К. Поповой. В этом веке нейроэндокринология разделилась на много мелких направлений. При этом большинство зарубежных и отечественных научных школ, внесших важный вклад в развитие нейроэндокринологии, прекратили существование.

Триггерами возникновения нейроэндокринологии явились три события: обнаружение Э. Шарпером секреторных клеток в мозге у рыб [10]; представления Г. Селье о том, что секреторная активность эндокринных желез (аденогипофиз, надпочечники) при стрессе контролируется мозгом [11]; выявление Дж. Грином [12] и Г. Харрисом [13] системы микроциркуляции, связывающей гипоталамус и аденогипофиз, которая, по предположению авторов, служит для передачи химических сигналов. Только в 1951 г. Шарпер и В. Баргманном [14] были обнаружены секреторные клетки в переднем гипоталамусе у млекопитающих (крысы), что положило



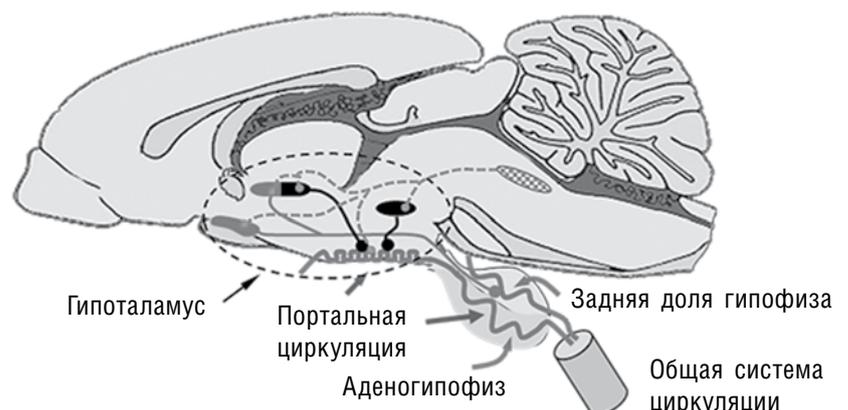
Участники совещания по нейроэндокринологии в г. Пущино (1979 г.)

начало детальному изучению их структуры и функции (рис. 3). Вскоре к изучению секреторных клеток мозга подключились отечественные ученые, в первую очередь А.Л. Поленов и его ученики. На этом раннем этапе развития нейроэндокринологии ключевым был вопрос, являются ли секреторные клетки мозга по своему происхождению нейронами, как утверждали В. Баргман и супруги Э. и Б. Шаррер, или производными железистого эпителия, на чем настаивал А.Л. Поленов. А.Л. Поленов считал секреторные клетки мозга производными железистых клеток эпендимы на основе морфологических наблюдений выселения этих клеток из эпендимы третьего желудочка мозга в преоптическое ядро гипоталамуса у низших позвоночных [15]. Несмотря на то, что со временем была доказана нейрональная природа секреторных клеток мозга, А.Л. Поленов, не осознавая того, своими наблюдениями «выселения» нейросекреторных нейронов из эпендимного слоя в преоптическое ядро у лягушек предвосхитил открытие стволовых клеток, дающих начало новым нейронам в мозге взрослого организма.

Дальнейшее изучение нейросекреторных нейронов переднего гипоталамуса показало, что у мле-

копитающих они локализованы в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах, а аксоны проецируются в заднюю долю гипофиза, где они оканчиваются на фенестрированных высокопроницаемых капиллярах (рис. 3). Вскоре из аксонов нейросекреторных нейронов удалось выделить фракцию секреторных гранул и показать, что в них содержатся нейропептиды – вазопрессин и окситоцин. За это открытие американский исследователь Винсент дю Виньо (Vincent du Vigneaud) в 1955 г. был удостоен Нобелевской премии. Это открытие окончательно подтвердило правомочность концепции нейросекреции, согласно которой нейроны переднего гипоталамуса синтезируют нейрогормоны – вазопрессин и окситоцин, поступающие в общий кровоток в задней доле гипофиза в отсутствие ГЭБ, обеспечивая эндокринную регуляцию, соответственно, водно-солевого обмена в почках и сократительной способности гладкой мускулатуры матки и кровеносных сосудов. Важный вклад в изучение структуры и функции нейросекреторных нейронов, синтезирующих вазопрессин и окситоцин, внес А.Л. Поленов с соратниками – О.А. Даниловой, М.С. Константиновой, И.В. Яковлевой, и ближайшими ученика-

Рис. 3. Крупноклеточная (серый цвет) и мелкоклеточная (черный цвет) нейросекреторные системы мозга, обеспечивающие регуляцию соответственно периферических органов-мишеней (почка, матка, сосуды) и аденогипофиза. Функциональная активность обеих нейросекреторных систем контролируется моноаминергическими нейронами (серые точки) ствола мозга.



ми – М.А. Беленьким, Ю.И. Сенчиком и П.Е. Гарловым, которые широко использовали сравнительный филогенетический подход в сочетании с морфологическими методами [15]. В отсутствие в это время прямых методов исследования Л.А. Орбели, ближайший соратник И.П. Павлова, считал эволюционный подход наиболее эффективным для изучения сложноорганизованных функциональных систем. На раннем этапе развития нейроэндокринологии для оценки функционального значения гипоталамо-гипофизарной системы как центрального звена нейроэндокринной регуляции был также успешно использован гистофизиологический подход [16].

Дальнейшее бурное развитие нейроэндокринологии во второй половине прошлого века сопровождалось крупными открытиями и качественными скачками в познании механизмов нейроэндокринной регуляции и организации нейроэндокринной системы. Так, в конце 50-х – начале 60-х гг. прошлого столетия накопились экспериментальные доказательства того, что, наряду с нейросекреторными нейронами гипоталамуса, секретирующими вазопрессин и окситоцин, существуют нейроны гораздо меньшего размера, которые продуцируют так называемые аденогипофизотропные вещества, стимулирующие (рилизинг-факторы) или ингибирующие (ингибитинг-факторы) секрецию тропных гормонов аденогипофиза. Оказалось, что эти так называемые «мелкоклеточные» нейроны, в отличие от «крупноклеточных» вазопрессин- и окситоцинпродуцирующих нейронов, локализованы во многих ядрах гипоталамуса и даже за его пределами. При этом было показано, что аксоны мелкоклеточных нейронов проецируются в срединное возвышение, где они оканчиваются на фенестрированных капиллярах портальной системы циркуляции, обеспечивая поступление аденогипофизотропных нейроромонов из гипоталамуса к железистым клеткам аденогипофиза (рис. 3). Созданию «мелкоклеточной концепции» нейроэндокринной регуляции научное сообщество в значительной степени обязано венгерской школе Я. Сентаготаи (J. Szentagothai), особенно его выдающимся ученикам и последователям – Б. Флерко (B. Flerkó) и Б. Халасу (B. Halász) (Сентаготаи и др., 1965). Однако последняя точка в обосновании этой концепции была поставлена американскими исследователями Р. Гийемэ (R. Guillemain) и А. Шэлли (A. Schally), которым впервые удалось выделить и расшифровать структуру нейроромонов мелкоклеточных нейронов – пептидов, включающих от трех до нескольких десятков аминокислотных остатков [17, 18].

Поддержание тесных научных связей отечественных ученых и ученых стран народной демократии, включая Венгрию, привело к тому, что ряд ведущих отечественных школ в области ней-

роэндокринологии переключились с крупноклеточной концепции на мелкоклеточную. Важнейшим проводником мелкоклеточной концепции в нашей стране стал И.Г. Акмаев, который перевел в середине 60-х гг. на русский язык знаковую для того времени монографию венгерских ученых «Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза» [4]. Кроме того, И.Г. Акмаев и его ученики сами внесли значительный вклад в развитие мелкоклеточной концепции нейроэндокринной регуляции, дав оценку особенностей организации гипоталамо-гипофизарной системы циркуляции и аркуатного ядра как важнейшего гипоталамического центра регуляции функций гипофиза [19]. Венгерские ученые также оказали большое положительное влияние на отечественные нейроэндокринологические школы, основанные А.А. Войткевичем и М.С. Мицкевичем.

Появление двух концепций нейроэндокринной регуляции – крупноклеточной и мелкоклеточной – привело к размежеванию некоторых отечественных научных школ. Так, до конца жизни А.Л. Поленов оставался на позиции доминирования крупноклеточной системы в нейроэндокринной регуляции, однако он существенно расширил представления об ее функциональном значении, предположив, что вазопрессин и окситоцин оказывают параадеиногипофизарное влияние на многие периферические органы, а не только на почки, сосуды и матку. И.Г. Акмаев не изменил своей приверженности мелкоклеточной концепции. Однако, как это часто бывает в науке, истина оказалась в конвергенции и комплементарности тех и других представлений. Так, например, было показано, что: (а) крупноклеточные вазопрессинергические нейроны паравентрикулярного ядра проецируют аксоны не только в заднюю долю гипофиза, но и в срединное возвышение, где вазопрессин поступает в портальную систему циркуляции, участвуя в регуляции секреции гормонов гипофиза (адренкортикотропного гормона (АКТГ)); (б) вазопрессин оказывает влияние не только на аденогипофиз и почки, но и на другие периферические органы, в частности на щитовидную железу (рис. 4). Однако даже в этот период поиска истины А.А. Войткевич и М.С. Мицкевич придерживались дуалистических представлений о нейроэндокринной регуляции и внесли значительный вклад соответственно в создание морфологических основ функционирования крупно- и мелкоклеточной систем [20, 21] и в оценку развития этих систем в онтогенезе [22, 23].

После открытия первых пептидных рилизинг- и ингибитинг-нейроромонов и появления в 60–70-е гг. в зарубежных странах иммунологических методов выявления нейроромонов в гомогенате ткани и на гистологических срезах с помощью соответственно радиоиммуноферментного

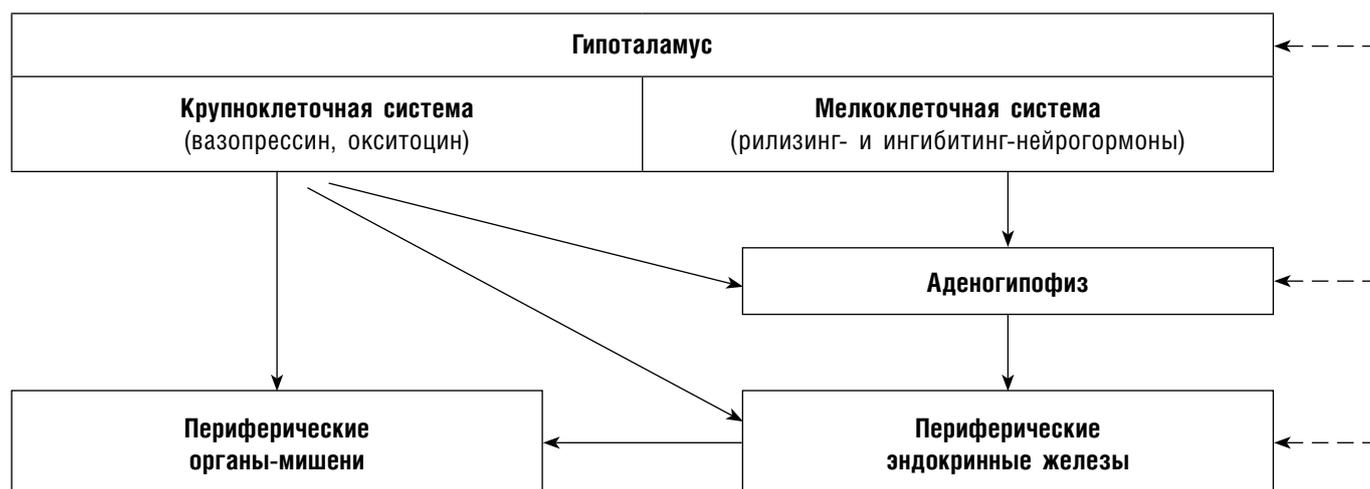


Рис. 4. Участие крупноклеточной и мелкоклеточной систем гипоталамуса в нейроэндокринной регуляции.

метода и иммуногистохимии появилась возможность определить локализацию специфических нейросекреторных нейронов и путей транспорта нейрогормонов к клеткам-мишеням. Использование этих методов позволило не только подтвердить уже накопленные к тому времени результаты физиологических исследований, но и уточнить или даже опровергнуть часть из них. В этом отношении наиболее показательной была затяжная дискуссия о локализации нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг гормон (ГРГ) – важнейший химический сигнал центральной регуляции репродуктивной функции. Так, еще в конце 60-х гг. Б. Халас – один из наиболее ярких представителей венгерской школы нейроэндокринологов, показал, что микрохирургическая изоляция (деафферентация) аркуатного ядра и срединного возвышения при сохранении целостности портальной системы циркуляции не вызывает изменений в регуляции секреции гонадотропных гормонов гипофиза и репродуктивной функции в целом. Отсюда был сделан вывод о том, что нейроны, секретирующие ГРГ, локализованы в аркуатном ядре. Считалось, что иммуногистохимическое выявление этих нейронов в аркуатном ядре и их аксональных проекций в срединное возвышение к сосудам портальной системы циркуляции – вопрос только специфичности соответствующих антител и времени. Если аксоны, содержащие ГРГ, были легко и быстро выявлены в срединном возвышении, то попытки выявить соответствующие тела нейронов в аркуатном ядре многие годы оставались безуспешными. Эта задача была решена только в середине 80-х гг., когда венгерскими исследователями во главе с Б. Флерко было показано, что тела нейронов, синтезирующих ГРГ, локализованы не в аркуатном ядре, как было общепринято, а в гораздо более ростральной преоптической области гипоталамуса. Объяснением расхождения результатов морфологических и физиологических

исследований явилось то, что аксоны этих нейронов проходят в срединное возвышение вдоль вентральной поверхности гипоталамуса и поэтому не повреждаются при не совсем полной деафферентации аркуатного ядра и срединного возвышения. В дальнейшем оказалось, что аркуатное ядро гипоталамуса также вовлечено в регуляцию репродуктивной функции благодаря наличию в них дофаминергических нейронов. Было показано, что дофамин, секретируемый этими нейронами в портальную систему циркуляции, оказывает ингибирующее влияние на секрецию гипофизарного пролактина – одного из трех гормонов репродукции. В изучение нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции внесли существенный вклад отечественные ученые – В.Н. Бабичев [24], В.Г. Шаляпина [25], а также О.Н. Савченко, Н.А. Арутюнян и М.Г. Степанов [26].

К сожалению, лидеры ведущих отечественных научных школ на заре развития нейроэндокринологии не сразу осознали, что основной прогресс в исследованиях нейроэндокринной системы будет связан именно с использованием иммунологических методов. Это привело к отставанию наших ученых от зарубежных, что стало заметным в 80-е гг. Потребовалось немало усилий и времени для ликвидации этого отставания. Немаловажную роль в этом сыграло изданное в 1991 г. первое в нашей стране практическое руководство по применению методов иммуногистохимии и только разрабатывающихся методов гибридизации *in situ* [27]. Использование иммунологических методов позволило до конца 90-х гг. осуществить картирование нейронов, секретирующих аденогипофизотропные нейрогормоны, в мозге. Неожиданным было то, что гипоталамические ядра оказались гетерогенными по составу специфических нейронов. Так, например, в паравентрикулярном ядре было обнаружено несколько популяций крупно- и мелкоклеточных нейросекреторных нейронов, продуцирующих различные

пептиды: вазопрессин, окситоцин, тиролиберин и кортиколиберин [3].

Следующий важный этап развития нейроэндокринологии был в значительной степени обеспечен разработкой метода двойного иммуномечения внутриклеточных антигенов на срезах, что позволило получить прямые доказательства иннервации крупно- и мелкоклеточных нейросекреторных нейронов аксонами моноаминергических – серотонинергических, норадренергических и дофаминергических – нейронов ствола мозга (рис. 3). Эти исследования явились важнейшим этапом многолетнего изучения роли моноаминергических систем мозга в регуляции нейроэндокринных функций школой отечественных фармакологов – Е.В. Науменко и Н.К. Поповой [28, 29].

По мере совершенствования биохимических, молекулярно-биологических и морфологических методов количество идентифицированных молекул регуляторных нейропептидов быстро увеличилось. Значительные успехи в этой области были достигнуты отечественными школами Н.А. Юдаева и Ю.А. Панкова [30], а также А.А. Галояна [31]. При этом оказалось, что гипоталамические нейросекреторные нейроны и эндокринные APUD-клетки желудочно-кишечного тракта и других внутренних органов синтезируют идентичные пептиды, которые были подразделены на несколько типов в соответствии с тем, где они впервые были обнаружены: а) гипоталлотропные гормоны; б) аденогипофизарные гормоны; в) нейрогипофизарные гормоны; г) желудочно-кишечные гормоны; д) другие [32]. Более того, оказалось, что в одном и том же нейроне могут синтезироваться несколько ФАВ одного или разных типов – нейропептиды, классические нейротрансмиттеры, гормоны, ростовые (нейротрофические) факторы [33, 34]. Рецепторы к этим сигнальным молекулам широко распространены как в ЦНС, так и в висцеральных органах, что указывает на широкий спектр их физиологического действия на различных уровнях организма. С другой стороны, оказалось, что одни и те же сигнальные молекулы, действуя на одни и те же рецепторы, могут оказывать различные физиологические влияния в зависимости от особенностей пространственных взаимоотношений гормонсекретирующих клеток и органов-мишеней: а) аутокринное влияние на саму секреторную клетку; б) паракринное действие – на близлежащие клетки; в) (нейро)эндокринное дистантное действие в результате переноса регуляторных молекул жидкими средами организма (ликвор, кровь и др.); г) нейротрансмиттерное действие в области синаптических контактов; д) нейромодуляторное действие («объемная нейротрансмиссия») на рецепторы, распределенные по всей поверхности нейрона вне зон специализированных

межклеточных контактов [1]. При этом было показано, что одной из наиболее важных особенностей клеток, синтезирующих нейрогормоны, является их высокая пластичность, что, в частности, проявляется в переключении специфических синтезов при изменении функционального состояния организма. Другими словами, было доказано, что экспрессия специфических генов и, следовательно, синтезов модулируется сигнальными молекулами межклеточной среды [34].

Существует ряд гипотез, пытающихся объяснить наличие идентичных специфических синтезов в различных по природе клетках нейроэндокринной системы – в нейронах, железистых клетках внутренних органов и иммунокомпетентных клетках. Согласно первоначальной APUD-концепции нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта и головного мозга имеют одни и те же предшественники в фило- и онтогенезе [7]. Сходная концепция Кобаяши [35] предполагает существование особой популяции так называемых паранейронов, обладающих свойствами как железистых клеток, так и нейронов. Большой вклад в изучение функционального значения ФАВ, секретируемых в желудочно-кишечном тракте, и в развитие APUD-концепции внесли отечественные ученые – А.М. Уголев, Н.Т. Райхлин и И.М. Кветной [36]. В рамках этой концепции А.М. Уголев сформулировал и развивал представления об «адекватном питании» как о необходимом условии поддержания гомеостаза в организме. Большой вклад в изучение влияния нейроэндокринной регуляции при стрессе на примере желудочно-кишечного тракта внесли А.А. Филаретов и Л.П. Филаретова [37].

Открытие в 80-е гг. мультипотентности нейронов – способности независимо от локализации в мозге синтезировать одновременно несколько ФАВ [33], в том числе и тех, которые считались атрибутом только нейросекреторных нейронов гипоталамуса (рилизинг- и ингибитинг-нейрогормоны), эндокринных желез (аденогипофизарные гормоны) и секреторных клеток ряда периферических органов (вазоактивный интестинальный полипептид, холицистокинин) [7], привело к тому, что некоторые ученые стали считать все нейроны секреторными, а мозг – эндокринным органом. Однако мозг можно считать эндокринным органом в весьма ограниченном смысле этого слова, поскольку необходимыми условиями осуществления эндокринных функций являются: (а) наличие клеток, секретирующих ФАВ; (б) выделение этих веществ в кровь; (в) создание физиологически активной концентрации ФАВ в крови; (г) поступление ФАВ по сосудам общей системы циркуляции к органам и клеткам-мишеням, экспрессирующим специфические рецепторы [2]. В свете приведенных критериев

существует только два отдела мозга, участвующих в эндокринной регуляции: крупноклеточная система гипоталамуса и мелкоклеточная система (рис. 3). Если в первом случае вазопрессин и окситоцин находятся в физиологически активной концентрации в периферической крови, то во втором случае аденогипофизотропные нейрогормоны содержатся в физиологически активной концентрации только в портальной крови. В последнем случае эндокринное влияние мозга распространяется только на аденогипофиз, поскольку после поступления нейрогормонов из портальной системы в общую систему циркуляции происходит их многократное разведение в большом объеме периферической крови до практически нулевой концентрации [38]. В этой концентрации нейрогормоны уже не способны влиять на периферические органы-мишени даже при наличии у них соответствующих рецепторов [2]. Из большинства остальных отделов мозга ФАВ не поступают в кровеносные сосуды, поскольку не способны преодолевать ГЭБ [39]. При этом они оказывают аутокринное или паракринное влияние на нейроны-мишени в области синапсов или по всей их поверхности, выступая в качестве соответственно нейротрансмиттеров или нейромодуляторов [40].

Несмотря на существенный вклад исследований нейроэндокринной регуляции у высших позвоночных, включая млекопитающих, в понимание механизмов и функционального значения секреторного процесса долгое время не учитывалось, что большинство ФАВ (нейропептидов, нейротрансмиттеров, гормонов и др.) синтезируются не только у высших позвоночных, но и у беспозвоночных, в том числе простейших и бактерий. Другими словами, ФАВ, характерные для высших позвоночных, появляются в фило- и онтогенезе задолго до формирования высокоспециализированных эндокринной, нервной и иммунной систем [41]. Действительно, у одноклеточных эукариотов были обнаружены такие типы сигнальных молекул, как пептиды (инсулин, адренокортикотропный гормон, β -эндорфин, соматостатин и др.), биогенные амины (катехоламины, серотонин), стероиды и т.д. Более того, у одноклеточных организмов регуляторные эффекты сигнальных молекул опосредованы через такие же, как и у высших позвоночных, специфические рецепторы [41]. На основании вышеизложенных фактов была сформулирована «уницелелярная» теория, которая позволила объяснить практически все противоречия предыдущих концепций о природе клеток, секретирующих ФАВ. Согласно этой концепции все клетки – первичносекреторные, причем они синтезируют все типы ФАВ, обеспечивая регуляцию как собственных функций, так и функций окружающих клеток-мишеней. Большой вклад

в изучение секреции ФАВ у беспозвоночных и их функциональной роли внесла отечественная школа Х.С. Коштыянца. Исследования, проводимые в этом направлении учеником Х.С. Коштыянца Д.А. Сахаровым [42], успешно продолжаются по сей день.

Возникновение многоклеточных организмов в филогенезе характеризуется появлением специализированных секреторных клеток, что создает новые возможности для межклеточных взаимоотношений и их регуляции. В нервной системе у позвоночных гипотетические секреторные клетки-предшественники превращаются в нейроны, синтезируемые ими сигнальные молекулы начинают играть роль нейротрансмиттеров, а межклеточная среда представлена синаптической щелью. В эндокринной системе секреторные клетки-предшественники трансформируются в железистые клетки, продуцируемые ими сигнальные молекулы начинают выполнять функцию гормонов, а межклеточная среда – это такие гуморальные среды, как кровь, ликвор, лимфа. Что касается гипоталамической нейросекреторной системы, то секреторные клетки-предшественники превращаются в нейросекреторные нейроны, их сигнальные молекулы – нейрогормоны, а межклеточная среда – общая и портальная системы кровообращения, а также желудочки мозга с циркулирующим ликвором.

Таким образом, уницелелярная теория объясняет морфофункциональное сходство нервной и эндокринной систем у высших позвоночных наличием общих клеток-предшественников на ранних этапах филогенеза. Что касается общих тенденций в развитии нейроэндокринной системы, то согласно теории эволюции ее биохимические элементы – ФАВ и рецепторы – оказались консервативными и практически не изменились в филогенезе, в то время как межклеточные взаимоотношения претерпели существенные изменения, значительно повысив эффективность функционирования отдельных звеньев нейроэндокринной системы и системы в целом.

Нейроэндокринные регуляции в онтогенезе

Существует некоторый параллелизм в развитии нейроэндокринной регуляции в фило- и онтогенезе. Так, ФАВ – классические нейротрансмиттеры, нейрогормоны и гормоны, характерные для взрослых высших позвоночных, – начинают синтезироваться уже на самых ранних стадиях эмбриогенеза – дробления и гаструляции. С этого момента они играют роль межклеточных сигналов, контролирующих деление клеток, их миграцию и метаболизм [43, 44]. Важно отметить, что уже в раннем эмбриогенезе действие сигнальных молекул опосредовано через специфические рецепторы, идентичные рецепторам у взрослых высших позвоночных. Отечественная

школа Х.С. Коштоянца и особенно его ученик Г.А. Бузников [45] были пионерами в изучении секреции нейротрансмиттеров и их функциональной роли на ранних этапах эмбриогенеза, а их работы стали классическими.

Несмотря на экспрессию идентичных сигнальных молекул и рецепторов в развивающемся и взрослом организмах их физиологические эффекты могут существенно различаться в онтогенезе. Поэтому функциональное значение нейрогормональных факторов в процессе индивидуального развития и дифференцировки клеток-мишеней, в частности, является одной из фундаментальных проблем нейроэндокринологии развития. Трудно переоценить вклад М.С. Мицкевича и его школы в изучение формирования нейроэндокринной системы регуляции и особенностей действия ФАВ на клетки- и органы-мишени в критический период морфогенеза. При этом было показано, что действие нейрогормонов на различных этапах онтогенеза качественно различается – оно может быть морфогенетическим (организующим, программирующим, импринтинговым) или активационным. Морфогенетическое действие характерно для перинатального периода, когда нейрогормоны в качестве индукторов роста и дифференцировки оказывают необратимое влияние на развитие клеток- и органов-мишеней. Позднее, в постнатальном периоде, доминирующим становится активационное действие тех же нейрогормонов на те же рецепторы, что проявляется в обратимом кратковременном изменении функционального состояния клеток-мишеней [22, 23, 46–48]. Наибольший интерес для биологии развития представляет морфогенетическое действие нейрогормонов, так как оно приводит к необратимой реализации генетической программы клеток-мишеней. Однако механизмы этого эффекта на уровне вторичных клеточных посредников и генов все еще остаются малоизученными.

Нарушение метаболизма нейрогормонов в течение критического периода их морфогенетического действия приводит к развитию врожденных заболеваний, которые практически не корректируются в течение всей последующей жизни [2, 49]. Изменения такого рода у плодов человека могут быть обусловлены хронической или острой нейроэндокринной недостаточностью матери, а также применением во время беременности медикаментозных средств, обладающих тератогенными свойствами. Эта проблема является одной из ключевых в клинической перинатологии и гинекологии [50].

Что касается формирования самой нейроэндокринной системы, то оно у высших позвоночных приходится на вторую половину внутриутробного периода и ранний постнатальный период. Сначала формируются периферические эндокринные

железы и аденогипофиз, которые, однако, функционально еще не объединены в единую систему. В это время важнейшей функцией сигнальных молекул является регуляция морфогенеза клеток- и органов-мишеней, в частности мозга. Для регуляции развития мозга, включая гипоталамус, наибольшее значение имеют гормоны периферических эндокринных желез – андрогены, кортикостероиды, тиреоидные гормоны и α -меланоцитстимулирующий гормон [46, 49].

Важнейшим этапом развития нейроэндокринной системы является становление гипоталамического контроля аденогипофиза, а опосредованно через него и периферических эндокринных желез, что происходит у млекопитающих в перинатальном периоде. Вслед за этим, в основном в постнатальном периоде, формируется афферентная нервно-проводниковая регуляция гипоталамических нейросекреторных нейронов, а также гуморальная регуляция гипоталамо-гипофизарного комплекса гормонами периферических эндокринных желез по принципу обратных связей. Этим и завершается развитие нейроэндокринной системы и становление нейроэндокринной регуляции в онтогенезе. Формирование нейроэндокринной системы регуляции особенно интенсивно изучалось с конца 70-х до конца 90-х гг. несколькими научными школами, важнейшими из которых были школы А. Тиксье-Видаля во Франции, Ш. Дайкоку в Японии, А.А. Войткевича и И.И. Дедова [21], М.С. Мицкевича и М.В. Угрюмова в нашей стране [3, 22, 23].

Важно подчеркнуть, что в пренатальном периоде в регуляции развития организма, помимо (нейро)гормональных факторов, участвуют ФАВ, синтезирующиеся в организме матери и в плаценте, причем они продолжают поступать от матери в развивающийся организм и после рождения – в процессе кормления молоком. Что касается плаценты, то она является полифункциональным эндокринным органом, играющим ключевую роль в функциональных взаимоотношениях между плодом и матерью [51]. В трофобластах плаценты синтезируются как пептидные, так и стероидные гормоны, например хорионические гонадотропины, лактоген, прогестерон, эстрогены [52]. Некоторые секреторные продукты плаценты идентичны по структуре и физиологическим эффектам аденогипофизарных гормонов (гонадотропинов, пролактина, гормона роста, АКТГ, β -эндорфина, β -липотропина и др.), а также гипоталамическим релизинг- и ингибитинг-факторам (тиреотропин-релизинг-гормон, ГРГ, кортикотропин-релизинг гормон, соматостатин и др.) [51]. Тесные топографические взаимоотношения в плаценте между клетками, синтезирующими «аденогипофизарные» гормоны и «гипоталамические» аденогипофизотропные нейрогормоны,

косвенно свидетельствуют о функциональном взаимодействии между ними, как это происходит в гипоталамо-гипофизарной системе [51].

Роль мозга в нейроэндокринной регуляции в онтогенезе

В последнее десятилетие отечественной школой М.С. Мицкевича и М.В. Угрюмова были внесены существенные изменения в общепринятую концепцию развития нейроэндокринной системы и роли нейроэндокринной регуляции в онтогенезе. Согласно этой концепции, сложившейся в 70–90-е гг., формирование нейроэндокринной системы регуляции в онтогенезе начинается с «созревания» периферических эндокринных желез, которые сначала функционируют автономно. Несколько позднее формируется аденогипофизарный контроль периферических эндокринных желез, а затем гормоны периферических эндокринных желез включаются в регуляцию аденогипофизарных функций по принципу обратной связи [22, 53, 54]. В этот период развития мозг не обладает достаточной степенью зрелости для обеспечения контроля периферических органов-мишеней и эндокринных желез, включая аденогипофиз [23, 55], однако развитие мозга регулируется гормонами периферических эндокринных желез [22, 56, 57] и, возможно, ФАВ, поступающими из плаценты и материнского организма (рис. 5а). Лишь после окончательного формирования мозга,

т.е. после завершения дифференцировки нейронов, установления специфических межнейронных взаимоотношений, прорастания аксонов нейросекреторных нейронов к кровеносным сосудам в области «нейрогемальных отделов» гипоталамуса – срединного возвышения и задней доли гипофиза – устанавливается гипоталамический контроль периферических органов-мишеней и аденогипофиза, а опосредованно через аденогипофиз – и периферических эндокринных желез (рис. 5б) [3, 22, 47, 53, 58, 59]. Это является ключевым моментом формирования замкнутой нейроэндокринной системы на основе прямых и обратных связей.

Для определения точного времени установления гипоталамического контроля аденогипофизарных функций были использованы две экспериментальные модели: сначала внутриутробная энцефалэктомия плодов крыс – разрушение переднего мозга, содержащего нейросекреторные нейроны, а позднее менее травматичная модель – внутриутробная пассивная иммунизация плодов крыс против аденогипофизотропных нейрогормонов, что приводит к функциональной инаktivации нейрогормонов в крови и в межклеточном пространстве. Считалось, что только после начала поступления аденогипофизотропных нейрогормонов из гипоталамуса по портальной системе циркуляции в аденогипофиз энцефалэктомия и пассивная иммунизация могут повлиять на секрецию тропных гормонов гипофиза.

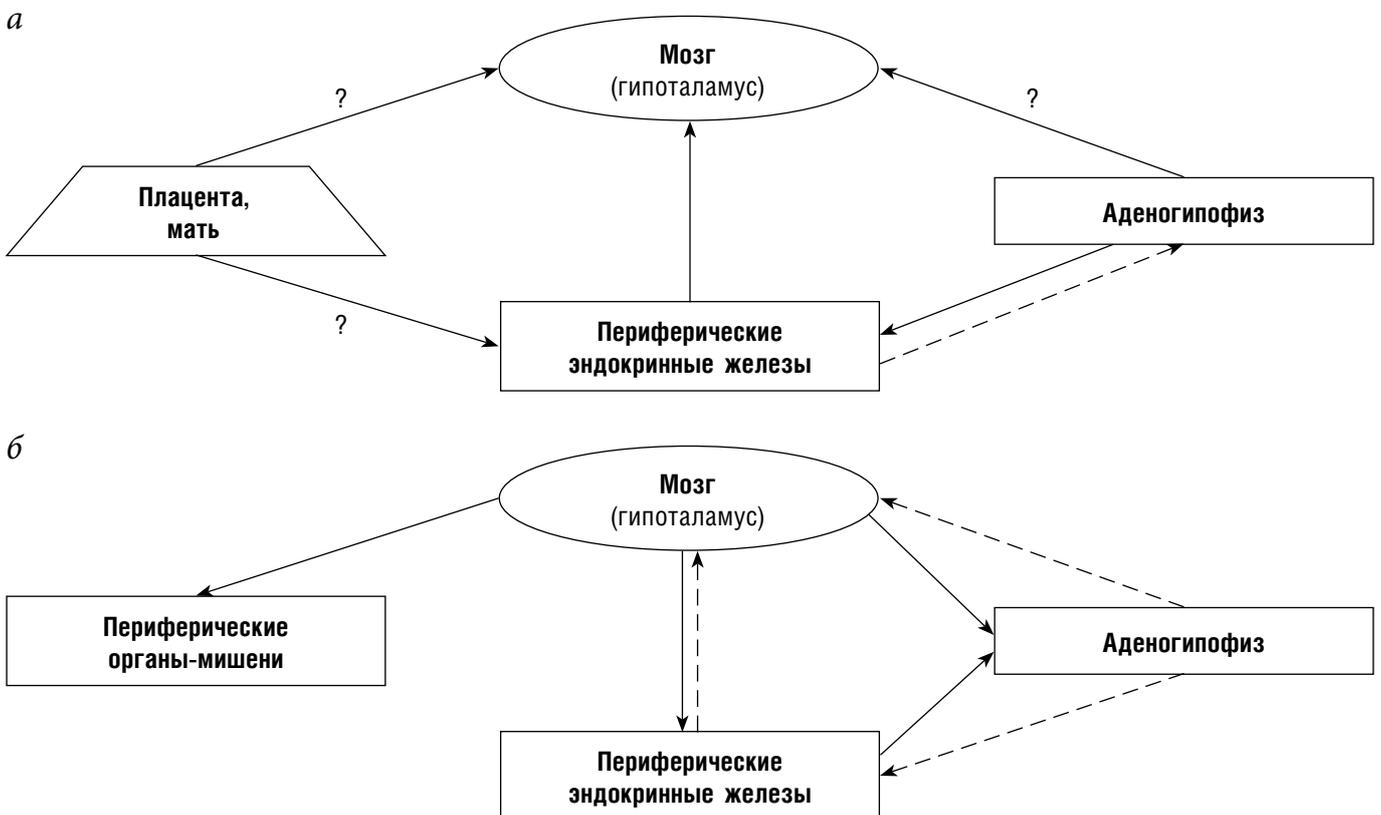


Рис. 5. Нейроэндокринная регуляция у млекопитающих в онтогенезе до (а) и после (б) полного «созревания» мозга: — — — — — прямая регуляция; - - - - - регуляция по принципу обратной связи; ? - предполагаемая регуляция.

При этом изменение секреции тропных гормонов гипофиза считалось прямым доказательством наличия гипоталамического контроля аденогипофизарных функций [47, 58, 60].

Исследования последних трех десятилетий, прошедших с момента создания концепции формирования нейроэндокринной регуляции и нейроэндокринной системы в онтогенезе, позволяют внести существенные поправки в интерпретацию краеугольных экспериментальных данных, лежащих в основе этой концепции. Так, оказалось, что дифференцировка нейронов вообще и развитие «эндокринного» гипоталамуса в частности происходят практически одновременно с развитием периферических эндокринных желез и аденогипофиза и задолго до формирования межнейрональных специфических взаимоотношений и ГЭБ [3, 23, 55, 59, 61–64]. Значительные расхождения этих данных с данными первоначальных исследований объясняются в основном усовершенствованием методических подходов к идентификации нейронов по специфическим молекулярным маркерам, в частности повышением чувствительности иммунологических методов идентификации ФАВ нейронального происхождения и появлением методов идентификации специфических матричных РНК. Более того, утверждение о том, что изменение уровня секреции аденогипофизарных гормонов после внутриутробной энцефалэктомии и пассивной иммунизации плодов к аденогипофизотропным нейрогормонам является прямым доказательством поступления гипоталамических нейрогормонов в портальную систему циркуляции и их действия на гипофиз [47, 58], оказалось некорректным. На самом деле прямым доказательством гипоталамического кон-

троля аденогипофизарных функций может служить только обнаружение гипоталамических нейрогормонов в физиологически активной концентрации в портальной крови, что было показано только у взрослых животных путем канюлирования портальных сосудов *in vivo* и получения портальной крови для радиоиммунологического анализа нейрогормонов [38]. Канюлирование портальных сосудов у плодов и даже неонатальных животных *in vivo* не представляется возможным из-за малого размера портальных сосудов и технических трудностей доступа к ним.

Из вышеизложенного следует, что настало время для переосмысления концепции развития нейроэндокринной регуляции и нейроэндокринной системы в онтогенезе с учетом накопленных в последние два десятилетия новых данных о роли мозга в этих процессах. В это время было показано, что дифференцировка нейронов вообще и нейросекреторных нейронов в частности складываются из последовательных, но частично перекрывающихся во времени процессов, включающих образование нейронов из клеток-предшественников, экспрессию специфических синтезов (нейропептиды, ферменты синтеза классических нейротрансмиттеров, рецепторы, мембранные переносчики), рост аксонов и установление эфферентных связей с мишенями (нейроны, сосуды) и, наконец, иннервацию нейронов за счет установления афферентных синаптических связей [3, 55, 65]. Обращает на себя внимание тот факт, что нейроны начинают функционировать как секреторные клетки, синтезируя и выделяя ФАВ, задолго до формирования эфферентных и особенно афферентных синаптических связей, т.е. задолго до начала синаптической нейротрансмиссии (рис. 6) [61].

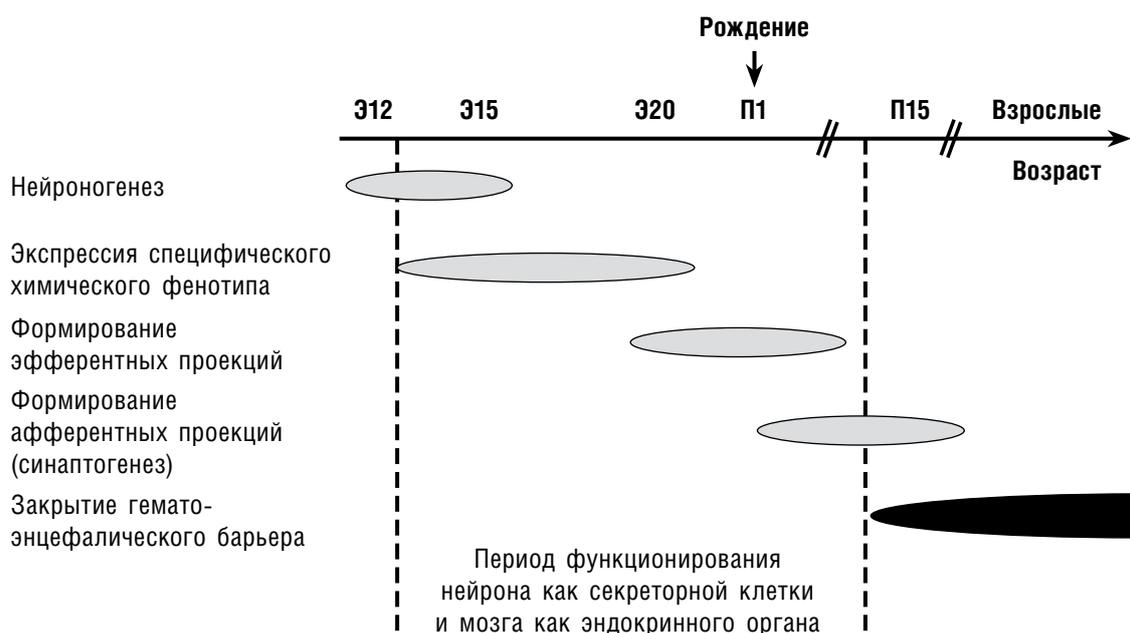


Рис. 6. Хронология дифференцировки нейрона и развития мозга в онтогенезе у крыс: П – постнатальный день; Э – эмбриональный день.

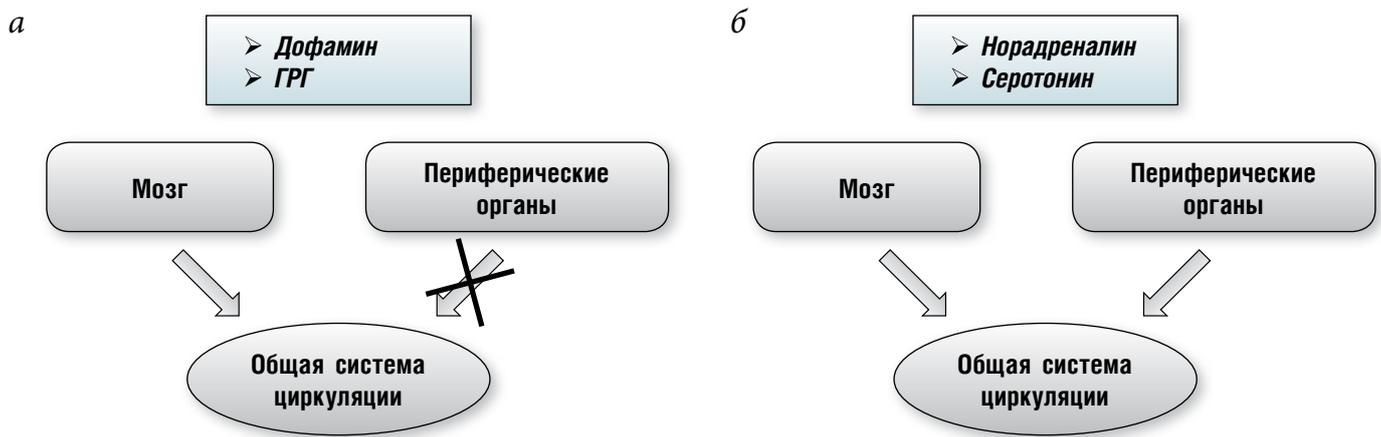


Рис. 7. Маркеры эндокринной активности мозга в онтогенезе, несекретируемые (а) и секретируемые (б) периферическими органами в общий кровоток у взрослых животных.

Более того, во многих исследованиях прямо или косвенно утверждается, что в этот так называемый «донецротрансмиссерный» период развития мозга действие ФАВ нейронального происхождения ограничивается ауто- или паракринным влиянием на дифференцировку и миграцию нейронов-мишеней в мозгу и не распространяется на весь организм [3, 44, 48, 59, 66–69].

С учетом того, что в донецротрансмиссерном периоде дифференцирующиеся нейроны секретируют ФАВ, однако при этом отсутствует ГЭБ, нами была сформулирована гипотеза, согласно которой мозг в этот период онтогенеза функционирует как мультипотентный эндокринный орган [65, 70, 71]. Это означает, что десятки, если не сотни ФАВ нейронального происхождения не только оказывают аутокринное и паракринное влияние в пределах мозга, но и поступают в общую систему циркуляции, оказывая системное эндокринное влияние на развитие целостного организма, в том числе сам мозг (ауторегуляция). Исходя из определения эндокринной регуляции (см. ранее), доказательством гипотезы о развивающемся мозге как об эндокринном органе должна была быть демонстрация содержания ФАВ мозгового происхождения в физиологически активной концентрации в общей системе циркуляции при наличии к ним рецепторов в периферических органах в онтогенезе до формирования межнейрональных синаптических связей и закрытия ГЭБ.

Для доказательства первого положения в качестве наиболее репрезентативных маркерных ФАВ мозгового происхождения нами были выбраны дофамин и ГРГ, представляющие две важнейшие группы химических трансмиттеров в нервной и нейроэндокринной системах – моноамины и нейропептиды (рис. 7). В одном случае эти ФАВ играют роль нейротрансмиссеров или нейромодуляторов, передающих информацию от нейрона к нейрону и участвующих в центральной регуляции функций,

в частности моторного (дофамин) [72] и полового поведения (ГРГ) [73]. В другом случае дофамин и ГРГ играют роль нейрогормонов, поступающих из гипоталамуса с портальным кровотоком в аденогипофиз и регулирующих секрецию соответственно пролактина и гонадотропинов [74]. Характерной особенностью этих ФАВ является то, что они практически не поступают в общий кровоток из периферических органов, что подтверждается их содержанием в периферической крови у взрослых животных в ничтожно малой концентрации, в которой они не в состоянии оказывать адекватное физиологическое действие на клетки-мишени.

Проведенные исследования показали, что у плодов и неонатальных крыс (до формирования ГЭБ) концентрация дофамина и ГРГ в общей системе циркуляции (периферической крови) так же высока [71], как и в портальной системе циркуляции у взрослых животных [38]. Однако после закрытия ГЭБ, что происходит у крыс в течение второй недели постнатального периода, концентрация обоих нейрогормонов в периферической крови становится ничтожно малой, что является косвенным показателем их мозгового происхождения (рис. 8) [71, 75]. В дальнейших исследованиях были получены прямые доказательства того, что развивающийся мозг до закрытия ГЭБ секретирует ФАВ в общую систему циркуляции. Так, концентрация дофамина и ГРГ в периферической крови у плодов резко снижается после внутриутробной энцефалэктомии – микрохирургического разрушения синтезирующих их нейронов (рис. 9) [71, 75]. Данные, полученные на довольно грубой модели энцефалэктомии, были подтверждены на оригинальной модели избирательного ингибирования синтеза ФАВ в развивающемся мозге. Так, подавление синтеза дофамина в мозге у неонатальных крысят с помощью α-метил-л-тирозина (ингибитор тирозингидроксилазы), вводимого в боковые желудочки, привело к снижению концентрации дофамина в периферической крови

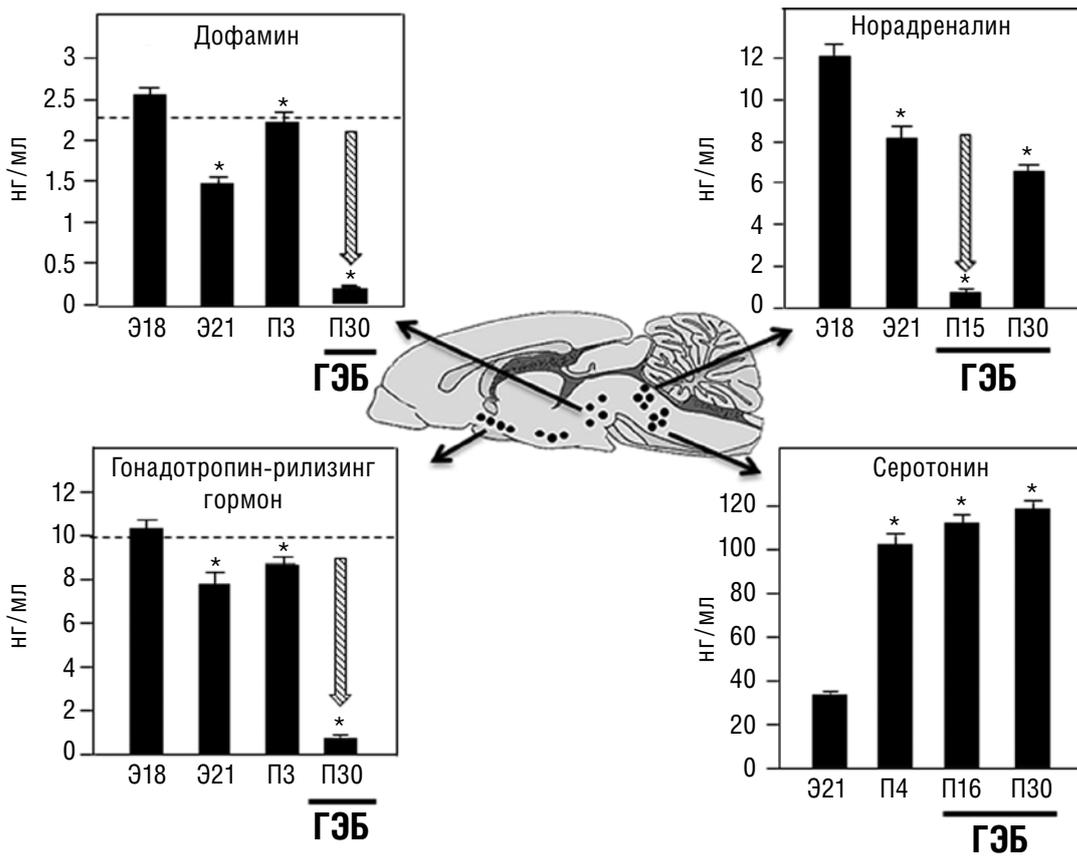


Рис. 8. Концентрация нейрогормонов в общей системе циркуляции у крыс в онтогенезе: ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; П – постнатальный день; Э – эмбриональный день; ---- – концентрация нейрогормонов в портальной крови у взрослых крыс.

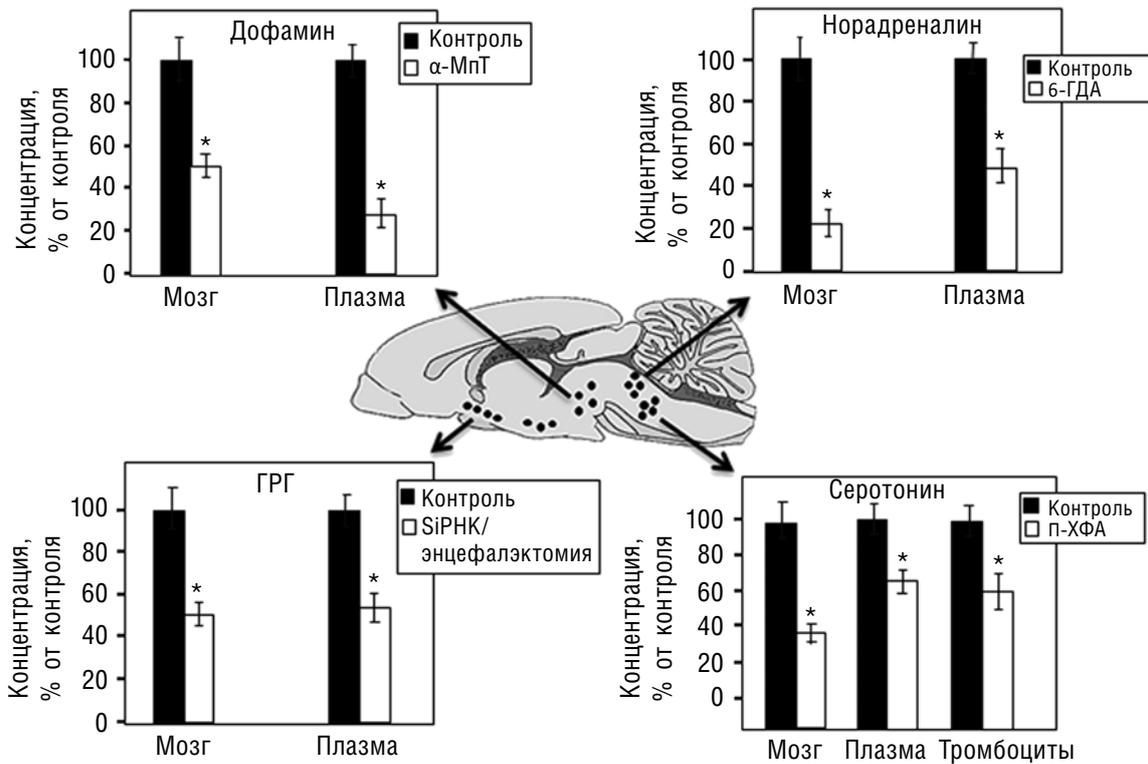


Рис. 9. Поступление нейрогормонов из мозга в общую систему циркуляции у неонатальных крыс, оцениваемое по снижению уровня нейрогормонов в крови при ингибировании их синтеза в мозге: 6-ГДА – 6-гидроксидофамин; ГРГ – гонадотропин-рилизинг гормон; α-МпТ – α-метил-п-тирозин; П-ХФА – п-хлорофенилаланин.

(рис. 9) [75]. В совокупности полученные данные указывают на то, что дофамин и ГРГ, как, вероятно, и многие другие ФАВ мозгового происхождения, способны оказывать эндокринное влияние на периферические клетки- и органы-мишени и сам мозг в онтогенезе, однако только до закрытия ГЭБ.

Для проверки представлений, полученных при использовании в качестве маркеров ФАВ мозгового происхождения дофамина и ГРГ, была проведена аналогичная серия исследований с использованием в качестве маркеров серотонина и норадреналина, синтезирующихся не только нейронами в мозге, но и железистыми клетками в ряде периферических органов (рис. 7). Основными периферическими источниками серотонина и норадреналина являются соответственно желудочно-кишечный тракт и надпочечники. Серотонин и норадреналин, образующиеся на периферии, поступают в кровь, где они содержатся у взрослых животных и человека в физиологически активной концентрации, оказывая эндокринное регуляторное влияние на органы-мишени, в частности на сердце и кровеносные сосуды (рис. 8) [76]. Основной вопрос, который предстояло решить, поступают ли серотонин и норадреналин из развивающегося мозга в общую систему циркуляции до закрытия ГЭБ, т.е. могут ли серотонин и норадреналин мозгового происхождения, как дофамин и ГРГ, участвовать в эндокринной регуляции развития периферических органов-мишеней и самого мозга. Как и следовало ожидать, в периферической крови у плодов и неонатальных крыс до закрытия ГЭБ была обнаружена такая же высокая концентрация серотонина и норадреналина, как дофамина и ГРГ [77]. Однако, в отличие от этих нейрогормонов, концентрация серотонина практически не изменилась после закрытия ГЭБ, а концентрация норадреналина снизилась только на короткий период времени (рис. 8), что, вероятно, объясняется продолжающейся секрецией серотонина и норадреналина периферическими органами. Тем не менее на двух экспериментальных моделях ингибирования синтеза серотонина и норадреналина в развивающемся мозге до формирования ГЭБ удалось показать, что мозг в этот период развития действительно является источником, хотя и не единственным, серотонина и норадреналина в периферической крови (рис. 9) [77].

Из того, что развивающийся мозг до закрытия ГЭБ функционирует как эндокринный орган, еще не следует, что он вовлечен в нейроэндокринную регуляцию. Необходимым условием этого является наличие на периферии клеток и органов, чувствительных к ФАВ мозгового происхождения в той концентрации, в которой они содержатся в периферической крови. Мишенями к выбранным нами маркерам – ГРГ, дофамину и серотонину – на периферии

являются: (а) гонадотрофы аденогипофиза, экспрессирующие рецепторы к ГРГ; (б) интерстициальные и гранулезные клетки яичников [78], а также клетки Лейдига семенников [78, 79], экспрессирующие рецепторы к ГРГ; (в) иммунокомпетентные клетки – лимфоциты и тимоциты, чувствительные к ГРГ [60]; (г) лактотрофы аденогипофиза, экспрессирующие рецепторы к дофамину [80]; (д) клетки проксимальных канальцев, собирательного протока и сосудов почки, экспрессирующие рецепторы к дофамину [81]; (е) кардиомиоциты сердца, экспрессирующие рецепторы к серотонину [82].

Рецепторы к ФАВ мозгового происхождения в упомянутых выше периферических клетках-мишенях начинают экспрессироваться задолго до формирования ГЭБ, что является необходимым условием для их адекватной реакции на эндокринные влияния со стороны мозга. Так, рецепторы к ГРГ экспрессируются в семенниках у крыс с 15-го дня пренатального периода, причем уже в это время они адекватно реагируют на агонисты ГРГ в концентрации, близкой к концентрации ГРГ в периферической крови [83]. Развивающаяся почка является потенциальной мишенью для дофамина мозгового происхождения до закрытия ГЭБ, на что указывает экспрессия в это время в почке у крыс обоих типов рецепторов к дофамину (D1, D2) [80]. Особый интерес представляет динамика экспрессии D2-рецепторов – уровень ее постепенно снижается в онтогенезе, что происходит параллельно с падением концентрации дофамина в периферической крови [80]. Высокий уровень экспрессии D2-рецепторов в почке в период интенсивной секреции дофамина мозга в кровь является косвенным показателем того, что мозг оказывает эндокринное влияние на развитие почки в онтогенезе. В наших исследованиях с помощью пассивной иммунизации получены прямые доказательства того, что ГРГ, циркулирующий в крови у плодов крыс, оказывает эндокринное влияние на иммунокомпетентные клетки – лимфоциты и тимоциты [60]. В дальнейших исследованиях следует выяснить, какова роль именно развивающегося мозга как эндокринного органа в регуляции развития периферических клеток- и органов-мишеней. При этом следует иметь в виду, что в ряде периферических органов синтезируются такие же, как в мозге, ФАВ, например ГРГ в гонадах и дофамин в почках, однако они участвуют только в ауто- и паракринной регуляции, т.е. действуют на клетки-мишени в пределах самого органа. Отсюда вытекает дополнительный вопрос: почему на определенном этапе онтогенеза необходимо сочетание эндокринной и региональной (ауто- и паракринной) регуляции ряда периферических органов, причем с помощью одних и тех же ФАВ.

Использование внутриутробной энцефалэктомии и декапитации плодов показало, что микрохирургическое разрушение нейронов мозга, синтезирующих ФАВ (ГРГ, дофамин, серотонин, норадреналин), приводит к снижению их концентрации в периферической крови, по крайней мере, в два раза [71, 75, 77]. Это означает, что мозг, хотя и секретирует ФАВ в общую систему циркуляции, не является их единственным источником. Поэтому встает вопрос, является ли вклад мозга в общее содержание ФАВ в периферической крови критичным для создания физиологически активной концентрации, в которой они могут оказывать специфическое влияние на клетки-мишени. Положительный ответ на этот вопрос пока был получен только в одной работе, в которой показано, что ингибиторное влияние дофамина на секрецию аденогипофизарного пролактина, формирующееся в норме у крыс в конце пренатального периода, не проявляется после предварительной энцефалэктомии, сопровождающейся двукратным снижением концентрации дофамина в крови [84].

Как упоминалось ранее, ФАВ мозгового происхождения до формирования ГЭБ в онтогенезе, вероятно, могут участвовать в эндокринной регуляции не только периферических органов-мишеней, но и самого мозга (ауторегуляция). Однако до сих пор в литературе рассматривалось только ауто- и паракринное влияние ФАВ в развивающемся мозге, причем ряд фактов не может быть объяснен с этих позиций. Основное противоречие заключено в обнаружении на определенных этапах онтогенеза до формирования ГЭБ высокого уровня рецепторов в отделах мозга, лишенных нейрональных источников, соответствующих ФАВ. Так: (а) в развивающемся супрахиазматическом ядре до

формирования ГЭБ наблюдается высокий уровень экспрессии рецепторов к дофамину (D1) [85], несмотря на отсутствие в ядре дофаминергических нейронов и афферентов не только в онтогенезе, но и у взрослых животных [3, 86]; (б) вазопрессин участвует в регуляции нейрогенеза в развивающемся мозжечке, лишенном источника этого нейропептида – вазопрессинергических нейронов или их афферентов [87]; (в) рецепторы к вазопрессину (V1) в ядре лицевого нерва и в септуме экспрессируются задолго до прорастания в эти отделы мозга вазопрессинергических афферентов [87, 88]; (г) серотонин начинает оказывать влияние на развитие ГРГ-нейронов переднего мозга в онтогенезе еще до прорастания серотонинергических волокон из ядра шва [68, 69]. Приведенные факты легко объяснить с позиций гипотезы о развивающемся мозге как об эндокринном органе. Действительно, во всех описанных случаях ФАВ, синтезирующиеся малодифференцированными нейронами, локализованными в одном отделе мозга, могут поступать по общей системе циркуляции в любой другой отдел мозга.

Сформулированная нами гипотеза о том, что развивающийся мозг до формирования ГЭБ функционирует как эндокринный орган, вероятно, участвуя в регуляции развития целостного организма, получила серьезные экспериментальные подтверждения [65, 75, 77]. При этом на смену представлениям об односторонней гормональной регуляции развития мозга и периферических органов-мишеней со стороны периферических эндокринных желез и отчасти плаценты и материнского организма пришли представления о взаимной гуморальной регуляции развития эндокринных желез и мозга и их участия в совместной регуляции развития целостного организма (рис. 10). Важно подчеркнуть,

(а) Незамкнутая система нейроэндокринных регуляций (Мицкевич, 1978)



(б) Система нейроэндокринной регуляции на основе реципрокных связей между мозгом и периферией (Угрюмов, 2010)



Рис. 10. Концепция развития нейроэндокринных регуляций в онтогенезе: исходная (а) и модифицированная (б).

что период функционирования мозга как эндокринного органа ограничен во времени и приходится на критический период морфогенеза. Именно в этот период ФАВ участвуют не только и не столько в обратимой регуляции функциональной активности клеток- и органов-мишеней в качестве гуморальных факторов (активационное влияние), сколько в необратимой регуляции развития клеток- и органов-мишеней в качестве морфогенетических факторов или индукторов развития. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на выяснение всего спектра эндокринной функции мозга в процессе нормального развития организма и ее нарушения при патологии – при

врожденных заболеваний. Действительно, в патогенезе врожденных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма ФАВ в развивающемся организме или в организме матери в критические периоды онтогенеза, до сих пор не учитывалась роль мозга как потенциального гигантского источника десятков, если не сотен ФАВ – индукторов развития.

Таким образом, мозг в онтогенезе (с момента образования нейронов и до формирования межнейрональных специфических взаимоотношений и закрытия ГЭБ) функционирует как мультипотентный эндокринный орган, участвующий в эндокринной регуляции развития целостного организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. **J.-D. Vincent, G. Simonnet**
Les neurohormones // J. Physiol. Paris, 1986. V. 81. Pp. 51–87.
2. Hormones: From molecules to disease. / Eds. E.-E. Baulieu P.A. Kelly (Eds.). Paris: Hermann Publishers in Arts and Science; New York and London: Chapman and Hall, 1990. – 697 pp.
3. **М.В. Угрюмов**
Механизмы нейроэндокринной регуляции. Москва: Наука, 1999. – 299 с.
4. **Я. Сентаготаи, Б. Флерко, Б. Меш, Б. Халас**
Гипоталамическая регуляция передней доли гипофиза. Будапешт: АН ВНР, 1965. – 353 с.
5. **А.Л. Поленов**
Руководство по нейроэндокринологии. Санкт-Петербург: ВИР, 1993. – 353 с.
6. **J.H. Wood**
Neuroendocrinology of cerebrospinal fluid: peptides, steroids, and other hormones // Neurosurgery, 1982. V. 11. Pp. 293–305.
7. **A.G.E. Pearse**
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series, and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // J. Histochem. Cytochem., 1969. V. 17. Pp. 303–313.
8. **C.J. Grossman**
Bilateral communications between the endocrine and immune systems. New York: Springer, 1994. – 214 pp.
9. **S. Sirisinha**
The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges // Asian Pac. J. Allergy Immunol., 2016. V. 34, Iss. 4. Pp. 249–264.
10. **E. Scharrer**
Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen (Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische. I.) // Ztschr. vergl. Physiol., 1928. Bd., H. 1. S. 1–38.
11. **H. Selye**
On the hormonal activity of a steroid compound // Science, 1941. V. 94, Iss. 2430. Pp. 94.
12. **J.D. Green, G.W. Harris**
The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis // J. Endocrinol., 1947. V. 5. Pp. 136–146.
13. **G.W. Harris**
The excretion of an antidiuretic substance by the kidney, after electrical stimulation of the neurohypophysis in the anaesthetized rabbit // J. Physiol., 1948. V. 107, Iss. 4. Pp. 430–435.
14. **W. Bargmann, E. Scharrer**
The site of origin of the hormones of the posterior pituitary // Am. Scient., 1951. V. 39. Pp. 255–259.
15. **А.Л. Поленов**
Гипоталамическая нейросекреция. Ленинград: Наука, 1968. – 382 с.
16. **Б.В. Алешин**
Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. Москва: Медицина, 1971. – 440 с.
17. **R. Burgus, T.F. Dunn, D. Desiderio, R. Guillemin**
Structure moléculaire du facteur hypothalamique hypophysiotrope TRF d'origine ovine : mise en évidence par spectrométrie de masse de la séquence PCA-His-Pro-NH₂ // C.R. Acad. Sci (D) Paris, 1969. V. 269. Pp. 1870–1873.
18. **A.V. Schally, A. Arimura, Y. Baba, R. Nair, J. Matsuo, T.W. Redding, L. Debeljuk, W.F. White**
Isolation and properties of the FSH- and LH-releasing hormone // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1971. V. 43. Pp. 393–399.
19. **И.Г. Акмаев**
Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. Москва: Наука, 1979. – 227 с.
20. **А.А. Войткевич**
Нейросекреция. Ленинград: Медицина. 1967. – 366 с.
21. **А.А. Войткевич, И.И. Дедов**
Ультраструктурные основы гипоталамической нейросекреции. Москва: Медицина, 1972. – 240 с.
22. **М.С. Мицкевич**
Гормональные регуляции в онтогенезе животных. Москва: Наука, 1978. – 224 с.

23. **М.В. Угрюмов**
Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе. Москва: Наука, 1989. – 248 с.
24. **В.Н. Бабичев**
Нейроэндокринология пола. Москва: Наука, 1981. – 223 с.
25. **В.Г. Шалаянина**
Эндокринология репродукции. Санкт-Петербург: Наука, 1991. – 192 с.
26. **О.Н. Савченко, Н.А. Арутюнян, М.Г. Степанов**
Экспериментальное бесплодие. Эндокринологические аспекты. Санкт-Петербург: Наука, 1992. – 152 с.
27. **М.В. Угрюмов**
Современные методы иммуноцитохимии и гистохимии. Москва: ВИНТИ. Итоги науки и техники, 1991. – 120 с.
28. **Е.В. Науменко, Н.К. Попова**
Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск: Наука, 1975. – 218 с.
29. **Н.Н. Дыгало**
Рецепторы гормонов, нейротрансмиттеров и тканевых факторов. Метод. пособие к курсу «Гормоны в фило- и онтогенезе». Новосибирск: Изд-во НГУ, 2001. – 36 с.
30. **Н.А. Юдаев, С.А. Афиногенова, А.А. Булатов и др.**
Биохимия гормонов и гормональной регуляции. Москва: Наука, 1976. – 182 с.
31. **А.А. Галоян**
Биохимия новых кардиоактивных гормонов и иммуномодуляторов функциональной системы нейросекреторный гипоталамус-эндокринное сердце. Москва: Наука, 1997. – 329 с.
32. **Р.Е. Коопер, J.B. Martin**
Neuroendocrinology and brain peptides // Trends Neurosci., 1982. V. 5. Pp. 186–189.
33. **Т. Bartfai, K. Iverfeldt, E. Brodin, S.-O. Ögren**
Functional consequences of coexistence of classical and peptide neurotransmitters // Prog. Brain Res., 1986. Vol. 68. Pp. 321–330.
34. **A. Calas**
La versatilité neuronale // La Vie des Sciences., 1994. V. 11. Pp. 271–285.
35. **Т. Fujita, S. Kobayashi**
Current views on the paraneuron concept // Trends Neurosci., 1979. V. 2. Pp. 27–30.
36. **И.М. Кветной**
Вездесущие гормоны. Москва: Молодая гвардия, 1988. – 190 с.
37. **А.А. Филаретов, Т.Т. Подвигина, Л.П. Филаретова**
Адаптация как функция гипофизарно-адренкортикальной системы. Москва: Наука, 1994. – 130 с.
38. **N.S. Pilotte, J.C. Porter**
Dopamine in hypophysial portal plasma and prolactin in systemic plasma of rats treated with 5-hydroxytryptamine // Endocrinology, 1981. V. 10. Pp. 2137–2141.
39. **N.R. Saunders, G.W. Knott, K.M. Dziegielewska**
Barriers in the immature brain // Cellular and Molecular Neurobiology, 2000. V. 20, Iss. 1. Pp. 29–40.
40. **L.F. Agnati, S. Genedani, G. Leo, A. Rivera, D. Guidolin, K. Fuxe**
One century of progress in neuroscience founded on Golgi and Cajal's outstanding experimental and theoretical contributions // Brain Res. Rev., 2007. V. 55. Pp. 167–189.
41. **D. LeRoith, J. Roth**
Evolutionary origins of messenger peptides: materials in microbes that resemble vertebrate hormones // Evolution and Tumor Pathology of the Neuroendocrine System / Ed. S. Falkmer, R. Håkanson, F. Sundler). Amsterdam: Elsevier, 1984. Pp. 147–164.
42. **Д.А. Сахаров**
Генеалогия нейронов. Москва: Наука, 1974. – 184 с.
43. **G.A. Buznikov**
Neurotransmitters in Embryogenesis. London: Harwood Acad. Publ., 1991.
44. **J.M. Lauder**
Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers // Trends Neurosci., 1993. V. 16. Pp. 233–240.
45. **Г.А. Бузников**
Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. Москва: Наука, 1967. – 158 с.
46. **P.S. Timiras, J.M. Cons**
Hormones during prenatal and neonatal development // Hormones in Development and Aging. Eds. P.S. Timiras, J.M. Cons. New York: Spectrum Publications, 1982. Pp. 25–46.
47. **M.V. Ugrumov, M.S. Mitskevich**
Development of neuroendocrine regulations during ontogenesis // Sov. Sci. Rev., Sec. F Physiol. Gen. Biol., 1982. London: Harwood Academic Publ., 1992. V. 5. Pp. 41–96.
48. **M.V. Ugrumov**
Hypothalamic monoaminergic systems in ontogenesis: development and functional significance // Int. J. Dev. Biol., 1997. V. 41, Iss. 6. Pp. 809–816.
49. **E.B. Cramer, D.H. Ford**
Morphological responses of the nervous system to hormones // Hormones in Development and Aging / Eds. A. Verandakis, P.S. Timiras. New York, Spectrum Publications, 1982. Pp. 181–206.
50. **D.F. Swaab, M. Mirmiran**
Functional teratogenic effects of chemicals on the developing brain // Monogr. Neural Sci., 1986. V. 12. Pp. 45–57.
51. **B.J. Waddell**
The placenta as hypothalamus and pituitary: possible impact on maternal and fetal adrenal function // Reprod. Fert. Dev., 1993. V. 5. Pp. 479–497.
52. **F. Talamantes, L. Ogren**
The placenta as an endocrine organ: polypeptides // The Physiology of Reproduction / Ed. E. Knobil, J. Neill. New York: Raven Press, 1988. Pp. 2093–2144.
53. **G. Dörner**
Sex hormones and neurotransmitters as mediators for sexual differentiation of the brain // Endokrinologie, 1981. V. 78. Pp. 129–138.

54. **Y. Fuse**
Development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in humans // *Reprod. Fertil. Dev.*, 1996. Vol. 8. Pp. 1–21.
55. **M.V. Ugrumov**
Developing hypothalamus in differentiation of neurosecretory neurons and in establishment of pathways for neurohormone transport // *Int. Rev. Cytol.*, 1991. V. 129. Pp. 207–267.
56. **А.Г. Резников**
Половые гормоны и дифференциация мозга. Киев: Наукова думка, 1982. – 252 с.
57. **R.A. Gorski**
Sexual differentiation of the brain: mechanisms and implications for neuroscience // *Message to Mind. Directions in Developmental Neurobiology* / Ed. S.S. Easter, K.F. Barald, B.M. Carlson. Sunderland: Sinauer Associates, Inc., 1988. Pp. 256–271.
58. **S. Daikoku, H. Kawano, K. Abe**
Studies on the development of hypothalamic regulation of the hypophysial gonadotropic activity in rats // *Arch. d'Anat. Microsc. Morphol. Expr.*, 1980. V. 69. Pp. 1–16.
59. **M.V. Ugrumov**
Magnocellular vasopressin system in ontogenesis: development and regulation // *Microsc. Res. Tech.*, 2002. V. 56, Iss. 2. Pp. 164–171.
60. **L.A. Zakharova, I.V. Malyukova, E.V. Proshlyakova, A.A. Potapova, A.Y. Sapronova, P.V. Ershov, M.V. Ugrumov**
Hypothalamo-pituitary control of the cell-mediated immunity in rat embryos: role of LHRH in regulation of lymphocyte proliferation // *J. Reprod. Immunol.*, 2000. V. 47, Iss. 1. Pp. 17–32.
61. **N.A. Borisova, A.Y. Sapronova, E.V. Proshlyakova, M.V. Ugrumov**
Ontogenesis of the hypothalamic catecholaminergic system in rats. Synthesis, uptake and release of catecholamines // *Neuroscience*, 1991. V. 43. Pp. 223–229.
62. **I. Huhtaniemi**
Molecular aspects of the ontogeny of the pituitary-gonadal axis // *Reprod Fertil Dev.*, 1995 V. 7. Iss. 5. Pp. 1025–1035.
63. **I.S. Balan, M.V. Ugrumov, N.A. Borisova, A. Calas, C. Pilgrim, I. Reisrt, J. Thibault**
Birthdates of the tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons in the hypothalamus of male and female rats // *Neuroendocrinology*, 1996. V. 64. Pp. 405–411.
64. **V.I. Melnikova, M. Orosco, A. Calas, A.J. Sapronova, R. Gainetdinov, N. Delhaye-Bouchaud, S. Nicolaidis, K. Rayevsky, M.V. Ugrumov**
Dopamine turnover in the mediobasal hypothalamus in rat fetuses // *Neuroscience*, 1999, V. 89, Iss. 1. Pp. 235–241.
65. **M.V. Ugrumov**
Developing brain as an endocrine organ: a paradoxical reality // *Neurochem. Res.*, 2010. V. 35, Iss. 6. Pp. 837–850.
66. **M.V. Ugrumov, A.P. Popov, S.V. Vladimirov, S. Kasmambetova, A.P. Novodjilova, G. Tramu**
Development of the suprachiasmatic nucleus in rats during ontogenesis: serotonin-immunopositive fibers // *Neuroscience*, 1994, V. 58, Iss. 1. Pp. 161–165.
67. **A. Trembleau, M. Ugrumov, D. Roche, A. Calas**
Vasopressin and oxytocin gene expressions in intact rats and under the catecholamine deficiency during ontogenesis // *Brain Res. Bull.*, 1995. Vol. 37. Pp. 437–448.
68. **T. Pronina, M. Ugrumov, A. Calas, I. Seif, G. Tramu**
Influence of monoamine of differentiating gonadotropin-releasing hormone neurones in foetal mice // *J. Neuroendocrinology*, 2003. V. 15, Iss. 6. Pp. 1–8.
69. **T. Pronina, M. Ugrumov, E. Adamskaya, T. Kuznetsova, I. Shishkina, V. Babichev, A. Calas, G. Tramu, P. Mailly, I. Makarenko**
Influence of serotonin on the development and migration of Gonadotropin-Releasing Hormone neurones in rat fetuses // *J. Neuroendocrinology*, 2003. V. 15, Iss. 6. Pp. 549–558.
70. **M.B. Угрюмов**
Мозг в роли эндокринной железы во взрослом и развивающемся организме // *Рос. физиол. журн. им И.М. Сеченова*, 2004. Т. 90, №5. С. 625–637.
71. **M.V. Ugrumov, A.Y. Sapronova, V.I. Melnikova, E.V. Proshlyakova, E.I. Adamskaya, A.V. Lavrentieva, D.I. Nasirova, V.N. Babichev**
Brain is an important source of GnRH in general circulation of the rat during prenatal and early postnatal ontogenesis // *Comp. Biochem. Physiol. Part A*. 2005. V. 141, Iss. 3. Pp. 271–279.
72. **T. Whichman, M.R. Delong**
Basal ganglia in movement and movement disorders // *Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders* / Eds K. Kultas-Ilinsky, I.A. Ilinsky. New York: Kluwer Academic Plenum Publishers, 2001. Pp. 11–25.
73. **E.A. Dubois, M.A. Zandbergen, J. Peut, H.J.T. Goos**
Evolutionary development of three gonadotropin-releasing hormone (GnRH) systems in vertebrates // *Brain Res. Bull.*, 2002. V. 57. Pp. 413–418.
74. **C. Kordon, S.V. Drouva, G. Martinez de la Escalera, R.I. Weiner**
Role of classic and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of luteinizing hormone and prolactin // *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed. V. 1 / Eds E. Knobil, J.D. Neill. New York: Raven Press; 1994. Pp. 1621–1681.
75. **M.V. Ugrumov, J.Y. Saifetyarova, A.V. Lavrentieva, A.Y. Sapronova**
Developing brain as an endocrine organ: secretion of dopamine // *Mol. Cell Endocrinol.*, 2012. V. 348, Iss. 1. Pp. 78–86.
76. **W.H. Frishman, P. Grewall**
Serotonin and the heart // *Ann. Med.*, 2000. V. 32. Pp. 195–209.
77. **Yu. Zubova, D. Nasyrova, A. Sapronova, M. Ugrumov**
Brain as an endocrine source of circulating 5-hydroxytryptamine in ontogenesis in rats // *Molecular and cellular endocrinology*, 2014. V. 393. Pp. 92–98.

78. **M.C. Botte, A.M. Chamagne, M.C. Carre, R. Counis**
Fetal expression of GnRH and GnRH receptor genes in rat testis and ovary // *J. Endocrinology*, 1998. V. 159. Pp. 179–189.
79. **R. Habert, I. Devif, M.N. Gangnerau, L. Lecerf**
Ontogenesis of the in vitro response of rat testis to gonadotropin-releasing hormone // *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1991. V. 82, Iss. 2–3. Pp. 199–206.
80. **R.A. Felder, C.C. Felder, G.M. Eisner, P.A. Jose**
The dopamine receptor in adult and maturing kidney // *Am. J. Physiol.*, 1989. V. 257. Pp. 315–327.
81. **R.M. Carey**
Theodore Cooper Lecture: Renal dopamine system: paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure // *Hypertension*, 2001. V. 38, Iss. 3. Pp. 297–302.
82. **N. Etienne, B. Schaerlinger, F. Jaffré, L. Marateaux**
The 5-HT_{2b} receptor: a main cardio-pulmonary target of serotonin // *J. Soc. Biol.*, 2004. V. 198. Pp. 22–29.
83. **J.I. Raeside, D.J. Robinson, Z. Naor**
Effect of gonadotrophin-releasing hormone on testosterone secretion by fetal and neonatal rat testes in vitro // *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1984. V. 37. Pp. 191–196.
84. **V.I. Melnikova, M. Orosco, C. Rouch, A. Calas, S. Nicolaidis, E.V. Proshlyakova., A.Y. Sapronova, M.V. Ugrumov**
Prolactin secretion and its dopamine inhibitory control in rat fetuses // *Eur. J. Endocrinol.*, 1998. V. 139, Iss. 3. Pp. 337–342.
85. **W.N. Strother, A.B. Norman, M.N. Lehman**
D1-dopamine receptor binding and tyrosine hydroxylase-immunoreactivity in the fetal and neonatal hamster suprachiasmatic nucleus // *Dev. Brain Res.*, 1998. V. 106. Pp. 137–144.
86. **M. Beltramo, A. Calas, N. Chernigovskaya, N. Borisova, O. Polenova, J. Thibault, M. Ugrumov**
Postnatal development of the suprachiasmatic nucleus in the rat. Morphofunctional characteristics and time course of tyrosine hydroxylase immunopositive fibers // *Neuroscience*, 1994. V. 63, Iss. 2. Pp. 603–610.
87. **G.J. Boer**
Vasopressin and oxytocin receptors and the developing brain // *Receptors in developing nervous system*. V. 1: Growth factors and hormones. Eds I.S. Zagon, P.J. McLaughlin. London: Chapman & Hill, 1993. Pp. 225–248.
88. **E. Tribollet, M. Goumaz, M. Raggenbass**
Early appearance and transient expression of vasopressin receptors in the brain of rat fetus and infant. An autoradiographical and electrophysiological study // *Dev. Brain. Res.*, 1991. V. 58. Pp. 13–24.

Краткая ретроспектива отечественной физиологии вегетативной нервной периферии

Brief Retrospective Review of the Russian Physiology of the Autonomic Nervous Periphery

А.Д. Ноздрачев

Первые сведения, касающиеся структуры и функции автономной (вегетативной) нервной системы, относятся к временам Галена. Именно он дал название «симпатический» нервному стволу, расположенному вдоль позвоночного столба, описал ход и распределение блуждающего нерва. Более подробное описание симпатических узлов, или ганглиев, и солнечного сплетения было сделано Андреем Везалием, который полагал, что эти образования осуществляют связь внутренних органов с мозгом.

В числе отечественных ученых, воспользовавшихся достижениями физики, химии, техники, приемов и способов для развития нейрофизиологии и ее научной идеологии, оказались Ф.В. Овсянников, А.С. Догель, И.М. Сеченов, И.Ф. Цион, И.П. Павлов и позже Л.А. Орбели, К.М. Быков, В.Н. Черниговский, И.А. Булыгин, Б.И. Лаврентьев, Н.Г. Колосов, В.С. Шевелева, О.Г. Баклаваджан, В.И. Скок и многие другие.

Настоящая статья посвящена рассмотрению именно их профессиональных достижений на разных этапах развития нейроморфологии и нейрофизиологии, а также вкладе каждого из них в мировой уровень этих направлений – адаптационных, интероцептивных, трофических, иммунных и иных функций, механизмов их возникновения, проявления тех или иных присущих им свойств. Что касается достижений современных исследователей автономной нервной системы, они тоже нашли отражение в настоящей статье в той или иной степени.

Анализ деятельности ученых, занимавших кафедру анатомии и физиологии Российской академии наук за первое столетие ее существования, свидетельствует об их преимущественном внимании к описательной и сравнительной анатомии, тогда как физиология в виде самостоятельной дисциплины, и особенно ее экспериментальное направление, были за пределами поля зрения. Между тем именно в этот период на Западе успехи экспериментальной физиологии оказались столь значительными, что привлекли к себе всеобщее внимание. К этому

добавился и большой объем уже имеющихся сведений о функциях различных органов и лежащих в основе этих функций механизмах. В результате значительных успехов физики и химии того времени преобладающим в физиологии стало физико-химическое направление. Физиология, тесно соединенная с физико-химическими познаниями, начинает приобретать строгость их метода, точность языка и справедливость результатов.

Отправной датой начала инструментального гисто-функционального изучения автономной нервной системы в России по справедливости следует назвать статью Ф.В. Овсянникова «О симпатической нервной системе речной миноги с некоторыми замечаниями о гистологическом строении других тканей этого животного» [1]. В ней нашли отражение не только физиологические наблюдения, связанные с работой изолированного сердца животного, но представлено еще и более подробное описание симпатической нервной системы, ее связи с блуждающим нервом. И что особенно ценно – самым тщательным образом рассмотрены нервные клетки интрамуральных (метасимпатических в нынешнем представлении) ганглиев сердца. Таким образом, после Мейсснера (1857) и Ауэрбаха (1864) Филипп Васильевич представил также еще описание нервного аппарата стенки важнейшего полого висцерального органа – сердца. В силу каких-то неясных обстоятельств и причин ключевой для гистологии, нейрофизиологии, кардиологии момент, к сожалению, выпал из поля зрения истории медицины.

Основное открытие в гистофизиологии (в том числе и автономной нервной системы) Овсянников сделал еще в своей диссертации 1854 г. [1]. На спинном мозге рыб он установил, что белое вещество мозга состоит из волокон, которые идут от нервных клеток спинальных ганглиев. Волокна эти достигают структур головного мозга. Не без оснований он полагал, что при передаче возбуждения белое вещество является каналом связи между спинальными ганглиями и головным мозгом. Происходящие

в организме рефлекторные взаимодействия он поставил в связь не только со спинным, но и с головным мозгом. Помимо того, он обнаружил, что нервные клетки вентральных рогов спинного мозга имеют по четыре отростка и каждый из них выполняет определенную функцию.

Более того, он высказал весьма смелое и, как позже оказалось, абсолютно реальное предположение, что отростки одной нервной клетки входят в плотное соприкосновение с отростками другой точно такой же клетки. Овсянников исследовал также микроскопическое строение спинного мозга человека, собак, лошадей, кошек, кроликов, лягушек, орла, курицы, быка, дельфина и других животных. Все эти материалы о конструкции спинного и головного мозга, а также суждения о том, что головной мозг представляет собой материальную основу высших психических функций, позже нашли блестящее подтверждение и развитие.

Величайшей заслугой Овсянникова перед Отечеством является еще и то, что именно он сумел доказать необходимость, настоять и открыть в 1863 г. одновременно в Императорском Санкт-Петербургском университете кафедру физиологии человека и животных, а также Физиологическую лабораторию в Российской академии наук. Последняя благодаря стараниям великого Павлова превратилась во всемирно знаменитый Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ставший реальной основой и стимулом к созданию целой сети академических физиологических институтов страны. В большинстве из них и сейчас по-прежнему изучаются разные стороны функциональной структуры и периферических механизмов вегетативной нервной системы.

Галерею двенадцати Петровских коллегий Санкт-Петербургского университета, как хорошо известно, украшают портреты ученых, вошедших в историю мировой науки и прославивших Императорский Санкт-Петербургский университет. Здесь, среди тех, кто работал, учил или учился – Ломоносова, Менделеева, Мечникова, Павлова, Сеченова, Чебышева и многих других столпов национальной гордости, находится и портрет члена-корреспондента Российской академии наук Александра Станиславовича Догеля (1852–1922), более четверти века заведовавшего кафедрой гистологии [2].

Молодой, широко эрудированный А.С. Догель с большим диапазоном научных знаний и интересов он стал одним из ведущих морфологов страны. Свободное владение тремя западноевропейскими языками существенно облегчало зарубежные публикации и знакомство с работами иностранных коллег. Разумеется, научные достижения и общая эрудиция Догеля не могли остаться незамеченными, и вскоре он был приглашен на заведывание кафедрой столичного императорского университета.

К этому времени благодаря именно петербургской университетской физиологической школе Ф.В. Овсянникову, И.Ф. Циону, И.М. Сеченову, Н.Е. Введенскому, И.П. Павлову и др. окреп принцип «нервизма» и морфологические исследования именно нервной системы наиболее способствовали развитию этого нового направления науки.

На кафедре университета с помощью метиленового синего Догелем были проведены первые исследования структурной организации пара- и превертебральных симпатических, а также спинальных ганглиев, ветвей солнечного сплетения. Несколько позже объектом изучения стали и интрамуральные ганглии мочеточников, сердца, пищеварительного тракта, желчного пузыря. Эти исследования дали начало столь бурно развивающемуся ныне направлению – нейрофизиологии метасимпатических узлов автономной нервной системы, являющихся низшими рефлекторными центрами, создающими базовый уровень иннервации висцеральных органов.

Было установлено, что вступающие в ганглии нервные стволы, разветвляясь, образуют густые сплетения, в которых располагаются многочисленные нервные клетки. На основании различий в структуре их отростков Догелем были выделены нейроны I, II и III типов. Позже в мировой литературе за ними утвердилось имя первооткрывателя, и сейчас весь научный мир специалистов называет их клетками Догеля соответствующих типов. Необходимо отметить, что, строго говоря, вместе с Овсянниковым эти работы Догеля заложили основу систематического изучения морфологии автономной нервной системы. В них впервые дано тонкое строение автономных ганглиев, установлены и детально описаны структурные особенности ганглионарных нервных клеток, в ряде случаев рассмотрены межнейронные отношения, прослежен ход аксонов к иннервируемым тканям, описан характер нервных терминалей.

Рассматривая эти работы петербургского периода, поражаешься прозорливости Александра Станиславовича, сумевшего еще тогда, на рубеже XIX–XX столетий, когда и в помине-то не было и быть не могло микроэлектродной техники, тем более электрофизиологических подходов, абсолютно точно предсказать функциональную специализацию ганглионарных нейронов, наделив сугобо сенсорными функциями клетки II типа, моторными – I типа и, наконец, нейроны III типа – обладающими ассоциативными особенностями. Позже, уже в 90-х гг., эта догелевская классификация нашла убедительнейшее подтверждение в экспериментах с функциональной идентификацией интрамуральных метасимпатических нейронов, внутриклеточной регистрации их нейрональной активности, последующим закачиванием через тот же самый

регистрирующий микроэлектрод специальных красителей, наконец, окончательного микроскопического «узнавания» морфологически маркированной нервной клетки.

Легко представить себе значение догелевских постулатов, если учесть, что по своей структурной и особенно функциональной организации метасимпатические ганглии сейчас уподобляются спинальным, подкорковым и другим ядерным образованиям центральной нервной системы (ЦНС). Они рассматриваются как естественные, натуральные модели этих структур, обладающие всеми их признаками и спецификой. Последнее представляет для нейрофизиологов неограниченные перспективы их изучения на относительно простых моделях, повторяющих все свойства главного объекта исследований.

Для интересов дела, памяти Александра Станиславовича, понимания роли и значения его вклада в развитие науки, мне кажется, здесь уместным будет сказать о том, что совсем недавно были открыты Нобелевские архивы за первую половину XX столетия. И из них мы узнаем, что Догель наряду с Павловым, Мечниковым Бехтеревым представлялся для рассмотрения Нобелевского Комитета в номинации по физиологии или медицине. Это ли не реальное признание профессионалами его заслуг и значимости работ?

Как известно, каждый шаг физиологической науки в развитии своих достижений непременно опирается на структурно-морфологический фундамент, и чем глубже и филигранней становится уровень познаний, тем детальнее необходимо представлять морфологическую структуру изучаемого объекта или явления. В начале для физиологии достаточным было макроанатомических знаний. Затем последовательно возникала потребность в световой, электронной микроскопии (в различных ее вариантах – туннельная, силовая и др.). Сейчас уже в большом спросе мембранно-химические сведения о «живой молекуле», о чем говорил еще в конце позапрошлого столетия великий Павлов. И в этом направлении отечественные нейроморфологи всегда шли в своих исследованиях вместе с нейрофизиологами. Наиболее существенный вклад в изучение тонкой микроскопической структуры вегетативной периферии с многими особенностями ее строения внесла Казанская школа в лице Б.И. Лаврентьева, Н.Г. Колосова и других.

Борис Иннокентьевич Лаврентьев (1914) специализировался по гистологии на кафедре Казанского университета, а вслед за тем – по нейрогистологии в Голландии. Он является создателем школы, которой получен целый ряд фундаментальных сведений о структуре нервной системы. Лаврентьеву принадлежит создание теории, касающейся ганглионарных

образований всех трех отделов автономной нервной системы и сыгравшей исключительную роль в острой международной научной дискуссии по поводу общей теории функциональной структуры нервной системы [3]. В уникальных морфо-функциональных экспериментах он подтвердил существование в парасимпатических, пре- и паравертебральных симпатических, а также интрамуральных (метасимпатических) ганглиях синаптического переключения, провел впервые прижизненное экспериментальное изучение межнейронных синапсов, создал гистологическое направление в изучении периферической части автономной нервной системы, а также грандиозных учений об interoцепции и нервной трофике [3]. Созданная Лаврентьевым школа нейрогистологов включает имена международного уровня: Н.Г. Колосов, Т.С. Иванова, В.Н. Майоров, В.Н. Швалев и многие другие.

В 1932 г. Николай Григорьевич Колосов вместе с коллегами опубликовал девять статей в зарубежных журналах. Работы были посвящены изучению симпатических и спинальных ганглиев рептилий и птиц, иннервации пищеварительного тракта рыб, жвачных и человека. Ему удалось впервые обоснованно доказать чувствительную природу клеток Догеля II типа, представив неоспоримые доказательства существования на дендритах этих клеток характерных рецепторных терминалей [4]. С появлением микроэлектродной техники с вне- и внутриклеточной регистрацией электрических процессов это открытие приобрело исключительную значимость и явилось одной из ступеней развития академиком Черниговским учения об interoцептивной сенсорной системе. Вместе со своими учениками ему также удалось установить субстрат местных рефлекторных дуг, благодаря которым осуществляются собственные и сопряженные реакции. Все это не могло остаться незамеченным. Оно было тотчас подхвачено нейрофизиологами и вошло в научную базу клиницистов.

Открытие Колосова позволяло рассматривать ганглионарные структуры периферической части автономной нервной системы как интеграционный аппарат низшего уровня. Эта точка зрения нашла позже многочисленные подтверждения, особенно на примере элементов, составляющих третью часть автономной нервной системы – метасимпатическую. Местом ее локализации являются интрамуральные ганглии пищеварительной, сердечно-сосудистой, респираторной и других висцеральных систем. В определенной мере благодаря исследованиям Колосова и его школы, а также Черниговского с учениками к числу известных классических сенсорных систем (зрительной, слуховой и т.д.) была добавлена еще и interoцептивная сенсорная

система, открытая и функционально обоснованная Черниговским [5].

В течение полувековой работы в нейроморфологии Колосовым была создана дружная, продуктивно работающая научная школа. Она составляла не менее трех десятков сотрудников: В.Н. Майоров, В.Н. Швалев, В.П. Бабминдра, Т.С. Иванова, А.С. Ионтов, Т.Ф. Кулешова, И.А. Соловьева и многие другие. Сейчас в лаборатории, возглавляемой О.С. Сотниковым, также успешно работают ученики Колосова – В.Г. Лукашин, В.В. Вшивцева, Ю.П. Лагутенко.

Значительным вкладом в нейрофизиологию явились открытия Таисии Самуиловны Ивановой [6]. Первое из них состоит в следующем. Проследив короткие дендриты клеток Догеля II типа до их концевых разветвлений, она установила, что эти дендриты начинаются рецепторами в тканях кишечной стенки. Позже ее наблюдения были многократно повторены и подтверждены другими. В итоге было окончательно опровергнуто ленглиевское представление о вегетативной нервной системе как «сугубо эфферентной». Вторым установленным Ивановой фундаментальным фактом принципиальной значимости явилось открытие на тотальных препаратах, прижизненно окрашенных метиленовым синим, наличия в метасимпатических (интрамуральных) ганглиях специфических рецепторных окончаний в форме компактных кустиков. Следовательно, ею была подтверждена установленная ранее предполагавшаяся физиологами рецепторная функция ганглионарных структур, выполняемая ими в полых висцеральных органах. Это означает, что метасимпатические ганглии и сплетения находятся в постоянной связи со структурами ЦНС и многочисленные регуляторные функции последних осуществляются по принципу обратной связи [6].

В 1957 г. исследования этого направления продолжил Виктор Николаевич Майоров, которым было предпринято прижизненное изучение межнейронных связей и рецепторных окончаний [7]. Это позволило изменить принцип построения элементов вегетатики. Вместо рассмотрения фиксированных структур исследования перешли к изучению динамики, кинетики живых морфологических процессов. Была установлена общая закономерность: аксоплазма живых волокон способна, подобно миоплазме, сокращаться в двух направлениях одновременно. Ее движение можно искусственно блокировать, что важно для клинических проявлений. Показан процесс превращения безмиелиновых автономных волокон в безглиальные путем ретракций отростков глиоцитов и выхода аксонов из глионейрональных комплексов Ремака. Выявлено, что структура рецепторных терминалей дендритов имеет полное сходство в строении и поведении с конусами роста при регенерации. Сенсорные терминали,

перемещаясь во времени, сканируют подлежащую рецепторную поверхность. В культуре ткани выявлен механизм ретрактивной способности нейритов конструировать нервные ганглии и плотные коннективы. Обнаружен процесс превращения коннективных каналов щелевых контактов в синцитиальные поры.

В последние десятилетия анализ функциональной морфологии живых нейронов, кинетики расположенных на них синаптических окончаний, а также динамики чувствительных окончаний осуществляется в Колтушах под руководством О.С. Сотникова. В его монографии [8] содержатся поистине уникальные сведения о прижизненном изучении центральной и периферической частях нервной системы.

В числе научных достижений профессора Вадима Николаевича Швалева [9] следует прежде всего назвать фундаментальные исследования в области онтогенеза иннервации выделительной и сердечно-сосудистой систем. Он впервые установил существование нервных взаимосвязей коркового и мозгового вещества почек человека и животных, выявил детали сплетений на различных частях нефрона и разных отделах мочевыводящих путей, установил источники их иннервации, рассмотрел особенности динамики изменений иннервации почек и сердечно-сосудистой системы при ряде заболеваний.

Изучая возрастные изменения нервного аппарата сердца и почек, Швалев сформулировал дополнительные признаки начала плодотворного периода развития человека и млекопитающих, а также ввел понятие о времени возникновения медиаторного этапа онтогенеза. Существенное значение имеет открытие Швалевым совместно с физиологами феномена ранней инволюции у человека адренергических нервных структур сердца и других висцеральных органов, начало которой приходится в среднем возрасте (35–40 лет). Швалев изучал также циклические превращения оксида азота в организме человека и генез атеросклероза [9].

Замечательные работы Алексея Георгиевича Кнорре [10] в равной степени возникли как результат его экспериментальных исследований и удачно найденной формы их изложения. В них тщательно рассмотрено развитие сенсорного, вставочного и эффекторного звеньев автономной нервной системы. Детально проанализированы этапы развития ее надсегментарных образований, ядерных структур, преганглионарных симпатических волокон с пре- и паравертебральными симпатическими ганглиями. Много внимания уделено системе парасимпатического блуждающего нерва с его узлами и сплетениями, а также метасимпатической нервной системе в желудочно-кишечной части с ее узлами и сплетениями.

Наряду с этим прослежен кранио-каудальный градиент закладки и дифференцировки метасимпатического комплекса всей пищеварительной трубки. Изучено медиаторное обеспечение звеньев дуги автономного рефлекса на всех уровнях межнейронной, а также нейроэффektorной передачи. Использование гистохимических способов позволило убедительно показать, что в узлах пограничного ствола на ранних стадиях эмбриогенеза наряду с адренергическими возникают и холинергические нервные клетки, в метасимпатических ганглиях кишечной трубки до рождения к холинергическим присоединяются адренергические клетки.

Результаты его обширных экспериментальных разработок вопроса послужили основанием считать, что источником формирования всех структур автономной нервной системы в эмбриогенезе позвоночных и человека является *нервный гребень*. Тем самым с новых более современных позиций была убедительно продемонстрирована несостоятельность существовавшей теории мезодермального происхождения всей периферической части автономной нервной системы. Эта работа и ее теоретическое осмысление дало четкое, экспериментально обоснованное представление закономерности эволюции автономной нервной системы в восходящем ряду позвоночных животных и человека.

Успешные исследования были, в свою очередь, направлены еще и на практическое рассмотрение изменения кишечной стенки при тогда широко распространенной в мире детской болезни Гиршпрунга. Дальнейшее развитие ситуации успешно решали хирурги. В результате болезнь Гиршпрунга ныне уже не существует.

Происхождение клеток автономной нервной системы подробно изучалось в экспериментальных морфофункциональных исследованиях Давида Моисеевича Голуба и его школы. При этом основное внимание в их работах было обращено на развитие волоконного состава преимущественно сенсорного звена всех трех частей – симпатической, парасимпатической и метасимпатической [11]. Многочисленные источники происхождения чувствительной иннервации были оценены Голубом в качестве основных, составляющих главную массу, и дополнительных. В иннервации каждого из висцеральных органов непременно участвуют волокна нервных клеток, разными путями достигающих зоны иннервации. Благодаря разным источникам происхождения волокон в «зоне иннервации» возникают своеобразные густые перекрытия. В их возникновении принимают участие также еще и волокна местного интрамурального происхождения, обеспечивая не только гибкую и надежную регуляцию, но и осуществление собственных и сопряженных рефлексов. Еще одним весьма существенным моментом

является открытие того, что симпатические стволы формируются передними и задними корешками спинного мозга.

Не малый интерес и значение представляют результаты эмбриологических исследований, в результате которых было установлено, что в самом начале развития нервных стволов появляются прежде всего волокна, во-первых, уходящие на исключительно дальние расстояния, во-вторых, на противоположную сторону тела, в-третьих, образующие поперечные связи между парными висцеральными органами [11]. В целом, такое однотипное развитие афферентной вегетативной нервной периферии обеспечивает множественность и многосегментарность происхождения чувствительной иннервации внутренних органов позвоночных животных.

Весьма удивительным и важным следует считать существование многоядерности клеток автономной нервной системы. Разносторонне исследовав суть этого удивительного явления, Владимир Николаевич Ярыгин [12] считает, что оно должно рассматриваться как приспособительная особенность нейронов. Такие клетки функционируют более интенсивно, на что указывает повышенное содержание в них РНК, ДНК и общего белка по сравнению с одноядерными клетками. Как экспериментально показано, удаление одного из краниальных шейных симпатических ганглиев у кроликов ведет к возрастанию числа двуядерных клеток в аналогичном интактном узле другой стороны. В этом случае ядра характеризуются более высокой ploидностью. И еще интересный момент. Больше половины ядер в двуядерных нейронах содержит количество ДНК, соответствующее тетраплоидному набору хромосом [12].

Что же происходило в эти годы и каков итоговый результат изучения эволюции функций вегетативных ганглиев в онтогенезе? Исчерпывающий ответ на этот вопрос дают эксперименты Вероники Сергеевны Шевелевой [13]. Оказывается, в процессе развития организма симпатические ганглии проходят, по крайней мере, две фазы становления функций. На ранних этапах их нервные клетки обладают независимой автоматической активностью. Самостоятельно, вне зависимости от центральной нервной системы, они способны поддерживать тоническую деятельность, обеспечивающую регуляцию тканевой трофики. Что же касается взрослых животных, у них активность ганглионарных нейронов обусловлена исключительно влиянием импульсов, поступающих по преганглионарным волокнам из симпатического центра спинного мозга, а также высших структур центральной нервной системы. Определенные изменения происходят и в волоконном составе клеток.

На ранних этапах развития организма все преганглионарные волокна являются безмякотными

и лишь постепенно становятся миелинизированными разных калибров. С возрастом меняется также их химическая характеристика. Вначале они адренергические, однако по мере миелинизации преобразуются преимущественно в холинергическую сторону.

Неизменна в постнатальном онтогенезе характеристика пре- и постганглионарных волокон. Она прежде всего выражается в повышении скоростей проведения возбуждения, величины мембранного потенциала ганглионарных клеток, лабильности, функциональной подвижности. В конечном итоге все сводится к возрастанию импульсной активности [13].

В научном наследии Ивана Петровича Павлова отчетливо просматривается три направления – физиология кровообращения, пищеварения, высшей нервной деятельности. Вопросы физиологии кровообращения освещаются в 19 его работах. Начались они еще в студенческие годы в университете, далее продолжились в Медико-хирургической академии на кафедрах Устимовича и Боткина, а затем также в Лейпцигском институте физиологии у Людвига. Фундаментальная идея саморегуляции кровообращения, осуществляемая автономной нервной системой, получила дальнейшее развитие и превратилась в большую теорию саморегуляции функций практически всех органов и систем [14].

Экспериментальное обоснование существования симпатических нервных волокон, усиливающих и ослабляющих сердечную деятельность, позволило Павлову создать специальную теорию, касающуюся регуляторной природы прессорных и депрессорных процессов в системе кровообращения. Иван Петрович показал даже существование целого комплекса вегетативных нервов, регулирующих ее деятельность этой системы АДН – замедляющего, ускоряющего, ослабляющего, усиливающего. Установил также трофический характер влияний, а позже обосновал представление о существовании еще и специальной чувствительной системы. В дальнейшем оно получило развитие Черниговского, превратившись в грандиозное учение об интроцепции [5].

Павлов практически заново создал полноценный метод хронического эксперимента и осуществил серию операций на собаках – наложение оригинальных фистул и др. К этому моменту в практику физиологического эксперимента в 1878 г. Гейденгайном был введен метод «маленького желудочка». Метод этот страдал одним весьма существенным недостатком, суть которого состояла в полной денервации малого желудочка, создаваемого в процессе операции. В 1890 г. Павлов принципиально усовершенствовал этот метод, выкраивая лоскут в фундальной части органа так, что между разрезом и остальной частью желудка оставался мостик

серозно-мышечного слоя, в толще которого проходят ветви блуждающего нерва, симпатические волокна и сосуды. Выполненная операция сохраняла и питание, и иннервацию создаваемого желудочка, делая его полностью идентичным большому основному желудку, сохраняя и повторяя все без исключения его функциональные отправления, вместе с тем не допуская в свою полость попадания пищи. За эти и иные достижения, касающиеся нервных механизмов физиологии пищеварения в 1904 г. Павлов был первым удостоен Нобелевской премии по физиологии в номинации «физиология или медицина». Это была и первая Нобелевская премия России [14].

Вскоре по рекомендации Павлова после защиты диссертации (1909) Леон Абгарович Орбели был направлен в заграничную командировку (1909–1911), во время которой работал в Кембридже у знаменитого Джона Ньюпорта Ленгли в лаборатории физиологии автономной нервной системы. Задачей, которую определил ему Ленгли, явилось выяснение вопроса, на каком уровне из спинного мозга выходят нервные волокна, следующие к определенному органу [15]. Полученные результаты в виде трех статей в том же году были опубликованы Ленгли и Орбели в труде [15]. Совместная работа с Ленгли во многом определила дальнейшее научное творчество Орбели. Принимая деятельное участие в выяснении плана строения автономной нервной системы, он не мог не задуматься над ее функциональной ролью. В понимании этой роли Орбели пошел гораздо дальше своего учителя. Однако это оказалось ему по силам лишь благодаря тому, что, работая рука об руку с Ленгли, он детально ознакомился со строением автономной нервной системы и приобрел навыки для ее экспериментального изучения [15].

По возвращении из-за границы научные интересы Орбели сосредоточиваются главным образом на изучении функции симпатической нервной системы, что активно поддерживалось Павловым, считавшим проблему трофической иннервации исключительно важной и актуальной. В этом отношении важным этапом развития орбелевских взглядов и достижений в физиологии явились исследования Александра Георгиевича Гинецинского [16].

Со студенческих лет под руководством Орбели он занимался исследовательской деятельностью. Его основные научные достижения связаны с вопросами физиологии автономной нервной системы и эволюционной физиологии. Уже в эти годы Гинецинский установил, что в утомленной скелетной мышце восстанавливается работоспособность, если одновременно с двигательным нервом раздражать идущую к ней симпатическую нервную веточку. Когда были закончены первые опыты, Павлов,

придавая исключительное значение их результатам, посетил лабораторию Орбели, чтобы самому наблюдать полученный на мышце симпатический эффект. Открытие этого феномена (Орбели–Гинецинского) послужило началом для развития учения об адапционно-трофической функции вегетативной нервной системы.

Он изучал также основные механизмы водно-солевого обмена, установил закономерности эволюции нервно-мышечного аппарата, исследовал роль ацетилхолина в передаче возбуждения в нервно-мышечном синапсе и представил исчерпывающую физиологическую характеристику холинорецептивной субстанции скелетных мышц в филогенетическом аспектах [16].

За долгие годы научной деятельности еще один ученик Павлова и Орбели, биохимик Евгений Михайлович Крепс, получил выдающиеся результаты в области адапционно-трофической функции симпатической нервной системы, доказав ее роль в осуществлении обменных процессов в мышечной ткани, трофический эффект ее влияния на мышечную ткань, роль в дыхательной функции крови, эволюции энергетических процессов липидов мозга [17].

В исследованиях Орбели было уже отчетливо показано, что симпатическая нервная система оказывает возбуждающее или тормозное действие на деятельность скелетной мускулатуры, спинного мозга, стволую и межзачаточную части головного мозга. Между тем ее влияние на корковые процессы было совершенно не исследовано. Этот фундаментальный вопрос – выяснение адапционно-трофической роли симпатической нервной системы – Эзрас Асратович Асратян подробно рассмотрел, работая в Институте физиологии АН СССР [18]. Одним из первых он доказал, что при десимпатизации определенных отделов ЦНС возникают длительные нарушения высшей нервной деятельности животных. Экстирпация же коры большого мозга влечет за собой глубокие и стойкие изменения в многообразных вегетативных и соматических рефлекторных реакциях и функциях высокоразвитого организма. Часть исследований послевоенных лет еще одного ученика Орбели – Арташеса Ивановича Карамяна была также посвящена развитию адапционно-трофической регуляции высших отделов ЦНС [19].

Развитие науки в первые послевоенные годы не позволял вторгнуться в это одно из важнейших направлений нейрофизиологии и, соответственно, профессионально рассмотреть тонкие интимные механизмы адапционно-трофических эффектов. И лишь в 50-х – начале 60-х гг. минувшего столетия благодаря появлению новых приемов, будущему академику, Владимиру Александровичу Говырину [20] удалось раскрыть суть морфофунк-

циональных взаимодействий, посредством которых возникает и осуществляется это явление.

Занимаясь механизмами регуляции деятельности кровеносного русла, он установил роль симпатической иннервации в поддержании структурно-химической организации сердечной, а также скелетной мускулатуры, выявить и детально расшифровать механизм феномена Орбели–Гинецинского. Он обнаружил существование общих закономерностей формирования адренергических систем у позвоночных животных. Оказалось, что в сердечной мышце происходит их постепенное усложнение у животных, стоящих на разных ступенях эволюционного развития. Кроме того, в процессе эволюции по мере усложнения гемодинамики происходит совершенствование адренергического аппарата сосудов как подвижной системы, способной автоматически менять свои свойства в зависимости от функционального состояния сосудистого русла. Им, в частности, было показано, что в филогенетическом ряду происходит совершенствование передаточного адренергического аппарата. У круглоротых, сердце которых еще не имеет признанной симпатической иннервации, например, существуют лишь диффузно разбросанные среди мышечных волокон отростчатые хромаффинные клетки. Они, скорее всего, выполняют функции обычной железистой хромаффинной ткани. У костистых рыб большая часть мышечной ткани сердечных желудочков вообще лишена адренергического аппарата.

Что же касается сердца высших позвоночных животных, имеющих совершенную симпатическую иннервацию, существующий адренергический аппарат выглядит в виде своеобразной трехмерной сети, пронизывающей всю массу сердечной мышцы. Он образован концевыми терминалями постганглионарных структур симпатических нейронов. Именно в ячейках этой сети и располагаются мышечные элементы. Стало быть, такой тип иннервации сердечной мышечной ткани, когда абсолютное большинство миоцитов контактирует практически напрямую с симпатическими терминалями и освобождаемыми теми же терминалями химическими передатчиками, имеет все основания считать способом межтканевого взаимодействия прямой симпатической иннервацией. Как считал Говырин, преимущество прямой симпатической иннервации миокарда заключается в том, что она обеспечивает выраженный ответ на симпатический импульс благодаря тому, что в зоне мышечных клеток быстро достигается эффективная концентрация катехоламинов [21].

Помимо скелетной мышцы, прямой симпатической иннервации основная масса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта млекопитающих, птиц и пресмыкающихся не имеет. Адренергическая

иннервация у них осуществляется посредством периваскулярных симпатических сплетений. Весьма своеобразна и конструкция адренергической иннервации гладкомышечных структур стенок самих кровеносных сосудов. Сосудистые сплетения у них располагаются преимущественно в адвентициальном слое и совершенно не обнаруживаются в гладкомышечном. Различия в характере адренергической иннервации сердечной и скелетной мышц сопровождаются также значительной разницей в уровне содержания катехоламинов, который в миокарде по сравнению со скелетной мышцей почти на порядок выше [21].

Это фундаментальное открытие находит реальное продолжение в целом ряде прикладных и особенно клинических направлений. Установленные механизмы адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы широко используются, в том числе для понимания и трактовки адаптационно-трофических свойств феномена Орбели-Гинецинского.

В 1933 г. впервые в мире было экспериментально доказано участие химического посредника в передаче возбуждения в межнейронных синапсах ганглиозных клеток краниального шейного симпатического ганглия. Результаты этих исследований Алексея Васильевича Кибякова тотчас получили широкую известность и признание [20]. В этой работе он приходит к следующим выводам: в симпатической системе переход возбуждения с одного нейрона на другой совершается при участии химических агентов; участие химического фактора обязательно при переходе возбуждения с одной клетки на другую и в других частях нервной системы; функциональные свойства синапса центральной нервной системы находят объяснение при представлении о гуморальной передаче возбуждения.

В 1935 г. на XV Международном физиологическом конгрессе в Ленинграде Кибяков выступил с докладом о своих находках. Значение его открытия были отмечены в программном выступлении великого американского физиолога Уолтера Кеннона, который еще до конгресса посетил Казань, чтобы специально ознакомиться с экспериментами молодого ученого.

Развивая медиаторное направление, Кибяков [20] выдвинул и экспериментально обосновал еще и положение об аксональном транспорте передатчика. Ему, в частности, удалось доказать, что у некоторых беспозвоночных синтез медиатора осуществляется лишь в теле клетки, в то время как у позвоночных животных этот процесс происходит в аксональных терминалях. Он также показал, что в деятельности гладких мышц медиатор выделяется из аксональных терминалей независимо от интенсивности и характера импульсного потока [20].

Основные научные исследования Константина Михайловича Быкова и его учеников посвящены изучению взаимоотношений коры головного мозга и внутренних органов. В них показана возможность изменения их деятельности условно-рефлекторным путем. Итогом работы стало издание, завершено в дни блокады Ленинграда и опубликованное в 1942 г. в Кирове, затем во многих странах мира [22].

В основе кортико-висцеральной теории Быкова лежат три принципиальных положения: во-первых, кортикализация всех висцеральных функций и процессов, протекающих в организме; во-вторых, функциональное подчинение вегетативной нервной системы и эндокринных желез коре головного мозга, интероцептивная связь внутренних органов с корой головного мозга по принципу условного рефлекса; в-третьих, участие афферентной сигнализации в формировании высшей нервной деятельности и корковой интеграции всех функций в организме при действии внешних и внутренних факторов.

Быкову принадлежит также разработка теории неврогенного генеза нарушений деятельности внутренних органов. На этой основе были выдвинуты идеи о кортико-висцеральном патогенезе целого ряда заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, инсульт. Помимо того, обосновано существование секреторных полей желудка, согласно которому железам малой кривизны отводится роль «водителя ритма» в механизме желудочной секреции. Разработана кортико-висцеральная теория происхождения и развития язвенной болезни [22].

В 1937 г. в Отделе общей физиологии Ленинградского филиала Всесоюзного института экспериментальной медицины получает возможность работать будущий академик Владимир Николаевич Черниговский [5]. Именно тогда им были открыты и подробно изучены рефлекторные реакции, возникающие в результате сигнализации рецепторов внутренних органов. Параллельно он разработал и довел до совершенства полностью исключаящий гуморальный компонент метод перфузии висцеральных органов, сохраняющих с организмом лишь нервные связи. Его важнейшее открытие конца 30-х гг. – обнаружение в органах брюшной полости огромного числа высокочувствительных хеморецепторов, а в их сосудах еще и столь же многочисленных тонко воспринимающих изменения среды и давления механорецепторов.

В начальном периоде изучения интероцепции, когда еще только закладывались основные представления о ее общей конструкции, Черниговский выделил и экспериментально обосновал существование двух типов интероцептивных рефлексов – собственных, или системных, и сопряженных, или межсистемных. Первые регистрируются при пороговом

раздражении интероцепторов безотносительно вида рецепции (механо-, хемо-). В этом случае прежде всего возникают реакции самих органов либо системы, к которой относятся органы (сердечной, сосудистой и т.д.). Дальнейшее возрастание силы раздражения тех же рецепторов или рецептивных зон, помимо названных собственных рефлекторных реакций, неизменно ведет уже к ответу других систем – висцеральных, соматической мышечной или сенсорных. Проследивая пути распространения возбуждения и на периферии, и в ЦНС, удалось обосновать механизмы висцеро-висцеральных, висцеро-соматических и висцеро-сенсорных рефлексов [5].

До работ Черниговского наличие интероцепторов, особенно хеморецепторов, во всех органах и тканях организма, а также существование рефлекторных влияний на эти и другие органы и системы, как, впрочем, и лежащие в их основе механизмы, оставались неизвестными. Он объединил результаты отдельных разрозненных, а порой и противоречивых исследований в единую систему, создал представление о внутренней чувствительности, ее механизмах и роли в поведении организма, поддержании постоянства его состава. Таким образом, Черниговский доказал, что сигналы, возникающие при стимуляции интероцепторов, рефлекторно вызывают изменения деятельности не только органа, в котором они локализируются, но и сопровождаются рефлекторными ответами других систем, провоцируют отчетливые электрические реакции различных отделов мозга [5].

Характерно, что Черниговский обратил внимание и на возможность изменения интероцептивных безусловных рефлексов при воздействиях на кору больших полушарий, мозжечок, изменениях объема крови, наркозе, охлаждении и т.д. Ему удалось охватить всю интероцептивную систему – от периферических рецепторных структур до коры головного мозга. Кроме того, используя выдвинутое Быковым представление о «пусковых» и «корректирующих» влияниях коры головного мозга на внутренние органы, распространить эти влияния и на интероцептивные процессы. Тем самым Владимир Николаевич охватил все функциональные системы организма [5].

В эти же годы им были подведены итоги многолетней плодотворной работы. В свет вышел капитальный труд «Интероцепторы», вскоре переведенный на английский язык и изданный в США, затем последовало и написание монографии «Нейрофизиологический анализ кортико-висцеральной рефлекторной дуги» [5].

С кончиной Быкова (1959) руководство направлением кортико-висцеральных отношений перешло к Черниговскому. Переход был отмечен блестящим достижением, в котором освещалась

морфологическая структура и особенности функциональной организации интероцептивной сенсорной системы. Используя методику вызванных потенциалов в коре при раздражении внутренних органов, он смог установить широкое перекрытие в коре проекций висцеральных и соматических систем [5]. Учение об интероцепции наиболее отчетливо продемонстрировало роль автономных и соматических рефлексов в понимании единства и целостности организма. И надо сказать, что в этом понимании первым отведена более важная роль, нежели вторым (не считая, конечно, мыслительных процессов). Судьбу интероцептивных разработок Владимира Николаевича можно считать счастливой: они были признаны при его жизни в той мере, в какой были доступны пониманию современников.

В послевоенный период в Институте физиологии АН БССР под руководством Ивана Андреевича Булыгина было широко развернуто изучение цепных и кольцевых нейрогуморальных механизмов висцеральных рефлекторных реакций [23]. В результате было показано, что важнейшим элементом таких сложных рефлекторных актов являются кольцевые связи внутренних органов, сосудов и вегетативных ганглиев с центральной нервной системой. Установлено несколько типов – многозвеньевых, многоэтажных и других – цепных реакций. Тем самым было обосновано положение, что реакции внутренних органов и сосудов на те или иные воздействия являются не простыми, трехчленными рефлексам, а сложными, реакциями, в которых последовательно связан ряд трехчленных рефлекторных дуг.

Помимо того, был проведен подробный электрофизиологический анализ механизмов висцеральных афферентных систем. Эти исследования не только подтвердили вывод о множественности и много-сегментарности афферентных путей внутренних органов, установленный физиологически, с учетом интероцептивных сдвигов артериального давления, дыхания и появления слюноотделительных реакций, а также данных о наличии в вегетативных нервах афферентных волокон разных типов – А, В, С.

Оказалось (как установлено В.В. Солтановым), что в блуждающем нерве, например, преобладают С-афференты, реже встречаются В-волокна. В симпатических нервах показано наличие всех трех групп волокон, а в тазовом нерве – только А и В. Обнаружено также неравномерное распределение различных волокон в постганглионарных нервах, а их окончаний – в разных слоях стенки полых висцеральных органов брюшной и тазовой полостей, то есть в структурной территории метасимпатической нервной системы [23].

Между тем наиболее важным выводом этих исследований является доказательство более раннего предположения о наличии в вегетативных нервах

еще и волокон цереброспинального происхождения, а также длительное время отрицавшихся собственных симпатических афферентов. Электрофизиологически в сочетании с методом дегенерации удалось показать, что этот путь представлен С-афферентами. Они являются отростками нейронов интрамуральных метасимпатических и особенно превертебральных вегетативных ганглиев [23].

Особенностью большой экспериментальной работы Ларисы Вивиановны Итиной [24] явилось исследование роли рецепторной функции тонкой кишки в процессе пищеварения. Она привлекла внимание рядом новых существенных фактов, свидетельствующих, например, о том, что регистрируемое при химическом раздражении рецепторного аппарата тонкой кишки рефлекторное торможение моторно-секреторной функции сопровождается снижением частоты импульсного потока в вагусных желудочных ветвях и возрастанием частоты разрядов в симпатических чревных волокнах того же органа. В зависимости от химизма стимулирующих начал, а также разрушения посредством перерезки волокон интрамурального метасимпатического сплетения пути передачи возбуждения способны не только просто меняться, а менять и функции самого рецепторного аппарата [24].

Результаты этих наблюдений имеют прямое отношение к пониманию механизмов нервной регуляции полостной и мембранной (пристеночной) фаз пищеварения. Они во многом помогли ответить на вопросы, как именно осуществляется рецепция пищевых раздражений слизистой оболочки, существует ли специализация в их восприятии, чьими, какого происхождения терминалями чувствительных нейронов осуществляется восприятие стимула – клетками Догеля II типа метасимпатического происхождения, локализующихся в интрамуральных сплетениях, или центральной принадлежности, а может быть, теми и другими одновременно. Наконец, как связана рецепция с мембранным пищеварением и его транспортной функцией. Большое внимание было в исследовании обращено на изменения рецепторной особенностей кишки, возникающих при ваготомии, а также перерезки кишечной стенки и сопровождающих при такого рода вмешательствах нарушениях местного метасимпатического управления моторной, секреторной и иными многочисленными функциями этой третьей части автономной нервной системы. Вопрос этот представляет исключительный интерес для клиники.

В 1960 г. в Институте физиологии им. И.П. Павлова АН СССР изучение механизмов взаимодействия кортикостероидных гормонов и симпатической нервной системы начал Александр Данилович Ноздрачев [25]. Использованные в экспериментальной электрофизиологической работе условия

потребовали разработки специального метода регистрации электрической активности периферических нервных волокон бодрствующих животных в хроническом эксперименте. Справившись с этой задачей, он приступил к дифференцированному выделению из общего потока разрядов нервных стволов сенсорных и моторных компонентов. Именно такой подход определил понимание нервных механизмов управления деятельности висцеральных систем. Посредством разработанного и экспериментально обоснованного локального обратимого прерывания проводимости нервных волокон в хронических условиях опыта у бодрствующих животных в хронических экспериментах ему удалось решить и этот исключительно трудный вопрос.

Метод хронически вживленных погружных платиновых электродов в периферические вегетативные и соматические нервные проводники в совокупности с локальным обратимым прерыванием проводимости вскоре стал использоваться для изучения поведения висцеральных систем организма в разных условиях жизни и эксперимента [25, 26].

Общий итог этого направления исследований состоит прежде всего в том, что была детально рассмотрена динамика изучавшихся нервных процессов при адренокортикальной гипо- и гиперфункции, что в свою очередь впервые позволило определенно говорить о зависимости адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы от состояния коркового слоя надпочечников и привело к пониманию механизмов этого исключительно важного защитного изобретения природы. Помимо того, Ноздрачеву удалось впервые установить электрические константы, характеризующие основные потоки в проводниках периферических вегетативных нервов, связать их с поведением эффекторных органов, таких как желудок, почка, тонкая кишка и др. при выполнении в условиях бодрствования положенных им функций.

В 70-х гг. Ноздрачевым был разработан специальный метод, в результате которого удалось подтвердить, что в интактной стенке полых висцеральных органов реально существуют полученные и опубликованные им одним из первых ранее на изолированных препаратах все основные типы активности нейронов. Это – спонтанно активные и молчащие (с одиночным и взрывным, с выступающим рисунком генерации, характеризующим взаимоотношения «ведущий–ведомый», клетки с механорецепторными свойствами и пр.). Результаты экспериментов позволили создать гипотетическую схему функциональной организации миентерального сплетения, которая является в известной мере модификацией предложенной ранее схемы.

Систематическое проведение вне- и внутриклеточных микроэлектродных исследований интра-

муральных ганглиев позволило ему по-новому сформулировать представление о роли этих узлов, экспериментально обосновать и ввести в литературу новое понятие о *метасимпатической нервной системе (МНС) как третьей части автономной нервной системы*, наряду с уже существующей симпатической и парасимпатической. Территориально МНС локализуется в нервных ганглиях в основном стенок полых внутренних органов, наделенных собственным моторным ритмом, – сердца, желудка, кишки, трахеи, моче- и желчевыводящих путей, матке и т.д. [25, 26]. МНС является относительно независимой и интегративной. Ее организационной единицей служит функциональный модуль, в сфере управления которого находятся все стороны деятельности органа, включая регуляцию моторного, секреторного, иммунного и других (практически всех) характерных для органа процессов. Строго говоря, функциональный модуль МНС является фундаментальным самостоятельным механизмом нервного управления поведением полых висцеральных органов и систем.

Неудивительно, что в ганглиях стенки только лишь вместе взятых желудка и кишки, где разворачиваются основные процессы пищеварения и всасывания, находится на целый порядок больше нейронов (10^8), нежели в целом спинном мозге от большого затылочного отверстия до крестца (10^7). И это не считая сердца с его шестью воробьевскими ганглионарными полями, мочевого пузыря, матки с их огромными интрамуральными сплетениями и других органов.

Более того, электронномикроскопическое изучение показало, что внутренняя структура интрамуральных метасимпатических ганглиев, особенно энтеральной части, один к одному повторяет структурную организацию ядерных образований корково-подкорковых структур ЦНС. С одной лишь разницей, но разницей существеннейшей: метасимпатические интрамуральные узлы располагаются непосредственно у исполнительного эффектора – между мышечными или мышечно-слизистыми слоями висцерального органа. Исследовать их в изолированных функциональных комплексах вместе с иннервируемыми ими областями эффектора, то есть стенкой органа, несравненно проще, легче, точнее, надежнее, нежели ядерные образования ЦНС [25, 26].

Проблемы организации экстрамуральных симпатических ганглиев также постоянно привлекают внимание исследователей. Ноздрачев впервые представил полную исчерпывающую картину проводящих путей низшего рефлекторного центра – каудального брыжеечного ганглия всех позвоночных лабораторных животных, экспериментально установив пути, источники и характер симпатической

сети висцеральной сферы. Это явилось основой для экспериментальных разработок и базой необходимых сведений для решения ряда клинических вопросов.

Задачей еще одной части комплекса исследований того же направления было изучение с помощью электрофизиологических, иммуногистохимических и иных методов функциональной структуры, проводящих путей, центральных проекций звездчатого ганглия. В этой связи симпатический узел, имеющий важнейшее значение в регуляции сердца и легких, стоит в первом ряду образований, которые требуют особого дополнительного изучения.

Эти экспериментальные данные послужили основанием к заключению, что звездчатый узел является не просто релейным центром в передаче эфферентной информации, идущей к внутренним органам, но важнейшим интегративным центром. В ганглии замыкаются рефлекторные дуги местных висцеро-висцеральных рефлексов, посредством которых узел принимает участие в регуляции деятельности внутренних органов. Именно благодаря такому механизму и достигается осуществление собственных и сопряженных ответных реакций.

Вместе с учениками (В.А. Багаев, С.С. Пантелеев, О.А. Любашина и др.) разработано представление о функциональной структуре ваго-вагальной рефлекторной дуги [27]. Рассмотрены и структурно-функциональные механизмы, обеспечивающие участие миндалевидного комплекса мозга в центральной регуляции функции внутренних органов.

Использование электрофизиологических, иммуногистохимических и иммуноферментных методов позволило сформулировать новые представления о механизмах участия интероцепторов в модуляции реакций организма на внедрение в него веществ антигенной природы. Установлено, что эти механизмы могут запускаться не только в результате воздействия на сенсорные терминалы афферентных волокон. В сфере их влияний находятся иммунокомпетентные и эпителиальные клетки, а также интероцептивные структуры функциональных модулей метасимпатической нервной системы, принимающие непосредственное участие в местной регуляции иммунных реакций [27].

В последние годы на основании анализа современных экспериментальных материалов и представлений, а также в значительной части результатов собственных исследований Ноздрачевым вместе с Маслюковым детально рассмотрены проблемы специфичности возрастного развития автономных ганглиев, их нервных клеток, волокон, периферического аппарата [28].

Значение исторического и эволюционного подходов к анализу сложных физиологических процессов нашло отражение в исследованиях Ноздрачева.

Вместе с учениками и сотрудниками кафедры Общей физиологии Санкт-Петербургского государственного университета были изучены рецепторные элементы кожных покровов и стенки тела разных видов гастропод, выявлена организация их основных хемосенсорных органов и органов гравитации – статоцистов. Помимо того, рассмотрено модулирующее влияние мультитрансмиттерной сети кардиорегулирующих нейронов у брюхоногих моллюсков разных видов на формирование разнообразных хронотропных реакций, освещены вопросы сравнительного анализа кардиорегулирующих сетей. Показан относительный консерватизм в нейротрансмиттерном разнообразии элементов сети, в морфологических особенностях однотипных нейронов и распределении гомологичных клеток в системе подглоточных ганглиев. Наконец, приведена обобщающая схема нейрональной сети кардиальных рефлексов. Необходимо сказать также и о серьезном исследовании функции автономной нервной системы и гормонов в формировании пространственно-временного континуума внутренней среды организма [26].

К середине 70-х гг. с учетом очень сложного понимания механизмов интеграции висцеральных и соматических сигналов стало, наконец, очевидным, что эти функции поддерживаются рефлекторными влияниями в определенной мере специализированного рецепторного аппарата организма. Благодаря тонким прецизионным электрофизиологическим исследованиям Платона Григорьевича Костюка с сотрудниками [29] удалось получить подробную характеристику различных звеньев интеграции висцеральных и соматических сенсорных сигналов. Они в значительной мере раскрывают их превращения в структурах ЦНС и позволяют оценить не только механизмы этих превращений, но и их функциональное назначение и смысл. Выполненные исследования свидетельствуют о сложной многоступенчатой организации висцеро-соматических взаимодействий. Усложнение каждой последующей ступени определяется возрастанием числа и разнообразия входов, по которым поступают сигналы, совершенством внутренней нейронной организации, создающей условия для более сложной обработки поступающих влияний и т.д.

Благодаря разработанным Валерием Павловичем Лебедевым [30] методическим приемам и подходам были идентифицированы и исследованы ранее не изученные вазомоторные нейроны симпатических ганглиев, две группы симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга, о существовании которых ранее вообще даже и не предполагалось. Посредством электрофизиологических и морфологических методов им было доказано, что в спинном мозге имеются, по крайней мере, две группы

нервных клеток в передних рогах спинного мозга и промежуточной зоне серого вещества. Они отличаются от нейронов боковых рогов по свойствам аксонов. Получены доказательства наличия у них механизма возвратного торможения, существование которого до настоящего времени отрицалось [30].

Благодаря значительному прогрессу в изучении физиологии автономной нервной системы, особенно периферической части всех трех ее отделов – симпатического, парасимпатического и метасимпатического, в 80-х гг. минувшего столетия перестали, наконец, рассматривать систему как простое передаточное устройство сугубо эфферентных сигналов на пути управления поведением висцеральной сферы организма, равно как не стали ее представлять как систему исключительно эфферентную. В этой связи уместным будет сказать здесь о характерной особенности автономных ганглиев, состоящей в наличии у них текущей спонтанной активности.

После разработки соответствующих методов Владимир Иванович Скок [31] впервые получил результаты внутриклеточного отведения естественной электрической активности от клеток симпатического и парасимпатического узлов с сохраненным кровоснабжением и нервными связями со спинным мозгом. Позже симпатический ганглий был исследован им же еще и методом сахарозного мостика, в котором нервные связи ганглия были сохранены, но кровоснабжение заменено перфузией.

Этим путем было установлено, что медленные синаптические процессы не возникают при естественной активности клеток и в них, в отличие от нейронов центральной нервной системы, отсутствует прямое торможение [31]. Как показали последующие работы, каждый нейрон симпатического ганглия имеет два синаптических входа: одиночный (образованный одним преганглионарным волокном) и множественный (образованный несколькими преганглионарными волокнами). Первый всегда вызывает разряд нейрона, второй может вызвать разряд лишь при синхронном разряде нескольких преганглионарных волокон.

Начиная с середины 70-х гг., Скок приступил к исследованию свойств никотиновых холинорецепторов ганглионарных нейронов. При помощи сначала двухэлектродной фиксации мембранного потенциала, позже – его локальной фиксации, были изучены свойства быстрого возбуждающего постсинаптического тока, вызываемого в нейронах краниального шейного симпатического ганглия кролика электрическим раздражением преганглионарных волокон. В 1986 г. Скоком была впервые зарегистрирована активность одиночного ионного канала никотинового холинорецептора нейрона симпатического ганглия. Сопоставив активность канала с кинетикой спада возбуждающего

постсинаптического тока, он пришел к выводу, что в нормальных условиях каждое взаимодействие холинорецептора с молекулой ацетилхолина приводит к серии открываний ионного канала [31].

Второй важный вывод работ этого цикла состоял в том, что такие серии открываний канала возможны лишь при интактных дисульфидных связях в молекуле холинорецептора. Дальнейшие исследования кинетики работы ионных каналов были проведены на нейронах ганглиев, активируемых раздражением преганглионарных волокон, а в 90-х гг. совместно с Дж. Журжевским и др. – на клетках ганглия, активируемых через периферические рефлекторные пути. В последнем исследовании ему впервые удалось изучить естественную активность нейрона при помощи метода локальной фиксации мембранного потенциала. Эти исследования показали, что каждый нейрон имеет две или более группы холинорецепторов с резко различной кинетикой. Позже этот вывод был подтвержден в иммуногистохимических исследованиях [31].

В конце 80-х гг. Скок и его сотрудники определили размеры и профиль ионного канала никотинового холинорецептора ганглия крысы. В результате чего были получены новые данные о хемочувствительности метасимпатических нейронов подслизистого сплетения, а также брыжеечного ганглия морской свинки [31].

Позже Скок с коллегами из Украины, Франции и Греции изучили субъединичный состав нейрональных холинорецепторов ряда симпатических ганглиев. Для этого были получены антитела к различным альфа-субъединицам нейрональных холинорецепторов, и связывание их с исследуемыми холинорецепторами изучено в иммуногистохимических и электрофизиологических экспериментах. В результате установлено, что разные ганглии отличаются по альфа-субъединичному составу никотиновых холинорецепторов, а каждый нейрон обладает уникальным набором альфа-субъединиц. Функциональное значение этой гетерогенности, обнаруженной в нервной системе и другими авторами, остается пока загадкой.

Интереснейшие и весьма перспективные исследования, касающиеся развития симпатической нервной системы приводились в работах Владимира Николаевича Калюнова [32]. Наряду с результатами собственных экспериментальных разработок им суммирована и проанализирована мировая литература о физико-химических свойствах, эволюционном происхождении эндогенного полипептида – фактора роста нервной ткани, его биосинтеза, источников образования, распределения в тканях от костистых рыб до высших млекопитающих, характера и известных механизмов действия на клетки-мишени, методов его выделения.

Оказалось, что фактор принадлежит к группе ростовых агентов и обладает способностью стимулировать рост, развитие, дифференцировку, выживаемость периферических адренергических и частично сенсорных нейронов ганглиев. Однако, если первые сохраняют чувствительность к фактору роста нервов на протяжении всей жизни и реагируют тотально, то вторые – лишь на определенном этапе эмбриогенеза. В природных условиях фактор роста изолированно не существует. Единственным местом в организме, где доказанно осуществляется спонтанный синтез фактора роста нервов, являются подчелюстные слюнные железы мышей. Между тем ткани сердца, скелетной мускулатуры, предстательной железы, глиальные элементы и опухолевые клетки тоже могут продуцировать подобный фактор.

Физиология системы блуждающих нервов привлекала внимание многих поколений исследователей. В результате комплексного исследования узлового ганглия Евгением Геннадьевичем Аккуратовым впервые получен ряд новых данных, раскрывающих принципиальные особенности его функциональной организации [33]. Посредством метода аксонального транспорта установлен принцип топической организации совокупности нейронов в осуществлении их афферентных связей с висцеральными органами. Впервые показано, что соматосенсорные и висцеросенсорные клетки узла отличаются по своему расположению в узле и морфометрическим характеристикам. Установлено, что размерные параметры нейроцитов определяются их органной специализацией и удаленностью соответствующих мишеней иннервации. Получены и новые доказательства сопряженной связи симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы в осуществлении регуляции висцеральных функций.

Результаты работы позволяют рассматривать узловатый ганглий как автономно функционирующий нервный центр, который играет принципиальную роль в интеграции афферентной информации, поступающей от рецепторов висцеральных органов по волокнам блуждающего нерва. Весьма убедительно проанализировано и то обстоятельство, что в результате химической десимпатизации организма взрослых крыс клетки узловатых ганглиев и их проводниковый компонент претерпевают определенные структурные изменения дистрофического характера, которые обусловлены прямым токсическим эффектом симпатолитика, разрушением компонентов рефлекторной дуги (эффект деафферентации) [33]. Последнее имеет непосредственное отношение к пониманию функциональной структуры автономной нервной системы в целом. В практическом отношении сведения об органной

специализации связей нейронов узлового ганглия могут быть использованы для разработки научно обоснованных рекомендаций, которые следует учитывать при проведении оперативных вмешательств, связанных с патологией внутренних органов.

Как известно, в клинической практике широкое распространение недавно получили операции ваготомий разного уровня. Без знания основных закономерностей работы всей системы блуждающего нерва, в особенности ядер ваго-солитарного комплекса, невозможно разобраться ни в регуляции и координации функций пищеварительного тракта, ни в механизмах их постваготомических нарушений. Поэтому анализ и обоснование такого понятия, как бульбарный «желудочный центр», имеет помимо теоретического еще и большое практическое значение.

Решительный шаг в этом направлении был сделан в 1996 г. Виталием Аркадьевичем Багаевым [27]. Им было впервые выполнено комплексное электрофизиологическое исследование нейронов, составляющих бульбарный «желудочный центр». Оказалось, что в ядре солитарного тракта существуют две группы клеток, реагирующих на раздражение афферентных желудочных входов с ответами фазного и тонического типов. Доказано, что клетки с реакциями фазного типа способны трансформировать частоту поступающей к ним интероцептивной импульсации в сторону снижения ее избыточности. Установлены места локализации висцеросенсорных нейронов обоих типов и предложена гипотеза об их роли в механизмах бульбарной регуляции функций желудка.

В дорзальном моторном ядре блуждающего нерва Багаевым были изучены особенности висцеротопической организации преганглионарных нейронов, посылающих аксоны к функционально разным областям желудка и тонкой кишки. Основная часть таких клеток локализована на участке ядра от +0.5 до +2.5 мм по отношению к задвижке. Их активация сопровождается изменениями электрогастро- и дуоденограмм. Определено количество нейронов, принимающих участие в иннервации разных областей желудочно-кишечного тракта и изучены их морфологические характеристики.

Багаев [27] предложил рассматривать отдельно афферентный и эфферентный функциональные блоки в системе бульбарного «желудочного центра», предназначенного для осуществления ряда собственных и сопряженных рефлекторных реакций верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Следовательно, таким образом впервые был проведен анализ механизма кортико-бульбарного взаимодействия и показано, что нейроны, локализованные в области бульбарного «желудочного центра», изменяют параметры своей активности под воздействием импульсов с передней лимбической коры. Доказано, что избирательные или генерализованные

влияния висцерального поля лимбической коры адресуются клеткам ядра солитарного тракта, преганглионарные нейроны дорзального моторного ядра блуждающего нерва не имеют прямых входов от кортикальных висцеромоторных областей. В работе было выдвинуто положение о том, что изменения деятельности внутренних органов под влиянием раздражения висцеромоторных корковых зон являются следствием модуляции активности висцеросенсорных нейронов продолговатого мозга, входящих в состав бульбарных вегетативных центров.

Принцип структурно-функционального параллелизма развития тканей и органов многоклеточных животных отражает общее свойство биологических систем и является одним из основополагающих положений эволюционной морфологии и физиологии. На раскрытие именно этих проблем, а также ряда связанных с ними вопросов направлено оригинальное исследование Ольги Викторовны Зайцевой [34].

С помощью специальных методов она впервые обнаружила значительное количество рецепторных клеток в эпителии различных отделов рото-желудочной системы органов в жаберных лепестках у разных видов брюхоногих моллюсков. Отдельные, преимущественно внутриэпителиальные, рецепторные клетки присутствуют и в стенке их мантийной (дыхательной) полости. В стенке тела и соединительнотканых оболочках внутренних органов моллюсков располагаются многочисленные мелкие мультиполярные клетки, часть относительно коротких отростков которых образует имеющие вид пуговок или присосок окончания на мышечных элементах, соединительнотканых оболочках периферических нервов, стенках кровеносных сосудов и других разветвлений лакунарной системы гемоцеля. Оказывается, интероцепторные системы моллюсков, в отличие от их экстеросенсорных систем, в значительной степени сохраняют древние черты организации рецепторного аппарата. В наиболее высокоорганизованных осфрадиях гастропод, присущих морским хищным переднежаберным и вторичноводным легочным моллюскам, Зайцевой обнаружены рецепторные клетки, не уступающие по морфологической специализации хеморецепторным клеткам экстеросенсорных систем ряда моллюсков. Анализ имеющихся данных позволяет отнести осфрадии брюхоногих моллюсков к особым хемосенсорным образованиям, способным совмещать функции интеро- и экстеросенсорного органа. Это явление может, по-видимому, отражать определенный уровень развития соматической и висцеральной нервных систем моллюсков, когда между ними еще не наблюдаются ярко выраженные морфофункциональные различия, характерные для аналогичных систем высших животных [34].

Сейчас уже известно, что нейронная организация периферических узлов автономной нервной системы сопровождается возрастной перестройкой, происходящей с увеличением размеров нейроцитов [28], а также перестройкой медиаторного состава ганглионарной сети. В то же время в связи с малыми размерами звездчатого узла у новорожденных животных и трудностью доступа к нему, сведения, касавшиеся ветвей ганглия, практически отсутствовали. В результате комплексного исследования звездчатого ганглия кошки с применением различных методов исследования получены новые данные об особенностях постнатального онтогенеза этой важнейшей анатомической единицы грудного отдела пограничного симпатического ствола.

При исследовании морфометрических параметров (площадь сечения, максимальный диаметр, плотность расположения и других показателей) нейронов звездчатого ганглия установлено, что окончательное созревание клеток происходит к концу шестого месяца жизни животного. На протяжении всех периодов онтогенеза более мелкие клетки остаются локализованными в каудальной части узла. Число нейронов в ганглии является наибольшим у новорожденного котенка и затем уменьшается, оставаясь постоянным с 20-го дня жизни. АХЭ-позитивные (АХЭ – ацетилхолинэстераза) нейроны обнаруживаются в ганглии уже с момента рождения, НАДФН-диафоразопозитивные – у 10-дневных котят. Количество АХЭ-позитивных нейроцитов возрастает только до 20-го дня жизни. Число НАДФН-диафоразопозитивных клеток линейно увеличивается. Стабилизация количества нейронов в ганглии обоих фенотипов и их размеров происходит ко второму месяцу жизни [28].

Скорость проведения возбуждения по нервным ветвям узла становится сопоставимой со скоростью проведения, характерной для взрослого животного лишь к шестому месяцу жизни. Связи клеток звездчатого узла с органами-мишенями оказываются полностью сформированными уже к первому месяцу. Доля преганглионарных нейроцитов в ядрах спинного мозга меняется в течение жизни и становится сопоставимой с взрослым организмом к шестому месяцу.

С момента рождения нейроциты ганглия имеют связи и с нейронами продолговатого мозга. Прямые контакты клеток звездчатого узла со структурами интрамуральных метасимпатических узлов (трахеи, пищевода, сердца) формируются уже в конце первого месяца жизни [28]. Особое внимание уделено рассмотрению связи звездчатого ганглия с органами-мишенями. Уже у новорожденных котят нейроциты, участвующие в иннервации конкретного внутреннего органа, выявляются в определенной зоне звездчатого узла. Нейроны, участвующие в иннервации пищевода, трахеи и сердца, локализуются у медиального

края ганглия, иннервирующие сосуды двуглавой мышцы плеча, обнаружены на большей части центрального среза узла. Такой же принцип распределения был обнаружен и у взрослых животных [28].

В процессе роста животного группы нейронов, связанных с различными органами, развиваются гетерохронно. У новорожденного котенка наиболее крупные клетки участвуют в иннервации сердца. У животных остальных возрастов наиболее крупные клетки иннервируют преимущественно сосуды грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.

Результаты этих исследований позволяют заключить, что в ходе постнатального онтогенеза происходит рост, дифференцировка нейронов, преобразование медиаторного состава, миелинизация волокон, перестройка нервных связей. Большинство исследованных параметров у котят становится сходным с характеристиками взрослых кошек к двухмесячному возрасту. Размеры нейроцитов и скорость проведения возбуждения стабилизируются к шести месяцам жизни.

Завершая это краткое повествование, следует непременно отметить, что абсолютное большинство тех, кто уже оставил свой след и кто продолжает продуктивно работать в иных направлениях физиологической науки или медицины, касались изучения вопросов управления деятельностью этой обширной области организма позвоночных.

Как известно, каждый шаг физиологической науки в развитии своих представлений непременно опирается на структурно-морфологический фундамент. И чем детальней, тоньше и глубже становится уровень ее познаний, тем детальней можно представлять структуру изучаемого объекта. Вначале достаточно было простых макроскопических знаний, затем по мере спроса возникла световая микроскопия, далее в разных вариантах появилась электронная (туннельная, силовая, сканирующая и т.д.). Сейчас уже в большом спросе молекулярно-химические сведения о «живой молекуле» – то, о чем в конце позапрошлого столетия мечтал еще Павлов. И в этом отношении отечественные нейроморфологи и нейрохимики всегда шли в своих исследованиях вместе с физиологами. Оценка временем значимости созданного ученым и оставленного им следа в науке, пожалуй, лучшая придуманная природой объективная мера, доставшаяся в наследство человечеству.

Эти замечательные наблюдения, начиная от закладки будущих структур невероятно разветвленной системы в определенной части нервного гребня, точной транспортировки ее элементов по соответствующим далеким адресам своего будущего пребывания, последующей дифференцировки, обретения прочных надежных контактов, рабочих связей, функциональной специализации и многих

иных сторон жизни, рождались в огромном числе необъятной России: в группах, лабораториях, кафедрах, институтах и т.д. В числе великих энтузиастов был первый Нобелевский лауреат по физиологии, первый Нобелевский лауреат России – Павлов, три Героя труда – Орбели, Крепс, Костюк; лауреаты Государственной премии – Анохин, Быков, Лаврентьев, Булыгин, Скок, Ноздрачев, Лебедев.

Российская физиология, особенно во второй половине XIX столетия, развивалась под значительным влиянием известных зарубежных физиологических школ. Но отечественные ученые стремились не просто бездумно переносить на родную почву знания, полученные ими в зарубежных лабораториях или литературе. Они видели свою задачу в становлении отечественной науки, в формировании новых направлений исследований, отражающих потребности общества, самобытный и творческий ум русских умельцев.

В сентябре 1860 г. один из основателей рассматриваемого здесь направления физиологии Овсянников участвовал в работе Кенигсбергского собрания германских врачей и натуралистов. Вернувшись на Родину, он особенно подчеркивал значение таких заседаний для развития науки и говорил, что кому, как не нашим ученым, следовало бы съехаться хоть в три года раз, чтобы передать сотоварищам свои труды, обменяться впечатлениями, слить в одно целое жизнь востока, севера, юга и запада... Россия могущественна и велика в политическом отношении, но ей надо стать выше и в ученном отношении, у ней есть силы и средства для этого. И когда семь

лет спустя, в декабре 1868 г. состоялся первый съезд русских естествоиспытателей, Овсянников, характеризуя развитие науки в России, заявил в своем выступлении, что близко уже то время, когда мы перестанем смотреть на заграничных ученых как на оракулов, могучее слово которых решает судьбу наших трудов. Близко и то время, когда наши молодые ученые – а разве их мало у нас на Руси? – начнут печатать свои труды на нашем родном языке, не рассеивая их по белу свету во всех возможных журналах, на различных европейских наречиях. Он сказал также, что позднее потомство и беспристрастная история сумеет оценить труды тех отечественных деятелей, которые, понимая великое значение естественных наук в судьбе процветания и могущества народов, сумеют отстаивать интересы этих наук и защищая их они будут защищать и интересы своего Отечества, его славу, его цивилизацию [35].

В этих словах ученого и патриота звучали гордость за отечественную науку, надежда на ее дальнейший расцвет. И примеров подобного отношения к отечественной науке можно привести множество.

Очевидно, что краткие очерки истории развития и организации в России столь обширной области знаний, какой сегодня являются физиологические науки, не могут не вызвать у читателей вопросы, пожелания или замечания. Автор приведенных выше исторического очерка будет благодарен за любые рекомендации, которые могут помочь в работе по созданию более подробной, фундаментальной книги по истории российской физиологии – книги, освещающей ее достойный вклад в мировую науку.

ЛИТЕРАТУРА

- Ф.В. Овсянников**
Избранные произведения / сост. М.К. Кузьмин.
Москва: Медгиз, 1955. – 400 с.
- А.Д. Ноздрачев**
Гордость Петербургского университета Александр Станиславович Догель // Морфология, 2002. Т. 122, №5. С. 9–11.
- Б.И. Лаврентьев**
Морфология антагонистической иннервации в нервной системе // Морфология автономной нервной системы. Москва: Медгиз, 1946. С. 13–83.
- Н.Г. Колосов**
Вегетативный узел. Ленинград: Наука, 1972. – 50 с.
- В.Н. Черниговский**
Избранные труды / под ред. А.Д. Ноздрачева, М.А. Пальцева. Санкт-Петербург: Наука, 2007. – 574 с.
- Т.С. Иванова**
Рецепторная иннервация тонкой кишки: сравнительно-гистологическое и экспериментальное исследование. / под ред. А.Г. Кнорре. Ленинград: Наука, 1967. – 139 с.
- В.Н. Майоров**
Морфология реактивных состояний вегетативного межнейронного синапса: прижизненные экспериментальные исследования. Ленинград: Наука, 1969. – 152 с.
- О.С. Сотников**
Тайны живой аксоплазмы. Санкт-Петербург: Наука, 2016. – 132 с.
- В.Н. Швалев, А.А. Сосунов, Г. Гуски**
Морфологические основы иннервации сердца. Москва: Наука, 1992. – 412 с.
- А.Г. Кнорре, Л.В. Суворова**
Развитие вегетативной нервной системы в эмбриогенезе позвоночных и человека. Москва: Медицина, 1984. – 272 с.
- Д.М. Голуб**
К морфологии афферентных путей внутренних органов брюшной и тазовой полостей // Вопросы морфологии периферической нервной системы. Минск: Изд-во АН БССР, 1953, вып. 2. С. 5–21.

12. **Н.Е. Ярыгин, В.Н. Ярыгин**
Патологические и приспособительные изменения нейрона. Москва: Медицина, 1973. – 217 с.
13. **В.С. Шевелева**
Эволюция функций симпатических ганглиев в онтогенезе. Ленинград: Наука, 1977. – 438 с.
14. **И.П. Павлов**
Лекции о работе главных пищеварительных желез // Полное собрание трудов в 5 тт. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1940–1949.
15. **Л.А. Орбели**
Теория адаптационно-трофического влияния нервной системы. Избранные труды в 5 тт. Т. 2. Москва, Ленинград: Изд-во АН СССР, 1961–1967. С. 227–234.
16. **А.Г. Гинецинский**
Влияние симпатической нервной системы на функции поперечнополосатой мышцы // Русский физиол. журн., 1924. №6. С. 139–150.
17. **Е.В. Розенгарт, Ю.В. Ю.В. Наточин**
Фундамент фундаментальности. К 100-летию со дня рождения академика Е.М. Крепса // Вестник РАН, 1999, №4. С. 337–343.
18. Эзрас Асратович Асратян / сост. Г.Н. Финашина. (Материалы к биобиблиографии ученых СССР; вып. 9. Серия биологических наук. Физиология). Москва: Наука, 1967. – 91 с.
19. Н.П. Веселкин
Арташес Иванович Карамян (К 100-летию со дня рождения) // Рос. физиол. журн., 2008. Т. 94, №3. С. 343–346.
20. **А.В. Кибяков**
О гуморальном переносе возбуждения с одного нейрона на другой // Казанский медицинский журнал, 1933. №5–6. С. 457–467.
21. **В.А. Говырин**
Трофическая функция симпатических нервов сердца и скелетных мышц. Ленинград: Наука, 1967. – 131 с.
22. **К.М. Быков**
Кора головного мозга и внутренние органы. Киров: Медгиз, 1942. – 384 с.
23. **И.А. Булыгин**
Замыкательная и рецепторная функции вегетативных ганглиев. Минск: Наука и техника, 1964. – 226 с.
24. **Л.В. Итина**
Рецепторная функция тонкой кишки. Минск: Наука и техника, 1972. – 206 с.
25. **А.Д. Ноздрачев, П.М. Маслоков**
Возрастное развитие нейронов автономных ганглиев. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2014. – 320 с.
26. **Е.Л. Поляков**
Почетный доктор Военно-медицинской академии Александр Данилович Ноздрачев. Санкт-Петербург: ВмедА, 2015. – 204 с.
27. **В.А. Багаев**
Структурно-функциональная организация бульбарных «желудочных» нейронов: Автореф. докт. дисс. Санкт-Петербург, 1996. – 46 с.
28. **П.М. Маслоков, П.М. Емануйлов, М.Б. Корзина, В.В. Шилкин, Т.А. Румянцева**
NADPH-диафоразопозитивные нейроны симпатических узлов в постнатальном онтогенезе // Морфология, 2008. Т. 133, №1. С. 42–45.
29. **П.Г. Костюк, Н.Н. Преображенский**
Механизмы интеграции висцеральных и соматических афферентных сигналов. Ленинград: Наука, 1975. – 223 с.
30. **В.П. Лебедев**
Симпатические механизмы спинного мозга // Физиология вегетативной нервной системы. Ленинград: Наука, 1981. С. 289–340.
31. **В.И. Скок**
Физиология вегетативных ганглиев. Ленинград: Наука, 1970. – 235 с.
32. **В.Н. Калюнов**
Фактор роста нервной ткани. Минск: Наука и техника, 1984. – 216 с.
33. **Е.Г. Аккуратов**
Узловатый ганглий крысы (материалы к изучению механизмов регуляции висцеральных функций): Автореф. докт. дисс. Санкт-Петербург: Изд-во СПб ГУ, 2004. – 43 с.
34. **О.В. Зайцева**
Организация сенсорных систем брюхоногих моллюсков: принцип структурно-функционального параллелизма развития: Автореферат докт. дисс. Санкт-Петербург: Изд-во СПб ГУ, 2000. – 49 с.
35. **А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков, Е.П. Вовенко**
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН в биографиях (члены государственных академий). Санкт-Петербург: Издательство «КультИнформПресс», 2016. – 418 с.

История развития физиологии зрения

History of the Development of the Physiology of Vision

М.А. Островский

Истоки и основоположники. Физиология зрения имеет в России глубокие корни. Имена основоположников этой науки были названы еще С.И. Вавиловым: М.В. Ломоносов, М.М. Воинов, И.М. Сеченов, Н.И. Бакст; к ним Вавилов причислил и П.П. Лазарева [1]. Благодаря этим корням, возникновению и сохранению отечественных научных школ физиология зрения остается в России одним из сильных направлений. У истоков развития физиологии зрения двадцатого и нынешнего, двадцать первого столетия, несомненно, стоят физиолог Л.А. Орбели и физик С.И. Вавилов.

История формирования физиологии сенсорных систем, в том числе и в первую очередь зрения, в полной мере отражает историю становления физиологии в России в целом [2–6]. Началом физиологии зрения как науки можно считать сочинение М.В. Ломоносова «Слово о происхождении света...», по поводу которого С.И. Вавилов в своей замечательной научно-популярной книге «Глаз и Солнце» писал: «...в историческом аспекте нельзя не оценить ее остроумия, глубокой оригинальности, а главное – и интуитивного угадывания связи между светом и веществом» [7]. В конце XVIII – первой половине XIX вв. в ряде учебных заведений России был введен курс физиологии, включавший и физиологию органов чувств. Разделения единой учебной дисциплины – анатомии и физиологии одним из первых добился Иоганн-Фридрих Шрейберг (1705–1760) в Санкт-Петербургских лекарских школах, преобразованных позже в Главное врачебное училище, а затем в Медико-хирургическую академию. Ученик Шрейберга М.Х. Пеккен вначале в Кронштадте, а затем в Московском врачебном училище вел курс физиологии, а в 1788 г. издал первое, вполне современное для того времени руководство по физиологии, в котором значительное внимание уделялось органам чувств [8]. В первой половине XIX в. определились два подхода к развитию физиологии – экспериментальный и натурфилософский. Первый, французский, был связан с именами Ф. Мажанди (1783–1855) и К. Биша (1771–1802). Второй, немецкий, знаковой фигурой которого был Иоганнес

Мюллер (1801 – 1858) с его законом специфических энергий органов чувств. «*Сущности внешних вещей... мы не знаем, – писал он, – мы знаем только сущность наших чувств*» [9]. В России известный врач и физиолог, профессор Медико-хирургической академии, а затем ординарный профессор кафедры анатомии, физиологии и судебной врачебной науки Московского университета, декан медицинского факультета Е.О. Мухин провел подробное исследование действия различных «возбудителей» на органы зрения, слуха, обоняния, вкуса и осязания (1800 г.).

В 60–80-х гг. XIX в. многие российские физиологи начинали свой путь учениками Карла Людвига, Германа Гельмгольца, Клода Бернара и других европейских знаменитостей. Благодаря И.М. Сеченову школа Германа Гельмгольца в области физиологии зрения и слуха особенно успешно привилась в России. В конце XIX в. Франц Кристиан Болль открыл в зрительных клетках сетчатки глаза лягушки розовый пигмент, названный им Sehestoff, и затем Вильгельм Кюне в Гейдельберге подробно исследовал его. Sehestoff затем был назван «зрительным пурпуром», а значительно позже – родопсином. Это открытие положило начало исследованиям фотохимических процессов зрения.

В России также начались исследования первичных механизмов зрения. В этом отношении заслуживают внимания работы врача и физиолога М.М. Воинова, который, фактически, одним из первых сформулировал «двойственную теорию» зрения, связывающую палочки и колбочки соответственно с ахроматическим и хроматическим зрением. Вот что писал сам Воинов, и что во многом звучит вполне современно: «*За присутствие светощущающих и цветоощущающих элементов говорит, во-первых, то обстоятельство, что мы различаем в сетчатке палочки и колбочки как элементы, признаваемые большинством за ощущающие; во-вторых, что есть животные дневные, у которых более развита способность к цветовым ощущениям и сетчатки которых снабжены более колбочками, и ночные, где колбочек очень мало, а много палочек*

и где признается существование лишь световых ощущений» [10]. Теперь о И.М. Сеченове – ученике Германа Гельмгольца. Известны две работы Сеченова, касающиеся собственно физиологии зрения. Первая относится ко времени его стажировки в Гейдельберге у Г. Гельмгольца в 1859 г. Изучая влияние ультрафиолетового излучения на прозрачные среды глаза, он обнаружил голубую флуоресценцию хрусталика в ультрафиолетовых лучах [11]. В настоящее время исследование флуоресценции белков хрусталика – кристаллинов – занимает важное место в физико-химическом изучении этих белков в норме и особенно при карактогенезе. Вторая работа (1864) была посвящена изучению фасеточного глаза стрекозы. Здесь Сеченов проявил себя как увлеченный естествоиспытатель и тонкий экспериментатор. Ему удалось, в частности, установить «...до какой степени изменяются сопряженные фокусные длины корниальных фасеток со значительными изменениями расстояний от предметов до глаза, да еще абсолютную неизменяемость кривизны всей поверхности сложного глаза при электрическом раздражении» [12].

В своих знаменитых «Физиологических очерках» Сеченов подробно описал оптические механизмы формирования четкого изображения предмета на сетчатке, механизмы цветового и пространственного зрения. В 1865–1866 гг. Сеченов прочитал в Медико-хирургической академии девять блестящих публичных лекций по физиологии органов чувств.

Подробнее об истоках, о развитии физиологии зрения см. работы [13–16].

В первые десятилетия после 1917 г. – года основания Физиологического общества и свершения Октябрьской революции (так уж совпало!) – были созданы институты и лаборатории, в которых началось систематическое изучение физиологии органов чувств и в первую очередь зрения. Список этих институтов и лабораторий довольно большой. В Петербурге это, во-первых, Государственный оптический институт (1918 г., в 1931 г. его возглавил академик С.И. Вавилов). Из этого сугубо физического института вышли классические работы школы С.И. Вавилова по физиологии зрения. Активно работали в области физиологии зрения Институт физики и биофизики (1919, академик П.П. Лазарев) и Биофизическая лаборатория Академии наук (1921, академик П.П. Лазарев). К физиологическим и медико-биологическим институтам в этом списке относятся: Институт физиологии АН СССР (1925, академики И.П. Павлов и Л.А. Орбели), Военно-медицинская академия (академики И.П. Павлов и Л.А. Орбели, профессор А.В. Лебединский), Институт экспериментальной медицины (с 1918 г. профессор Н.Т. Федоров). Из московских институтов в этом списке 20-30 гг. XIX в. достойное место

занимает Институт глазных болезней им. Г. Гельмгольца (профессор С.В. Кравков). Имя Гельмгольца было присвоено в 1923 г. известной Алексеевской глазной больнице, которая в 1935 г. была преобразована в Московский научно-исследовательский институт глазных болезней.

Государственный оптический институт (1918, академик С.И. Вавилов, профессор Л.Н. Гассовский) стал пионером изучения глаза как оптического прибора. В 1923 г. в нем создается специальная лаборатория глазной оптики, которая с приходом в институт в 1931 г. Сергея Ивановича Вавилова была переименована (1938) в лабораторию физиологической оптики. В этой лаборатории Вавилов и его сотрудники Е.М. Брумберг, К.Б. Пашин, З.М. Свердлов, Т.В. Тимофеева и другие вели наблюдения квантовых флуктуаций света с помощью адаптированного к темноте глаза как лучшего в то время оптического прибора. Следует отметить, что эксперименты с предельно слабыми световыми потоками Вавилов начал еще в 1920 г. в Институте физики и биофизики, которым руководил его учитель П.П. Лазарев. Кто не помнит прекрасную поэтическую книжку С.И. Вавилова «Глаз и Солнце», выдержавшую с 1927 г. десять изданий и ставшую образцом научно-популярной литературы! В ставшей классической монографии [17] С.И. Вавилов обобщил результаты многолетних экспериментальных исследований, выполненных с помощью глаза, и дал математическое описание соответствующих физических явлений.

В 30-е гг. бурно развивается физиология зрения. Развитие это теснейшим образом связано с именем Леона Абгаровича Орбели. Увлеченность физиологией зрения и вообще физиологией органов чувств Орбели пронес через всю жизнь. Первая научная работа, выполненная им под руководством И.П. Павлова после окончания в 1907 г. Военно-медицинской академии и защищенная в 1908 г. в качестве докторской диссертации, это была работа по физиологии зрения [18]. Первой зарубежной лабораторией, в которой по рекомендации И.П. Павлова работал Л.А. Орбели, стала лаборатория классика физиологии зрения Э. Геринга в Лейпциге. По результатам работы у Геринга Орбели опубликовал две статьи. В 30-х гг., после 20-летнего перерыва, он вернулся к физиологии зрения, но теперь уже с многочисленными учениками и сотрудниками, первыми из которых были А.В. Лебединский, Л.Т. Загорюлько, Я.П. Турцаев.

В 1934 г. Л.А. Орбели и С.И. Вавилов организовали в Ленинграде первую конференцию по физиологической оптике. Это было принципиальное, важнейшее событие, которое дало мощный импульс развитию физиологии зрения в Советском Союзе. Конференция созывалась в первую очередь для

решения практических задач физиологии и психофизики зрения. Речь шла о физиологии зрительного труда, насущных проблемах офтальмологии, вопросах гигиены зрения и, конечно, военного дела. Конференция собрала почти всех работавших в этой области специалистов. В ней активнейшим образом участвовали многие сотрудники Л.А. Орбели и С.И. Вавилова. Надо отдать должное Л.А. Орбели, который предвосхитил и сформулировал необходимость комплексного, именно комплексного междисциплинарного подхода к изучению зрения. Для объединения ученых разных специальностей на конференции была создана Ассоциация физиков, физиологов и психологов. Труды первой конференции в 1936 г. были изданы в виде отдельного сборника, а в 1940 г. по предложению Вавилова и Орбели было создано специальное печатное издание «Проблемы физиологической оптики». Эти сборники оказали огромное влияние на развитие всего комплекса наук о зрении. Для меня, аспиранта, они были настольными книгами.

В 1943 г. (в годы войны!) С.И. Вавилов и Л.А. Орбели организуют Комиссию Президиума АН СССР по физиологической оптике (председатель – физиолог Л.А. Орбели, его заместители – президент АН СССР, физик С.И. Вавилов и психофизиолог С.В. Кравков). Помимо издания «Проблем физиологической оптики» комиссия проводила всесоюзные конференции и, что было жизненно важно, поддерживала, как могла, ученых, работавших в области физиологии зрения.

Вклад Л.А. Орбели и С.И. Вавилова в становление и развитие в России науки о зрении можно назвать героическим.

Физика и зрение. Физика света и физиология зрения связаны теснейшим образом. Именно физики объяснили построение изображения на сетчатке при помощи оптической системы глаза (Леонардо да Винчи, И. Кеплер). Гипотезу трехкомпонентного цветового зрения человека тоже предложили и разрабатывали физики (Т. Юнг, Дж. Максвелл, Г. Гельмгольц). Абсолютную световую чувствительность зрительной системы вначале определили также физики – изобретатель болометра С.Р. Лэнгли, физик-ядерщик Ю.Б. Харитон, физик-оптик С.И. Вавилов.

Существенно позже физиолог С. Хехт и соавторы опубликовали подробнейшую работу по поводу абсолютной световой чувствительности зрительной системы (1942), результаты которой и вошли в современные учебники и руководства по физиологии зрения [19].

Несколько слов о Ю.Б. Харитоне и С.И. Вавилове как личностях, ученых и исследователей зрения. Оба они принадлежали к замечательному поколению российских интеллигентов и естествоиспытателей,

широко смотрящих на мир и науку. Юлий Борисович Харитон, попав в 1926 г. в Кавендишскую лабораторию в Кембридже и получив от Э. Резерфорда и Дж. Чэдвика классическую задачу ядерной физики того времени – счета α -частиц, использует принятый в то время сцинтиляционный счетчик. И хотя с помощью этого счетчика было уже выполнено довольно много исследований, сам метод не был достаточно хорошо развит. Следовало знать, в частности, порог его чувствительности. А для этого, как сказано в статье Ю.Б. Харитона и его соавтора, необходимо «определить минимальное количество энергии излучения, получаемое глазом», требовавшееся для возникновения зрительного ощущения [20]. Ю.Б. Харитон с этой задачей блестяще справился.

Сергей Иванович Вавилов, как оптик, ставил перед собой и сотрудниками задачу измерения флуктуаций света. Лучшего прибора, чем глаз, не было. Решение этой задачи, занявшее годы, привело к определению квантовых порогов зрительного восприятия [17, 21, 22].

Фундаментальный вывод, следовавший из независимо проводившихся исследований Ю.Б. Харитона, С.И. Вавилова, а затем американского физиолога С. Хехта с сотрудниками, с точки зрения современных представлений о механизме фоторецепции (фототрансдукции) можно сформулировать так: «Поглощения одного-единственного кванта видимого света молекулой зрительного пигмента родопсина достаточно для возникновения в палочке – зрительной клетке сетчатки глаза, ответственной за сумеречное зрение, – физиологического сигнала». Иными словами, световая чувствительность фоторецепторной клетки – палочки – достигает физического предела – одного кванта света [13]. Вывод этот определил стратегию последующих исследований молекулярных механизмов зрения, начиная с 60-х гг. прошлого века. Речь идет о механизмах фототрансдукции – преобразовании и ферментативном усилении энергии кванта света, поглощенного молекулой родопсина, и о возникновении в результате этого в зрительной клетке физиологического фоторецепторного сигнала. Сейчас – и это огромный успех современной молекулярной физиологии зрения – механизм фототрансдукции описан достаточно детально, хотя белые пятна, естественно, остаются.

Теперь остановимся подробнее и конкретнее на работах институтов и лабораторий, в первую очередь Академии наук, в области физиологии зрения.

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. Здесь фундаментальные исследования в области физиологии зрения были начаты И.П. Павловым. Он ввел представление о зрительном анализаторе (в современной терминологии – зрительной

системе). Работы И.П. Павлова стали основой развития новых направлений в экспериментальной психологии.

Как уже говорилось, первой научной работой ученика И.П. Павлова Л.А. Орбели была работа по физиологии зрения. В дальнейшем он развернул исследования физиологических механизмов зрительного восприятия во вверенной ему Военно-медицинской академии и в Институте физиологии АН СССР, директором которого он был по совместительству. В этом институте в 30-е гг. Л.А. Орбели создает лабораторию сенсорных систем, а в августе 1950 г. здесь была образована лаборатория физиологии зрительного анализатора. Ее организатором стал профессор Л.Т. Загорулько – замечательный физиолог и яркая личность, ученик Л.А. Орбели по Военно-медицинской академии. На кафедре физиологии академии он работал совместно с другим учеником Орбели – блестящим ученым и ярчайшей личностью – академиком АМН СССР, генералом медицинской службы А.В. Лебединским. В Институте физиологии Л.Т. Загорулько провел классические исследования механизмов возникновения и развития последовательных зрительных образов в норме и при различных патологиях. Как известно, в 30–40-е гг. Л.А. Орбели был увлечен проблемой взаимодействия органов чувств (афферентных систем), и в лаборатории Л.Т. Загорулько были получены в этом направлении важные результаты. После Л.Т. Загорулько лабораторией физиологии зрения в течение почти 30 лет (1960–1988) руководил его преемник – профессор В.Д. Глезер. Он был одним из пионеров и классиков изучения механизмов кодирования и переработки зрительной информации на разных уровнях зрительной системы. Результаты, полученные в лаборатории Глезера, еще в 80-е гг. нашли применение при создании цифрового телевидения. В.Д. Глезер предложил непротиворечивую модель опознания зрительных образов, которая была представлена в его монографии «Зрение и мышление» (1995). Если, по Глезеру, мышление рассматривать как создание глобальной модели мира, то зрение – это предметное, конкретное мышление, лежащее в основе высших психических функций и абстрактного мышления. С 1988 г. и по настоящее время эту лабораторию в Институте физиологии им. И.П. Павлова возглавляет ученик В.Д. Глезера – профессор Ю.Е. Шелепин. Лаборатория эта чрезвычайно успешно продолжает фундаментальные исследования нейро- и психофизиологических механизмов высших зрительных функций – механизмов распознавания объектов и сцен внешнего мира. Исследования эти привели, в частности, к созданию метода визоконтрастометрии – общепринятого в настоящее время психофизиологического метода оценки физиологического

состояния и работы зрительной системы человека. Совместно с Государственным оптическим институтом им. С.И. Вавилова и Военно-медицинской академией, лабораторией Ю.Е. Шелепина создан серийный диагностический комплекс «Эрготест».

Говоря об Институте физиологии им. И.П. Павлова, нельзя не сказать о выдающейся научной школе по физиологии слуха члена-корреспондента АН СССР и РАН Г.В. Гершуни и его ученика, члена-корреспондента РАН Я.А. Альтмана и не менее выдающейся школе по физиологии речи Л.А. Чистович и В.А. Кожевникова.

Г.В. Гершуни – мировой классик в области биоакустики и физиологии слуха – принадлежал к орбелиевской школе. Еще в 30-х гг. он описал «телефонный эффект уха», а затем зарегистрировал микрофонный потенциал внутреннего уха человека. Эти его ранние работы стали классикой физиологии слуховой системы. Им впервые было показано, что электрическая стимуляция внутреннего уха вызывает слуховые ощущения. Его результаты стали теперь основой для восстановления слуха у глухих. Современная объективная аудиометрия тоже основана на работах Г.В. Гершуни и его школы. Исследования Г.В. Гершуни в период работы Института физиологии им. И.П. Павлова АН СССР привели к возникновению ряда новых, самостоятельных направлений, таких как исследование регуляции функций слуховой системы, исследование законов восприятия речи и других сложных акустических сигналов.

В конце 60-х – начале 1970-х гг. в круг интересов Г.В. Гершуни вошли эволюция и сравнительная физиология слуха. В 1971 г. он перешел в Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова АН СССР, где им была организована лаборатория сравнительной физиологии сенсорных систем. Начались исследования акустической коммуникации, причем не только у млекопитающих, но и у насекомых, в частности «семантического» значения коммуникационных сигналов у животных. Это было совершенно новое, оригинальное направление в физиологии и психофизиологии слуховой системы. После Г.В. Гершуни эту лабораторию возглавила его ученица И.А. Вартамян. Продолжая сравнительно-физиологическое и эволюционное направление Г.В. Гершуни, она сосредоточилась на исследовании нейро- и психофизиологических основ слуховой и соматосенсорной систем. В частности, И.А. Вартамян было выдвинуто представление об единстве и взаимодействии различных уровней акустико-речевой системы мозга человека.

После перехода Г.В. Гершуни в Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова заведовать Лабораторией физиологии слуха Института физиологии им. И.П. Павлова стал его

достоинейший ученик, член-корреспондент РАН Я.А. Альтман. Основным направлением его работ было изучение нейрофизиологических механизмов восприятия движущихся источников звука и механизмов формирования акустической виртуальной реальности. С конца 60-х гг. Я.А. Альтманом и его сотрудниками были детально изучены психофизические характеристики восприятия человеком движения образов в трехмерном пространстве. В экспериментах на животных Я.А. Альтманом был открыт новый класс нейронов – нейронов-детекторов направления движения акустического источника, и предложена гипотеза о детекторном принципе локализации звукового источника. Гипотеза эта вошла в литературу как «детекторная теория локализации движения источника звука Я.А. Альтмана». Работы в этом направлении учениками Я.А. Альтмана в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН активно продолжаются.

Особое место в истории физиологии сенсорных систем занимают работы Л.А. Чистович и В.А. Кожевникова. Их лаборатория в Институте физиологии им. И.П. Павлова занималась физиологией речи. Фактически они создали новое, оригинальнейшее направление в сенсорной физиологии и психолингвистике. Их монография 1965 г. «Речь: артикуляция и восприятие» стала руководством к действию многих лабораторий мира. Значение работ Л.А. Чистович и В.А. Кожевникова для последующего и сегодняшнего развития исследований речи трудно переоценить.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН был создан, по существу, для Л.А. Орбели в Ленинграде в 1956 г. после печально известной «павловской сессии» 1950-го года.

На присвоении институту имени И.М. Сеченова настоял сам Леон Абгарович. В оставшиеся ему два года жизни Л.А. Орбели, можно сказать, по крупицам собирает учеников и приглашает лучших, по его мнению, ученых в свой новый институт.

Эволюция сенсорных систем, и в первую очередь зрения, становится одним из приоритетных направлений. Среди приглашенных ученых – Я.А. Винников, создавший впоследствии блестящую научную школу в области эволюции сенсорных рецепторов. Морфолог, ученик академика А.А. Заварзина и профессора Н.Г. Хлопина, Я.А. Винников был уже известным ученым, доктором наук, автором классической монографии «Сетчатка глаза позвоночных» (1947). Его труды охватывают все основные модальности сенсорной рецепции. Четыре его монографии: «Кортиев орган» (1961), написанный совместно с Л.К. Титовой, «Рецептор гравитации» (1971), «Цитологические и молекулярные основы рецепции» (1971), «Эволюция рецепторов» (1979), – были

переведены на английский язык и получили мировую известность. Развитые им представления о жгутиковой природе рецепторных клеток позвоночных, в том числе и фоторецепторных, его классификация сенсорных рецепторов по принципу «первично- и вторично чувствующих» вошли в отечественные и зарубежные руководства по физиологии, морфологии и эволюции сенсорных систем. Многие ученики винниковской научной школы внесли выдающийся вклад в физиологию и морфологию сенсорной рецепции. Среди них А.А. Бронштейн, Ф.Г. Грибакин, В.И. Говардовский.

А.А. Бронштейну принадлежат пионерские работы по морфологии обонятельных рецепторов и молекулярной физиологии обоняния. Его монографию «Обонятельные рецепторы позвоночных» (1977 г.) с доброй дарственной надписью мне, несомненно, можно причислить к классическим трудам в этой области сенсорной физиологии.

После Я.А. Винникова заведующим лабораторией эволюции органов чувств стал Ф.Г. Грибакин – специалист мировой известности в области физиологии зрения насекомых. Он развил оригинальное представление о фоторецепторных клетках (рабдомах) беспозвоночных, в первую очередь насекомых, как об оптических световодах, возникших на самых ранних стадиях эволюции. Лучшей книги по зрительной рецепции беспозвоночных, чем его монография «Механизмы фоторецепции насекомых» (1981 г.), нет до сих пор.

После кончины Ф.Г. Грибакина лабораторией до самого последнего времени заведовал В.И. Говардовский – один из лидеров в области физиологии и эволюции фоторецепции. Ему принадлежит ряд важнейших работ, среди которых в последнее время исследование молекулярных механизмов функционирования и эволюции колбочек. Сейчас этой лабораторией заведует ученик В.И. Говардовского – это М.Л. Фирсов, успешно развивающий молекулярную физиологию фоторецепции (фототрансдукции).

В Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, помимо винниковской, была еще одна сильная «зрительная» лаборатория – биохимическая лаборатория Р.Н. Этингоф. В этой лаборатории было сделано важнейшее для понимания механизмов фоторецепции открытие – установлен механизм активации одного из ключевых ферментов фототрансдукции – фосфодиэстеразы.

Становление физиологии зрения в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН также связано с именем Л.А. Орбели. Дело в том, что во время войны он создает в Москве лабораторию авиамедицины. Это было вызвано, в частности, тем, что у летчиков с подъемом на высоту возникали проблемы со зрением. Казалось, что нарушается важнейший компонент

дневного зрения – цветоразличение, хотя яркостная компонента при этом не страдает. Исследованием этого феномена и занимались ученики Л.А. Орбели – В.Г. Самсонова и Л.И. Мкртычева. Ими были найдены способы предотвращения зрительных нарушений при высотных полетах в условиях кислородного голодания. Было рекомендовано, например, в газовую смесь вдыхаемого воздуха добавлять углекислоту.

В мае 1946 г. в Москве прошла II конференция по физиологической оптике – спустя более десятилетия после той знаменитой, первой ленинградской конференции 1934 г. «Опыт только что пережитой войны, – говорил С.И. Вавилов, открывая конференцию, – показал важность этой области знания, дальнейшее развитие которой требует междисциплинарного подхода, кооперации физиков, физиологов, биохимиков, глазных врачей, инженеров-оптиков, светотехников, гигиенистов, психологов, математиков». В выступлении А.В. Лебединского среди актуальных фундаментальных направлений физиологической оптики называлось исследование светочувствительных зрительных пигментов и механизмов преобразования света в зрительное возбуждение, то, что позже получило название «фототрансдукция». Именно это направление – исследование светочувствительных зрительных пигментов – было дано мне В.Г. Самсоновой в качестве аспирантской темы.

Лаборатория авиамедицины в послевоенные годы была расформирована, но почти все ее сотрудники продолжали работать под руководством Л.А. Орбели. Часть из них вернулась в Ленинград на кафедру физиологии Военно-медицинской академии и в Институт физиологии им. И.П. Павлова. Другая же часть лаборатории вошла в московский филиал того же Института физиологии им. И.П. Павлова. В этот московский филиал входили биофизическая лаборатория Г.М. Франка, биохимическая лаборатория В.А. Энгельгардта, а также небольшая группа самого Л.А. Орбели, занимавшаяся физиологией зрения.

В конце 40-х гг. В.А. Энгельгардт, еще с 30-х гг. горячо интересовавшийся вопросами биохимии зрения, и его ученица и сотрудница Т.В. Венкстерн провели намного опередившее свое время пионерское исследование – определение в сетчатке ферментативной, а именно АТФ-азной (АТФ – аденозинтрифосфат) активности. По существу, это было самое начало изучения ферментативного каскада усиления светового сигнала в механизме фототрансдукции.

В 1950 г., почти сразу после «павловской сессии» (подробнее см. в статье академика Л.Г. Магазаника в этом сборнике), орбелиевская группа по физиологии зрения была переведена во вновь

организованный тогда Институт высшей нервной деятельности. Вскоре эта группа была преобразована в лабораторию физиологии анализаторов животных и человека. Заведующей лабораторией стала верная сотрудница и последовательница Л.А. Орбели – В.Г. Самсонова. В самом конце 50-х гг. в эту лабораторию были приняты два аспиранта – И.А. Шевелев и М.А. Островский. Мне досталось заниматься зрительным пигментом родопсином и механизмом фоторецепции. И.А. Шевелеву В.Г. Самсонова предложила заниматься нейрофизиологией зрительной системы. Это направление и стало основным на всю его научную жизнь. Труды ставшего затем академиком И.А. Шевелева внесли неоценимый вклад в современное понимание нейрофизиологических механизмов обработки зрительной информации и опознания зрительных образов. Им, его учениками и сотрудниками были подробно описаны пластические перестройки рецептивных полей и детекторные свойства нейронов зрительной коры, пространственно-временное кодирование информации этими нейронами, механизмы тормозных межкорковых взаимодействий, благодаря которым детектируются сложные признаки изображения. Его монография «Нейроны – детекторы зрительной коры» (2010 г.), изданная перед самой его кончиной, обобщила результаты его многолетних исследований. В настоящее время этой лабораторией заведует ученик И.А. Шевелева – И.В. Бондарь, успешно продолжающий развивать это направление исследований зрительной системы.

В Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН исследования по физиологии зрения начались в 1950-х гг., когда сюда из Института биофизики АН СССР была переведена лаборатория переработки информации в органах чувств. А еще ранее это была Лаборатория зрения при АН СССР, руководимая членом-корреспондентом АН СССР и АМН СССР С.В. Кравковым. Сам С.В. Кравков «вышел» из хорошо известного лазаревского Института физики и биофизики Наркомздрава, где он занимался физиологией цветового зрения. Будучи заместителем Л.А. Орбели в Комиссии Президиума АН СССР по физиологической оптике, С.В. Кравков сделал много полезного для развития физиологии зрения в нашей стране.

После перехода в Институт проблем передачи информации сотрудники лаборатории «призывали» в руководители профессора Н.Д. Ньюберга – истинного классика в области цветоведения и колориметрии. Н.Д. Ньюберг окончил в 1925 г. физико-математический факультет Московского университета по специальности «Математика». Одновременно с немецким ученым Р. Лютером он дал полное математическое описание так называемого цветового тела. Термин «цветовое тело Лютера–Ньюберга»

принят теперь даже в немецкой литературе. Пионерские работы Н.Д. Нюберга конца 40-х гг. по константности цветовосприятия ставили вопрос об алгоритмах обработки зрительной информации. По существу, они содержали многие элементы современного подхода к проблеме узнавания. Именно такой человек широких взглядов, всесторонней эрудиции, сочетающий острый, критический ум с доброжелательностью и терпимостью, нужен был молодым, энергичным сотрудникам лаборатории переработки информации Института проблем передачи информации – физикам, биологам, психологам с их довольно разнообразными интересами.

Несомненно яркой личностью этой лаборатории был физик М.М. Бонгард, ставший после Н.Д. Нюберга ее заведующим. Вначале он занимался механизмами цветоразличения на уровне сетчатки, но вскоре перешел к проблеме узнавания, а затем к моделированию организации поведения, намного опередив в этой области свое время. Книга М.М. Бонгард «Проблема узнавания» получила мировую известность. Написанные М.М. Бонгардом программы применялись в самых разнообразных областях – диагностике заболеваний, прогнозе землетрясений, поиске нефтяных месторождений. М.М. Бонгард, еще молодым человеком, трагически погиб в 1971 г. на Памире в альпинистской экспедиции.

Следующим, демократически избранным заведующим лабораторией стал мировой известности специалист в области нейрофизиологии сетчатки, член-корреспондент РАН А.Л. Бызов. Он сохранил замечательные традиции лаборатории: товарищеский дух, свободу научного творчества, самостоятельность в работе. Блестящий экспериментатор, А.Л. Бызов одним из первых наладил технику микроэлектродных отведений от клеток сетчатки. Многие электрофизиологи учились у него этой методике. Монография А.Л. Бызова «Электрофизиологическое исследование сетчатки» (1966 г.) стала событием в мире сенсорной физиологии. Им были выполнены классические работы о свойствах фоторецепторного синапса и мембраны горизонтальных клеток. В частности, им была установлена роль обратных связей в механизме передачи и обработки зрительной информации в сетчатке. Я благодарен судьбе за встречу и многолетнее общение с ним, за его исключительную требовательность ко мне, за то, что он согласился и был строгим оппонентом сначала моей кандидатской, а затем и докторской диссертаций.

Среди учеников А.Л. Бызова следует назвать талантливейшего экспериментатора Ю.А. Трифонова. Ему принадлежит честь принципиально важного открытия, касавшегося механизма синаптической

передачи фоторецепторного сигнала от зрительной к нервным, биполярным и горизонтальным, клеткам сетчатки. В середине 1960-х гг. Ю.А. Трифонов пришел к выводу, что в темноте из пресинаптического окончания фоторецепторной клетки постоянно выделяется деполяризующий медиатор (тогда еще не знали, что это глутамат) и что на свету выделение этого медиатора уменьшается или прекращается. Иными словами, он показал, что не ускорение (что казалось очевидным), а замедление или прекращение выделения медиатора из пресинаптического окончания фоторецепторной клетки служит для последующих нервных клеток сетчатки позвоночных сигналом о предъявлении светового стимула. Теперь это вошло в учебники и руководства. Я рад, что принимал участие в этой работе и был соавтором Ю.А. Трифонова в первой, опубликованной в 1967 г. по этому поводу статье в журнале «Нейрофизиология».

Яркая страница в истории лаборатории Нюберга–Бонгарда–Бызова связана с именем А.Л. Ярбуса, внесшего выдающийся вклад в физиологию и психофизиологию зрения. Его работы касались изучения движений глаз и восприятия стабилизированных изображений на сетчатке. Вышедшая в 1965 г. его монография «Роль движений глаз в процессе зрения» сразу же была замечена, переведена на английский, выдержала несколько изданий и получила огромную популярность у нас и за рубежом. А.Л. Ярбус без преувеличения был наделен изощренным талантом экспериментатора. Ему удалось создать неподвижное изображение на сетчатке и впервые показать, что информация из глаза в мозг посылается только на изменение, на различие сменяющих друг друга стимулов. Этим самым он подтвердил в эксперименте простую истину, следовавшую из теории передачи информации и оптимального кодирования, согласно которой передача постоянного сигнала не имеет смысла, поскольку не несет никакой новой информации. Сверхсложная, как сейчас выясняется, физиологическая система движений глаз, обеспечивающая смещение проекций изображения по сетчатке, играет в работе зрительной системы ключевую роль. Это ярбусовское направление исследований получило во всем мире исключительное развитие, свидетелем которого я был лично, работая в 90-х гг. в Национальном институте глаза Национальных институтов здоровья в США.

После кончины А.Л. Бызова заведующим лабораторией стал В.А. Бастакова. Основное научное направление самого В.А. Бастакова – нейроотология, а именно выделение в зрительной системе биологически важных признаков окружающей среды. Лаборатория по-прежнему активно и плодотворно работает. Ведутся исследования механизмов обработки

сенсорной информации у животных и человека на самых разных уровнях: на уровнях рецепторов, анализа информации в центральной нервной системе, реализации поведенческих программ. Атмосфера творчества, доброжелательности и свободного научного поиска осталась прежней.

Институт биофизики клетки РАН внес весомый вклад в физиологию и биофизику зрения. Основателем и первым директором Института биофизики АН СССР был академик Г.М. Франк. Широко образованный ученый, брат лауреата Нобелевской премии, физика И.М. Франка и одно время сотрудник Л.А. Орбели, Глеб Михайлович активно поддерживал работы по классической биофизической проблеме – биофизике зрения. Я ощутил эту поддержку на себе, когда в начале 60-х гг., еще будучи младшим научным сотрудником в лаборатории В.Г. Самсоновой, проводил совместно с физиком Л.П. Каюшиным в Институте биофизики методом электронного парамагнитного резонанса опыты со зрительным пигментом родопсином и меланосомами из клеток ретинального пигментного эпителия. В 1972 г., будучи организатором V Международного биофизического конгресса в Москве, Г.М. Франк предложил мне провести симпозиум по биофизике фоторецепции. Это было не только почетно, но и чрезвычайно полезно для всей последующей работы нашей лаборатории уже в Институте химической физики.

После переезда Института биофизики из Москвы в Пущино Г.М. Франк организовал лабораторию, в которой велись работы по фоторецепции. В результате из этой лаборатории в 1985 г. вышла важнейшая работа члена-корреспондента РАН Е.Е. Фесенко, доктора биологических наук С.С. Колесникова и кандидата биологических наук Л.В. Любарского, в которой впервые было показано, что внутриклеточный посредник – циклический нуклеотид (циклический гуанозинмонофосфат) способен непосредственно управлять функциональным состоянием ионного канала плазматической мембраны фоторецепторной клетки. Работа это была опубликованной в журнале «Nature». Этот феномен практически сразу получил подтверждение в других лабораториях и стал составной частью современного представления о механизме фототрансдукции.

В этом же Институте С.С. Колесников и его сотрудники в лаборатории молекулярной физиологии клетки на самом современном молекулярном и клеточном уровнях чрезвычайно успешно исследуют механизмы вкусовой рецепции.

Институт эволюционной морфологии и экологии животных им А.Н. Северцова АН СССР (в настоящее время – Институт проблем экологии и эволюции им А.Н. Северцова РАН). С 1967 г. и по сей день в этом институте активно и плодотворно

работает лаборатория А.Я. Супина. Ее основное направление – сравнительная физиология слуховой и зрительной систем. Следует отметить, что А.Я. Супин еще в 1960 г. одним из первых в нашей стране, используя сравнительный подход, начал исследования рецептивных полей зрительных нейронов млекопитающих, результаты которых послужили основой монографий «Нейронные механизмы зрительного анализа» и «Нейрофизиология зрения млекопитающих». Абсолютным мировым признанием пользуются оригинальные многолетние исследования А.Я. Супина и его соавторов, касающиеся дельфинов, – функциональной организации их сенсорных систем, особенностей циклов сна–бодрствования, характеристик их слуха и зрения. Открытие А.Я. Супиным однополушарного сна у дельфинов существенно изменило современные представления о регуляции сна–бодрствования и эволюции сна у животных. Его монографии «Электрофизиологические исследования мозга дельфинов» и «The Sensory Physiology of Aquatic Mammals» стали классическими.

Открытие первичной структуры родопсина в Институте биоорганической химии АН СССР. В середине 70-х гг. академик Ю.А. Овчинников, в те годы вице-президент Академии наук, организовал проект под названием «Родопсин». Первыми участниками проекта были четыре лаборатории: лаборатории самого Ю.А. Овчинникова в Институте биоорганической химии АН СССР, В.П. Скулачева в Московском университете, Л.П. Каюшина в Институте биофизики АН СССР в Пущине и М.А. Островского в Институте химической физики АН СССР. Цель проекта состояла в исследовании структуры и функции светочувствительных ретинальсодержащих мембранных белков – бактериального родопсина и зрительного пигмента родопсина. В результате напряженной работы Ю.А. Овчинников, Н.Г. Абдулаев и сотрудники опубликовали пионерскую работу о полной аминокислотной последовательности (первичной структуре) и топографии бактериородопсина в пурпурной мембране галобактерий (1978 г.). А в 1982 г. появилась первая публикация и о первичной структуре и топографии зрительного родопсина в фоторецепторной мембране зрительной клетки (палочки). Практически одновременно появились аналогичные работы из американских лабораторий о структуре бактериородопсина и затем зрительного пигмента родопсина. Это была гонка, в которой группа Ю.А. Овчинникова и американские группы пришли к финишу действительно одновременно.

Зрительный пигмент родопсин стал первым мембранным белком животного происхождения, первичная структура и топография которого в биологической мембране были установлены.

Это открыло путь для понимания структуры и топографии огромного «суперсемейства» G-белок-связывающих рецепторов, типичным представителем которого является зрительный родопсин. Почти два десятилетия спустя группа японских и американских авторов смогли кристаллизовать родопсин, и на основе данных его рентгеноструктурного анализа была представлена третичная (пространственная) структура родопсина. И снова это была первая, теперь уже трехмерная, структура мембранного G-белок-связывающего рецептора.

Знание первичной и вторичной структур родопсина, которые в начале 80-х гг. были установлены группой Ю.А. Овчинникова в Институте биоорганической химии, носящем ныне имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, а теперь знание и его трехмерной организации имеет принципиальное значение. Во-первых, это важно для дальнейшего исследования и понимания молекулярных механизмов первичных процессов зрения в норме и при различного рода дегенеративных заболеваниях сетчатки и, во-вторых, это необходимо для понимания молекулярных механизмов работы всего класса родопсинподобных G-белок-связывающих рецепторов, играющих ключевую роль в гормональной и нервной регуляции организма. Довольно неожиданно понимание структуры и функции родопсинов дало начало новому методическому направлению – оптогенетике, позволившей совершить прорыв в современной нейробиологии. В самое последнее время появилась реальная надежда протезирования с помощью методов оптогенетики (так называемые «канальные родопсины») полностью слепой, дегенеративной сетчатки, лишенной зрительных клеток. В случае успеха, это будет первый случай применения методов оптогенетики в медицине.

Исследования в области физиологии зрения в Институте химической физики АН СССР и затем в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН. Историю этих исследований следует начать с основанного и руководимого в течение десятилетий лауреатом Нобелевской премии, академиком Н.Н. Семеновым Института химической физики. Начать надо с работы ученика Н.Н. Семенова, физика и «отца» советской атомной бомбы, академика Ю.Б. Харитона, а именно с его работы по определению абсолютной световой чувствительности глаза. Эта сугубо физиологическая работа была выполнена им в Кембридже, в лаборатории сэра Эрнеста Резерфорда, основоположника ядерной физики, в конце 20-х гг. (об этом шла речь в начале статьи). Зрением после Ю.Б. Харитона в Институте химической физики никто больше не занимался, но фотохимия всегда была одним из ведущих научных направлений Института. Вероятно, поэтому широко мыслящие Н.Н. Семенов и его

ученик, заведующий отделом кинетики химических и биологических процессов, академик Н.М. Эмануэль одобрили предложение В.Г. Самсоновой перевести нашу небольшую фоторецепторную группу к ним, в Институт химической физики. В составе группы была мой друг и сподвижница в течение многих лет Ирина Борисовна Федорович. Успешно работает в лаборатории и поныне из состава той группы П.П. Зак.

Следует отметить, что в то время в Институте химической физики было уже довольно много сильных биологических групп и лабораторий, включая биологические лаборатории отдела Эмануэля, генетическую лабораторию члена-корреспондента АН СССР И.А. Раппопорта, биофизическую лабораторию Л.А. Блюменфельда, биофизический отдел будущего академика Л.А. Пирузяна. Переход нашей группы состоялся в 1970 г., а уже в 1972 г. группа превратилась в лабораторию физико-химических основ рецепции, как она называется и в настоящее время. Название лаборатории дал Н.М. Эмануэль. Под этим же названием в 1994 г. она вошла в Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, отделившийся от Института химической физики им. Н.Н. Семенова. Основное направление работ лаборатории было и остается – молекулярная физиология зрения.

Исследование молекулярных механизмов зрительной рецепции требует теснейшего сотрудничества физиологов с физиками и химиками, применения как традиционных, так и новых, неординарных для физиологии методов. Все это для нас сначала в Институте химической физики, а затем в Институте биохимической физики осуществилось в полной мере. В лаборатории были выполнены работы, касающиеся механизмов фототрансдукции, спектральной настройки, фотохимии и конформационных перестроек зрительных пигментов. Так, например, в 1985 г. сотрудники лаборатории биологи М.А. Островский, И.Д. Погожева и И.Б. Федорович и физики В.А. Лифшиц и В.А. Кузнецов впервые, используя спиновые метки и модифицированный метод электронного парамагнитного резонанса, показали повышение конформационной подвижности белковой части молекулы родопсина на одной из последних стадий фотолиза (метародопсина II). Это было принципиально важное наблюдение для понимания механизма взаимодействия фотоактивированного родопсина как G-белок-связывающего рецептора с G-белком в случае фоторецепции с так называемым трансдуцином. Работы в этом направлении были продолжены как в нашей лаборатории, так и во многих других, особенно активно в Америке – в известной лаборатории Хаббла.

Что касается фотохимии родопсина, то в последние годы нами совместно с лабораторией лазер-

ной спектроскопии Института химической физики им. Н.Н. Семенова (сначала с физиком О.М. Саркисовым, а затем с его учеником В.А. Надточенко) были подробно исследованы сверхбыстрые фотохимические реакции родопсина в фемто-пикосекундной шкале времени. Были получены интересные данные, в том числе впервые была показана фотообратимость родопсина на его самых ранних фемто-пикосекундных стадиях фотолиза [23]. Работы эти активно продолжаются.

По инициативе Н.М. Эмануэля еще в середине 70-х гг. нами были начаты и продолжаются до сих пор исследования механизмов повреждающего действия света на структуры глаза и физиологических систем защиты от опасности такого повреждения. В частности, ведутся работы по механизмам старения структур глаза, по исследованию экранирующих пигментов глаза позвоночных – меланосом и глаза беспозвоночных – оммохромов, по исследованию «пигмента старости» – липофусциновых гранул в клетках ретинального пигментного эпителия. Было показано, что меланосомы и оммохромы выполняют в глазу не только экранирующую функцию, но и проявляют выраженную антиокислительную активность (исследование проводили сотрудники лаборатории А.Е. Донцов и Н.Л. Сакина). Падение с возрастом количества меланосом в клетках ретинального пигментного эпителия глаза человека повышает уязвимость этих клеток к повреждающему действию света, особенно на фоне возрастного накопления в них липофусциновых гранул.

В 1992–1993 гг. нами совместно с англичанами впервые было показано, что эти гранулы – не инертный «шлак», накапливающийся в клетках ретинального пигментного эпителия с возрастом, как считалось ранее, а это обладающие выраженной фотоактивностью гранулы, генерирующие при действии видимого света активные, токсичные формы кислорода (в наших опытах супероксидные радикалы кислорода). Эта работа, опубликованная в 1993 г. в *Journal of Photochemistry and Photobiology* дала начало целому направлению исследований во многих лабораториях мира [24]. Фототоксичность липофусциновых гранул оказалась важным фактором в понимании механизмов повреждающего действия света на ретинальный пигментный эпителий и сетчатку, особенно в случае ее дегенеративных заболеваний. Эти же липофусциновые гранулы обладают к тому же сильной аутофлуоресценцией, поэтому они являются основным источником аутофлуоресценции глазного дна. В современной офтальмологии регистрация аутофлуоресценции глазного дна – важный неинвазивный диагностический метод. Сотрудники нашей лаборатории Т.Б. Фельдман и М.А. Яковлева совместно с офтальмологами из Межотраслевого научно-технического

комплекса «Микрохирургия глаза» (С.А. Борзенко и П.М. Арбуханова) подробно исследуют состав флуорофоров липофусциновых гранул в норме и при патологии, в том числе с целью усовершенствовать этот эффективный неинвазивный диагностический метод. Совсем недавно нами была подана заявка на патент, касающийся расширения диагностических возможностей этого метода.

В отношении механизмов старения сетчатки и ретинального пигментного эпителия интересные работы ведутся в нашей лаборатории группой П.П. Зака, которые успешно используют в качестве ускоренной модели старения японского перепела.

Важное место занимают в работе лаборатории сравнительно-физиологические исследования зрительных и экранирующих пигментов глаза беспозвоночных животных. Еще в конце 70-х – начале 80-х гг. мы начали эти исследования на биостанции Академии наук «Витязь» на Дальнем Востоке. Тогда мы исследовали спектральную чувствительность и зрительные пигменты прибрежного краба *Hemigrapsus sanguineus* и показали, что зрительные пигменты этого краба содержат в качестве хромофора альдегид витамина А1 (ретинол).

В течение последних двадцати пяти или более лет мы ведем сравнительно-физиологические исследования с нашими коллегами и друзьями из Хельсинского Университета – профессором Кристианом Доннером и доцентом Магнусом Линдстремом. Эксперименты проводятся как на Зоологической станции в Тверминне, недалеко от города Ханко, так и в нашей лаборатории в Москве. Объектами исследования служат две популяции креветок одного и того же вида – *Mysis relicta* (*Crustacea, Mysidae*), одна из которых обитает в море в хорошо освещенной световой среде, а другая – озерная обитает на большой глубине, где очень мало света. Оказалось – и это есть основной результат наших исследований – примерно за десять тысяч лет после ледникового периода, когда эти популяции разделились, их зрительные пигменты, зрительные клетки и вся сетчатка смогли хорошо приспособиться к совершенно различным условиям световой среды обитания. Недавно в хорошем международном журнале вышла статья, в которой мы обобщили результаты этих наших многолетних совместных исследований [25].

Начатые с приходом в Институт химической физики исследования механизмов повреждающего действия света на структуры глаза привели, в частности, к созданию нового поколения окрашенных искусственных хрусталиков глаза (интраокулярных линз). Более чем двадцатилетний опыт их клинического применения показал, что после удаления катаракты такие искусственные хрусталики надежно защищают сетчатку от вызванных светом осложнений. Эта работа была удостоена в 2006 г.

(М.А. Островский, П.П. Зак, Л.Ф. Линник, Х.П. Тахчиди) Премии правительства РФ.

Наш интерес к офтальмологии сохраняется. В самое последнее время совместно с лабораториями академика М.П. Кирпичникова и члена-корреспондента РАН П.М. Балабана мы занялись совершенно новым направлением, которое можно сформулировать как оптогенетика и протезирование дегенеративной сетчатки глаза. Речь идет о попытке (вполне реальной!) вернуть зрение (хотя бы частично) абсолютно слепым людям. Первые шаги сделаны, и первые статьи по этому поводу, а именно по поводу поиска новых оптогенетических «инструментов» – светочувствительных анионных и катионных канальных родопсинов, опубликованы [26, 27]. Но это наши самые первые шаги.

* * *

Фундаментальные и прикладные исследования в области физиологии зрения – от субмолекулярного уровня до организменного и психофизиологического – имеют в России давние и глубокие традиции. Многие из результатов этих исследований являются приоритетными.

История науки показывает, что по мере появления новых методов они, как правило, ранее всего

применялись для исследования механизмов зрения. Так было с оптической, затем электронной, а ныне конфокальной, силовой, двухфотонной лазерной сканирующей микроскопией, рентгеноструктурным анализом, электронным и ядерным магнитным резонансом, фемтосекундной лазерной спектроскопией, новейшими методами молекулярной генетики и биоинженерии, в том числе методами современной оптогенетики, все более изощренными электрофизиологическими методами (внутриклеточные микроэлектродные отведения, пэтч-клямп и многое другое), информационно-математическим анализом. Подобное перечисление можно было бы продолжить.

Зрение в системе естественных наук всегда было одной из увлекательнейших проблем не только для биологов, но и для физиков, химиков, математиков, а в системе гуманитарных наук – для психологов и философов.

Результаты фундаментальных исследований механизмов зрения принципиально важны как для медицины, в первую очередь офтальмологии и неврологии, физиологии труда (операторской деятельности), так и для создания новых информационных технологий, что в последнее время проявляется особенно ярко.

ЛИТЕРАТУРА

- С.И. Вавилов**
Вступительное слово президента АН СССР академика С.И. Вавилова на совещании по физиологической оптике 31 мая – 6 июня 1946 г. // Проблемы физиологической оптики. Т. VI. Москва, Ленинград: Изд. АН СССР, 1948. – 374 с.
- Х.С. Коштыяц**
Очерки по истории физиологии в России. Москва, Ленинград: Изд. АН СССР, 1946. – 496 с.
- К.А. Ланге**
Развитие и организация физиологической науки в СССР. Ленинград: Наука, 1978. – 302 с.
- В.Г. Самсонова**
Сеченов и физиология сенсорных систем // Иван Михайлович Сеченов: к 150-летию со дня рождения. Москва: Наука, 1980. С. 231–238.
- В.О. Самойлов, И.А. Вартамян, А.С. Батцев**
Зарождение и становление в России физиологии сенсорных систем // Очерки истории физиологических наук в СССР: истоки и особенности развития: материалы Первой Всесоюзной конференции по истории физиологических наук, Тарту, 1981 г. Ленинград: Наука, 1984. С. 84–98.
- М.Г. Ярошевский, Б.В. Логинов**
Особенности развития физиологической мысли в России // Физиологические науки в СССР: становление, развитие, перспективы. Ленинград: Наука, 1988. С. 94–116.
- С.И. Вавилов**
Глаз и солнце: О свете, Солнце и зрении. 10-е изд. Москва: Наука, 1981. – 128 с.
- М.Х. Пеккен**
Физиология, или наука о естестве человеческом. Санкт-Петербург: 1788.
- J. Muller**
Zur vergleichenden Physiologie des Gesichtssinnes des Menschen und der Thiere nebst einem Versuch über die Bewegungen der Augen und über den menschlichen Blick. Leipzig: 1826. – 519 S.
- М.М. Воинов**
К физиологии и аномалиям цветовых ощущений: Критика юнг-гельмгольцевской теории. Москва: Университет. типогр. (Катков и К°), 1874. – 83 с.
- J. Setschenow**
Ueber die Fluorescenz der durchsichtigen Augenmedien beim Menschen und einigen anderen Säugethieren // J. Archiv für Ophthalmologie, 1859. V. 5, Is. 2. Pp. 205–210. DOI: 10.1007/BF02720773.
- И.М. Сеченов**
Физиологические очерки (1884) // Избранные произведения. Москва: Изд-во Акад. мед. наук СССР, 1952. – 264 с.
- М.А. Островский, Н.Л. Сакина, И.Б. Федорович, В.М. Чеснов**
Физика и световая чувствительность глаза // Природа, 2001. Вып. 6. С. 70–77.

14. **М.А. Островский, Н.Л. Сакина, И.Б. Федорович, В.М. Чеснов**
История становления и развития физиологии органов чувств в России (XVIII в. – 1917 г.) // Вопросы истории естествознания и техники, 2002. Вып. 3. С. 448–471.
15. **М.А. Островский**
История развития физиологии зрения в Российской Академии наук // Вестник Российской Академии наук, 2011. Т. 81, вып. 3. С. 215–236.
16. **М.А. Островский, Н.Л. Сакина, В.М. Чеснов**
Развитие физиологии зрения в России в первое десятилетие Советской власти (1917–1950) // Вопросы истории естествознания и техники, 2011. Вып. 2. С. 22–35.
17. **С.И. Вавилов**
Микроструктура света (Исследования и очерки). Москва: Изд. АН СССР, 1950. – 199 с.
18. **Л.А. Орбели**
Условные рефлексы с глаза у собаки (1908) // Избранные труды в 5-ти томах. Т. 3. Вопросы высшей нервной деятельности и ее развития. Москва, Ленинград: Изд. АН СССР, 1964. С. 11–9.
19. **S. Hecht**
The Quantum Relations of Vision // Journal of the Optical Society of America, 1942. V. 32. Pp. 42–49. DOI: 10.1364/JOSA.32.000042.
20. **J. Chariton, C.A. Lea**
Some Experiments concerning the Counting of Scintillations Produced by Alpha Particles. Part II. The Determination of the Efficiency of Transformation of the Kinetic Energy of Alpha Particles into Radiant Energy // Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 1929. V. 122, Iss. 789. Pp. 320–334. DOI: 10.1098/rspa.1929.0022.
21. **Е.М. Брумберг, С.И. Вавилов**
Визуальные измерения статистических флуктуаций потока фотонов // Известия АН СССР. ОМЭН 7 серия. 1933. №7. С. 919–941.
22. **С. И. Вавилов**
Флуктуации света и их измерения визуальным методом // Труды I конференции по физиологической оптике 25–29 декабря 1934 г. Москва, Ленинград: Изд. АН СССР, 1936. С. 332–342.
23. **T.B. Feldman, O.A. Smitienko, I.V. Shelaev, F.E. Gostev, O.V. Nekrasova, D.A. Dolgikh, V.A. Nadtochenko, M.P. Kirpichnikov, M.A. Ostrovsky**
Femtosecond spectroscopic study of photochromic reactions of bacteriorhodopsin and visual rhodopsin // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2016. V. 164. Pp. 296–305. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.09.041.
24. **M. Boulton, A. Dontsov, J. Jarvis-Evans, M. Ostrovsky, D. Svistunenko**
Lipofuscin is a photoinducible free radical generator // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 1993. V. 19, Iss. 3. Pp. 201–204. DOI: 10.1016/1011-1344(93)87085-2.
25. **K. Donner, P. Zak, M. Viljanen, M. Lindström, T. Feldman, M. Ostrovsky**
Eye spectral sensitivity in fresh- and brackish-water populations of three glacial-relict *Mysis* species (Crustacea): physiology and genetics of differential tuning // Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology, 2016. V. 202, Iss. 4. Pp 297–312. DOI: 10.1007/s00359-016-1079-y.
26. **М.П. Кирпичников, М.А. Островский**
Оптогенетика и протезирование дегенеративной сетчатки // Вестник офтальмологии, 2015. Т. 131, вып. 3. С. 99–111.
27. **A.Y. Malyshev, M.V. Roshchin, G.R. Smirnova, D.A. Dolgikh, P.M. Balaban, M.A. Ostrovsky**
Chloride conducting light activated channel GtACR2 can produce both cessation of firing and generation of action potentials in cortical neurons in response to light // Neuroscience Letters, 2017. V. 640. Pp. 76–80. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.01.026.

Высшая нервная деятельность. История изучения ориентировочного рефлекса

Higher Nervous Activity. History of the Orientative Reflex Study

В.Г. Скребицкий

Представление об ориентировочном рефлексе (ОР) как об одном из важнейших элементов высшей нервной деятельности было изложено И.П. Павловым в его книге «Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных» [1]. В главе, посвященной этой проблеме, было написано следующее: «Постоянно, можно сказать ежеминутно, при наших опытах дает себя знать... положительная, активная реакция животного на всякое колебание в окружающей его обстановке... Каждый звук, как бы он ни был слаб... каждое колебание интенсивности общего освещения комнаты – скроется ли быстро солнце за облаками, прорвется ли луч света из-за туч... коснется ли что-нибудь кожи собаки (муха, ничтожный куsocек штукатурки с потолка) – во всех этих случаях

наступает деятельность того или другого отдела скелетной мускулатуры: придут в специальное движение глаза, уши, ноздри... Перед нами опять роковая реакция организма – простой рефлекс, который мы называем ориентировочным, установочным рефлексом. При появлении в окружающей среде новых агентов по направлению к ним устанавливаются соответствующие воспринимающие поверхности для наилучшего на них отпечатка внешнего раздражения... Раздраженные же пункты, в свою очередь, подавляют, тормозят наш условный рефлекс. Перед экстренным требованиям внешней обстановки должна временно отступить другая текущая деятельность».

Это описание ориентировочного рефлекса ставит, по крайней мере, два вопроса, каждый из которых является предметом многочисленных исследований: 1. Что такое «новый агент»? Каким образом нервная система отличает новый раздражитель от того, который уже был предъявлен? Этот вопрос, казалось бы, вполне понятный на бытовом уровне, требует научной расшифровки, когда речь идет о нейрофизиологических механизмах. 2. Каков механизм получения в анализаторных системах «наилучшего на них отпечатка внешнего раздражения»?

Говоря о первом вопросе, следует отметить работы выдающегося отечественного ученого академика Педагогической академии, профессора Е.Н. Соколова. Автору настоящей статьи посчастливилось лично хорошо узнать этого замечательного человека, который был его оппонентом кандидатской и докторской диссертациям. Помню его отзывы, сочетавшие острую критику и неизменную доброжелательность.

Е.Н. Соколов развил представление о том, что в мозгу формируется нейронная модель стимула, запечатлевающая параметры многократно повторенного индифферентного раздражителя. При предъявлении очередного стимула мозг отмечает малейшее отклонение от параметров повторяющегося стимула благодаря сравнению его с моделью, хранящейся



*Евгений Николаевич Соколов
(1920–2008)*

в памяти. Эти отклонения могут касаться изменения интенсивности, длительности, цвета, формы, частоты и т.д. В нейронной модели запечатлеваются не только элементарные, но и сложные признаки, например комплексы раздражителей – совместное или последовательное применение нескольких раздражителей. Появление какого-то нового элемента (как в случаях, приводимых И.П. Павловым в процитированном выше отрывке), вызывает ОР. Нейронная модель стимула многомерна, она фиксирует одновременно все его параметры, что доказывается восстановлением ОР при изменении любого физического свойства повторяющегося стимула даже в случае уменьшения интенсивности или укорочения его длительности.

Таким образом, если вновь предъявляемый стимул по своим параметрам совпадает с нейронной моделью, то возникает «сигнал согласования», приводящий к угасанию ОР и развитию торможения. Так, например, при повторении одного и того же звука (мерный стук колес в вагоне поезда) у пассажира может развиваться сонное торможение. Наоборот, несовпадение с нейронной моделью вызывает «сигнал рассогласования» и ОР. В начальный период развития своих представлений Е.Н. Соколов рассуждал в понятиях функциональных блоков, не привязывая их к конкретным мозговым структурам. Эти блоки включают воспринимающее и исполнительное устройства, блок с моделью стимула, компаратор (устройство, в котором осуществляется операция сравнения стимула с сигналом, поступающим от блока с моделью), блок активирующей системы, определяющий уровень активности исполнительного устройства ОР. По мере формирования модели она усиливает свое тормозное влияние на неспецифическую систему мозга. Торможение носит избирательный характер, оно ухудшает восприятие только повторяющегося стимула. В случае несовпадения стимула с моделью в компараторе возникает сигнал рассогласования, который активирует исполнительное устройство [2].

Изучение нейронных коррелятов ОР выявило существование особого класса нейронов – «нейронов новизны», которые были обнаружены в разных структурах мозга. Так, в частности, в исследованиях, проведенных на кафедре высшей нервной деятельности биофака МГУ О.С. Виноградовой (о которой подробно речь будет идти ниже) и Д.Ф. Линдсли такие нейроны были обнаружены в зрительной коре кролика [3].

Как уже было отмечено, сначала Е.Н. Соколов не связывал формирование нервной модели стимула с какой-то конкретной структурой мозга и наиболее вероятной ему представлялась кора головного мозга. Однако после открытия О.С. Виноградовой в поле САЗ гиппокампа (аббревиатура «СА» происходит

от латинских слов «Cornu Ammonis», то есть «аммонов рог») двух групп нейронов, реакции которых обнаружили характеристики ОР (В-нейроны, реагирующие возбуждением, и Т-нейроны, отвечающие на новый стимул торможением), он связал нервную модель стимула с нейронами гиппокампа.

Рассуждая в понятиях рецепторных полей (о них более подробно будет сказано ниже) и эффективности синапсов Е.Н. Соколов полагал, что формирование нервной модели определяется тем, что множество нейронов-детекторов конвергируют на нейронах поля САЗ гиппокампа (нейроны новизны и тождества), создавая на каждом из них универсальное рецептивное поле, охватывающее всю рецепторную поверхность животного. При действии стимула происходит селективное включение детекторов. С повторением раздражителя возбуждение детекторов сохраняется прежним, однако меняются эффективность их синаптических связей на нейронах гиппокампа. «Синаптические веса» задействованных пластических синапсов на гиппокампальных нейронах новизны уменьшаются пропорционально частоте и силе приходящего возбуждения. В результате возбуждающий ответ нейрона новизны на повторяющийся стимул подавляется, и от этого нейрона регистрируется лишь фоновая активность. С повторением стимула параллельно меняется и реакция нейронов тождества, с которыми детекторы связаны не возбуждающими, а тормозными пластическими синапсами. Их тормозная реакция на новый стимул постепенно уменьшается, и нейрон сохраняет лишь свою фоновую активность. Е.Н. Соколов предположил, что реципрокные сигналы от нейронов новизны и тождества противоположно воздействуют на активирующую и синхронизирующую системы мозга. Новый раздражитель вызывает реакцию активации, так как возбуждает активирующую и тормозит синхронизирующую (инактивирующую) системы мозга. Привычный стимул перестает возбуждать активирующую неспецифическую систему и при этом через нейроны тождества стимулирует неспецифические тормозные влияния.

Если рассматривать нервную модель стимула с точки зрения активированных синапсов на нейронах новизны и тождества, то можно сказать, что она представлена матрицами потенцированных синапсов, связанных со свойствами раздражителя и отражающими его конфигурацию. Новый стимул активирует синапсы, еще не подвергнувшиеся пластическим перестройкам, что определяет появление ОР за счет возбуждения активирующей и подавления инактивирующей систем мозга. Величина ОР увеличивается пропорционально величине различия (рассогласования) между новым стимулом и сформированной нервной моделью.



Ольга Сергеевна Виноградова
(1929–2001)

Дальнейший прогресс в понимании механизма ОР связан с применением компьютерной техники усреднения при изучении связанных с событиями потенциалов мозга (ССП). Здесь мы позволим себе процитировать с небольшими изменениями соответствующий раздел книги, вышедшей под редакцией известного психофизиолога, профессора Ю.И. Александрова [4], посвященный связи ОР и ССП: «Значительный вклад в идентификацию и классификацию различных компонентов ССП и в поиски мозговых аналогов сигналов рассогласования внесли работы Р. Наатанена и его коллег. Им выявлена специфическая мозговая волна, названная негативностью рассогласования (НР). Она получена в опытах, в которых в случайном порядке и с короткими межстимульными интервалами (не более 10–14 с) следовали стандартный (часто повторяющийся, 80–90%) и девиантные (несколько отклоняющиеся от стандарта и редко предъявляемые, 20–10%) стимулы. При этом внимание испытуемого было направлено на чтение интересной книги». Р. Наатанен для извлечения НР предложил процедуру вычитания ССП на стандартный стимул из ССП на девиантный стимул. Им представлено большое количество экспериментальных доказательств связи НР с операцией сличения действующего стимула с короткоживущим (не более 20 с) следом стандартного стимула в памяти. Чем сильнее они отличаются, тем больше амплитуда и короче латенция НР [5].

Суммируя результаты собственных исследований с данными Р. Наатанена и его коллег, Е.Н. Соколов выделяет два типа энграмм, с которыми связано возникновение произвольного и произвольного ОР. Когда единицы кратковременной памяти подключены к нейронам новизны и тождества прямо в виде потенцированных синапсов

от детекторов-признаков, сигнал рассогласования, возникающий при несовпадении стимула с энграммой, определяет генерацию произвольного ОР. Его сигнал рассогласования представлен в НР и неспецифическом компоненте Н1. Если же к нейронам новизны и тождества подключены единицы долговременной памяти и они обеспечивают произвольное удержание шаблона, то совпадение стимула с шаблоном порождает сигнал согласования или совпадения. Р. Наатанен выделил среди компонентов ССП особый потенциал, который коррелировал с произвольным вниманием. Эта волна получила название процессной негативности (ПН). Сигнал совпадения достигает нейронов активирующей системы и вызывает условный ОР, направленный на значимый стимул. В случае несовпадения стимула с шаблоном сигнал совпадения и ПН не возникают, ОР на значимый стимул не появляется. При этом стимулы, отличающиеся от релевантного, вызывают безусловный ОР, произвольное внимание, которое представлено негативностью рассогласования и неспецифическим компонентом Н1 [6].

Идеи Е.Н. Соколова о роли гиппокампа как компаратора входящей информации с нейронной моделью стимула нашли развитие в трудах О.С. Виноградовой – блестящем представителе отечественной психофизиологии и нейропсихологии. Автору этих строк приятно думать о том, что его связывали с Ольгой Сергеевной многие годы дружеских отношений. В подтверждение этих слов привожу дарственную надпись на ее замечательной книге «Гиппокамп и память» (рис. 1).

В 1969 г. Ольга Сергеевна организовала лабораторию системной организации нейронов в Институте биологической физики АН СССР (Пушино) и возглавляла ее до конца жизни. В центре ее интересов всегда была проблема активности нейронов лимбической системы (и в первую очередь гиппокампа) при обработке новой значимой информации. Она пришла к выводу, что гиппокамп играет решающую роль в механизмах ориентировочного рефлекса на сенсорные стимулы и работает как компаратор, определяющий, будет ли поступившая информация сохранена в памяти (если она новая), или проигнорирована (если она была сохранена ранее). Эти идеи были опубликованы в ряде книг, получивших широкую известность как у нас, так и за границей [7–9]. Тесно связанным с проблемой гиппокампа является вопрос о происхождении и функциональной роли тета-ритма. В лаборатории системной организации нейронов было установлено, что эндогенный генератор гиппокампального тета-ритма – медиальная септальная область, а частота тета-ритма зависит от интенсивности восходящей афферентации [10]. О.С. Виноградова была также одним из первых ученых в нашей стране,

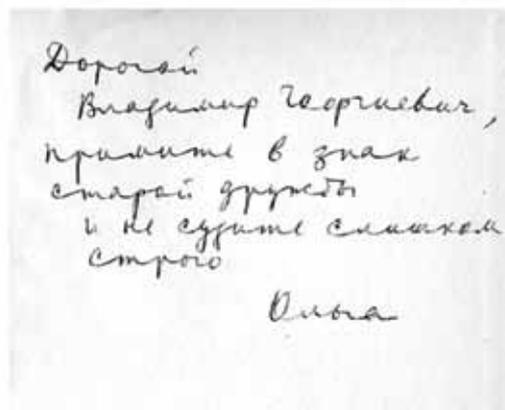
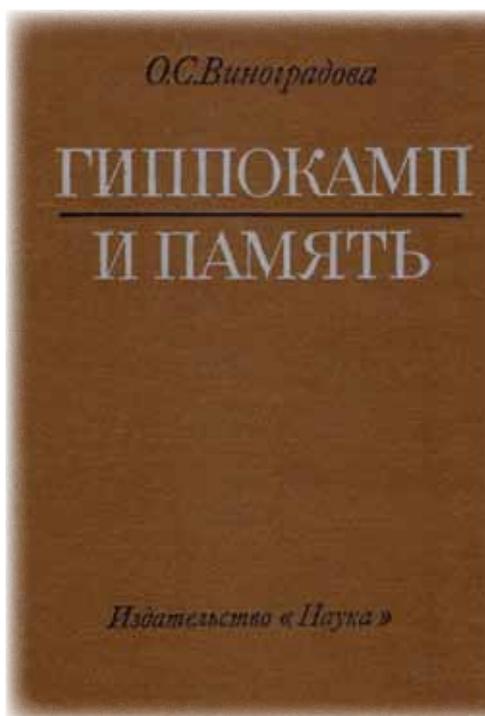


Рис. 1. Дарственная надпись на книге «Гиппокамп и память».

инициировавшей работы по нейротрансплантации, значение которой в наши дни трудно переоценить.

Заслуги Ольги Сергеевны были высоко оценены международной научной общественностью. В 1979 г. она стала лауреатом премии им. Кеннета Крайка (Кэмбриджский университет, Великобритания) за фундаментальный вклад в изучение функций гиппокампа. У себя в Институте в Пущино она проводила регулярные конференции, посвященные различным аспектам деятельности лимбической системы. На эти конференции съезжались ученые со всего мира, многие из которых были друзьями Ольги Сергеевны. Приятно отметить, что ученики Ольги Сергеевны поддерживают эту традицию и по сей день: раз в два года в Пущино проходят конференции, посвященные ее памяти, на которые по-прежнему съезжаются ее ученики и коллеги. Она внесла большой вклад в развитие международных связей советской и российской нейронауки. В 1958 г. была членом Оргкомитета Московского симпозиума по нейробиологии, на который впервые были приглашены зарубежные ученые. Этот симпозиум положил начало развитию сотрудничества советской и международной нейронауки. Ольга Сергеевна была членом Международной Организации по исследованию мозга (The International Brain Research Organization – IBRO) с момента ее организации, а также Европейской научной ассоциации, членом редколлегии международных и российских журналов, выступала с лекциями во многих ведущих университетах мира. Многие поколения советских и российских ученых изучали гиппокамп по трудам О.С. Виноградовой.

Своеобразным развитием учения об ориентировочном рефлексе были идеи, выдвинутые выдающимся отечественным психофизиологом Иосифом Моисеевичем Фейгенбергом. Суть этих идей состоит в том, что мозг животного (в том числе и человека) постоянно прогнозирует событие, которое может произойти в следующий момент. Этот прогноз основывается на предшествующем опыте и носит вероятностный характер. Фейгенберг назвал



Иосиф Моисеевич Фейгенберг
(1922–2016)

это явление «вероятностным прогнозированием». В своих книгах, а также на лекциях и семинарах он приводил многочисленные примеры вероятностного прогнозирования. Например, у студента, сидящего на лекции не возникнет ориентировочная реакция, если в аудиторию войдет запоздавший студент: эта ситуация вполне прогнозируема; если войдет лев, это вызовет бурную ориентировочную реакцию. В зоопарке у зрителей, наблюдающих клетку со львами, все будет как раз наоборот: если войдет еще один лев, это будет вполне прогнозируемо, если войдет запоздавший студент... В этой связи очень интересны соображения И.М. Фейгенберга о природе шизофрении. Много работая в психиатрической клинике, он пришел к выводу о том, что одним из симптомов шизофрении является нарушение вероятностного прогнозирования. Для шизофреника всякая ситуация, в каком-то смысле, является равновероятной. В качестве примера он приводит явление, получившее название «иллюзия Шарпонтье». Суть его состоит в следующем: испытуемому кладется на ладонь определенного цвета шар, весомый, скажем, один килограмм, и дается инструкция удерживать руку в горизонтальном положении; под влиянием тяжести шара человек совершает мышечное усилие, которое регистрируется прибором; затем ему кладется на ладонь точно такой же по виду шар, и человек, прогнозируя, что это тот же самый шар, делает такое же усилие, как и в прошлый раз. Однако предъявляемый новый шар весит всего несколько грамм. Так ведет себя нормальный испытуемый. Шизофреник не поддается этой иллюзии: вероятностное прогнозирование у него не работает (или работает очень слабо), и его мышечное усилие адекватно реальному весу шара. Примеров, подобных иллюзии Шарпонтье, в жизни можно привести очень много. Другим объективным проявлением вероятностного прогнозирования является динамика ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Нормальный человек характеризуется тем, что при появлении неожиданного раздражителя в его ЭЭГ происходит подавление альфа-ритма (так называемая «реакция пробуждения», англ. "arousal"). Оно является результатом рассогласования прогнозируемого события с реально возникающим. В ЭЭГ шизофреника «реакция пробуждения» практически отсутствует, свидетельствуя о том, что всякое событие является для него равновероятностным. Свои идеи И.М. Фейгенберг изложил в ряде книг [11–13] и в блестящих лекциях, которые он читал в Центральном институте усовершенствования врачей в Москве, а также на конференциях в ряде зарубежных стран.

Другая сторона ориентировочного рефлекса, как было уже отмечено выше, заключается в получении в анализаторных системах «наилучшего

на них отпечатка внешнего раздражения». Нейрофизиологическим коррелятом этого «наилучшего отпечатка» является расширение рецептивных полей различных анализаторов. Под рецептивным полем центрального нейрона обычно понимают ту зону периферической части анализатора, стимуляция которой вызывает реакцию в данном нейроне. Так, например, если при регистрации спонтанной активности нейрона сенсомоторной коры раздражение передней правой лапы животного вызывает активацию этого нейрона, то поверхность передней правой лапы и будет рассматриваться как рецептивное поле этого нейрона. Другой пример: регистрация активности нейрона зрительной области коры или наружного коленчатого тела (НКТ); стимуляция точечным «засветом» той зоны сетчатки, которая вызывает реакцию нейрона и будет его рецептивным полем. Детальное исследование рецептивных полей зрительных нейронов было проведено Хюбелом и Визелом [14], за что эти авторы были удостоены Нобелевской премии. В работах Мелдерса и Годфрейнда [15] было четко продемонстрировано расширение рецептивных полей НКТ во время «реакции пробуждения». Аналогичные изменения были описаны для корковых и подкорковых отделов других анализаторов, создавая условия для «наилучшего на них отпечатка внешнего раздражения».

Следует отметить, что рецептивное поле нейрона состоит из возбуждающего центра и тормозной периферии. Последняя создается за счет того, что приходящее к нейрону возбуждение, заставляет их разряжаться, активируя тормозные интернейроны, которые это возбуждение ограничивают. Такой механизм является универсальным для нейронных сетей, предохраняющим их от бесконтрольного распространения возбуждения по нейронным цепочкам, «раскачивания» всей нейронной сети, что может привести к возникновению эпилептической активности. Этот же механизм возвратного «латерального» торможения лежит в основе формирования рецептивных полей нейронов. Таким образом, расширение рецептивных полей обусловлено подавлением латерального торможения, за счет активации структур мозга, обеспечивающих реакцию пробуждения. Значительный вклад в понимание механизмов подавления возвратного торможения кортикальных нейронов во время ориентировочной реакции внесли работы В.Г. Скребицкого, который один из первых в мире осуществил внутриклеточную регистрацию работы корковых нейронов бодрствующего животного (кролика) [16, 17]. Им было показано, что во время действия стимула, вызывающего ОР, происходит подавление медленной волны фокальных ответов на вспышки света в зрительной области коры головного мозга животного.

Внутриклеточный анализ показал, что эта медленная волна отражает суммарный тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП) большого числа пирамидных нейронов коры. Подавление ТПСП, т.е. торможение торможения, приводит к усилению начального разряда нейрона, что и лежит в основе расширения рецептивного поля. Морфологической основой «торможения торможения» в кортикальных нейронах послужили работы, показавшие, что нейроны базальных ганглиев оканчиваются на определенной группе тормозных интернейронов коры, которые, в свою очередь, тормозят другие интернейроны. Таким образом, во время ОР и сопровождающего его arousal происходит растормаживание нейронов первичных воспринимающих областей коры головного мозга, что приводит к улучшению восприятия во всех анализаторных системах. Интересно, что, как показал А.Я. Сунин [18] в работе, посвященной зрительной системе, расширение рецептивных полей нейронов сопровождается некоторым снижением их дирекциональной чувствительности.

Это наблюдение логично укладывается в общую концепцию биологической значимости ОР. Действительно, когда возникает стимул, вызывающий ОР, животному важно быстро оценить биологическую значимость этого стимула, чему способствует расширение рецептивных полей всех анализаторов; менее значимые характеристики стимула, такие как детали его перемещения, отступают на второй план.

Таким образом, отечественными учеными был внесен значительный вклад в одну из важнейших проблем высшей нервной деятельности – механизмы ориентировочного рефлекса. Следует отметить, что, хотя в западной литературе термин «ориентировочный рефлекс» (в отличие от термина «условный рефлекс») не прижился, все равно, базисные процессы, лежащие в основе «настороженности», arousal, т.е. реакции на новый неожиданный стимул, в рамках проблемы ОР были исследованы достаточно полно и эти работы занимают достойное место в истории физиологии в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

- И.П. Павлов**
Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. Москва: Наука, 1973. – 670 с.
- Е.Н. Соколов**
Нейрональные механизмы ориентировочного поведения. Нейрофизиологические механизмы внимания. Москва: МГУ, 1979. – 215 с.
- О.С. Виноградова, Д.Ф. Линдсли**
Угашение реакций на сенсорные стимулы одиночных нейронов зрительной коры неанестезированных кроликов // Журн. высш. нервн. деят., 1963. Т. 13, №2. С. 207–217.
- Основы психофизиологии: Учебник / Под ред. Ю.И. Александрова. Москва: ИНФРА-М, 1997. – 349 с.
- R. Naatanen, P. Paavilainen, H. Tiitinen, D. Jiang, K. Alho**
Attention and mismatch negativity // Psychophysiology, 1993. V. 30, Iss. 5. Pp. 436–150.
- E.N. Sokolov**
Foreword // R. Naatanen. Attention and brain function. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1992. – 494 pp.
- О.С. Виноградова**
Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологические механизмы. Москва: Изд-во АПН, 1961. – 206 с.
- О.С. Виноградова**
Гиппокамп и память. Москва: Наука, 1975. – 239 с.
- О.С. Виноградова**
Functional Organization of the Limbic System in the Process of Registration of Information: Facts and Hypotheses // The Hippocampus. Eds R.L. Isaacson, K.H. Pribram. New-York: Plenum Press, 1984. Pp. 1–69.
- О.С. Виноградова**
Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm // Progr. Neurobiol., 1995. V. 45, Iss. 6. Pp. 523–583.
- И.М. Фейгенберг**
Мозг, психика, здоровье. Москва: Наука, 1972. – 111 с.
- И.М. Фейгенберг**
Клинические нарушения взаимодействия анализаторов. Москва: Медицина, 1975. – 168 с.
- И.И. Гуревич, И.М. Фейгенберг**
Какие вероятности «работают» в психологии // Вероятностное прогнозирование в деятельности человека. Под ред. И.М. Фейгенберга, Г.Е. Журавлева. Москва: Наука, 1977. – 392 с.
- D.H. Hubel, T.N. Wiesel**
Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex // J. Physiol., 1959. V. 148, Iss. 3. Pp. 574–591.
- M. Meulders, J.M. Godfraind**
Influence du réveil d'origine réticulaire sur l'étendue des champs visuels des neurones de la région genouillée chez le Chat avec cerveau intact ou avec cerveau isolé // Exp. Brain Res., 1969. V. 9, Iss. 3. Pp. 201–220.
- V.G. Skrebitsky**
Postsynaptic inhibition in photically evoked responses and its change during distraction of the animals // Brain Res., 1969. V. 14, Iss. 2. Pp. 510–512.
- V.G. Skrebitsky, I.N. Sharonova**
Reticular suppression of flash-evoked IPSPs in visual cortex neurons // Brain Res., 1976. V. 111, Iss. 1. Pp. 67–78.
- А.Я. Сунин**
Нейронные механизмы зрительного анализатора. Москва: Наука, 1974. – 172 с.

Достижения Казанской физиологической школы за последние 100 лет

The Kazan Physiological School Achievements for the Last 100 Years

А.Л. Зефиров

Сто лет назад в Петрограде было образовано Российское физиологическое общество, призванное объединить всех физиологов России. Казанская физиологическая школа, одна из старейших в России, получила широкое признание в отечественной физиологии и медицине. Всем известно высказывание Ивана Петровича Павлова, который, оценивая труды казанских физиологов, писал: «С полным основанием можно говорить о целой физиологической школе». Традиционными для Казанской физиологической школы являются высокое методическое совершенство, тесная связь морфологии и физиологии, постоянный интерес к деятельности нервной системы и регуляции физиологических функций, а также к процессам передачи информации в центральных и периферических синапсах. Становлению и развитию школы способствовали широкие связи с другими физиологическими школами страны, особенно с московской и петербургской, а также дружественные и творческие отношения с зарубежными коллегами-физиологами. В данной статье будут изложены основные достижения Казанской физиологической школы за последние 100 лет.

Преподавание физиологии началось на медицинском факультете с первого года основания Казанского Императорского университета (1804) (рис. 1). 7(5) ноября 1804 г. российский император Александр I подписал Утвердительную грамоту и Устав Казанского Императорского университета, согласно которым предусматривалось четыре отделения, в том числе отделение врачебных и медицинских наук. В 1806 г. была открыта первая кафедра анатомии, физиологии и судебной врачебной науки на медицинском факультете, а в 1876 г. – вторая, на естественно-математическом отделении университета [1].

Начало развития экспериментальной физиологии в Казанском Императорском университете связано с именем Филиппа Васильевича Овсянникова (1827–1917). Благодаря его усилиям в начале 60-х гг. на медицинском факультете Казанского университета сформировалось морфофизиологическое направление исследований.

Следующий этап истории физиологии Казанского университета связан с профессором, деканом медицинского факультета, а позже ректором



Рис. 1. Императорский Казанский университет во второй половине XIX в.



Рис. 2. Здание лабораторий медицинского факультета, 1896 г.

университета Николаем Осиповичем Ковалевским (1840–1891). В течение четверти века (1865–1891 гг.) в университете – единственном в то время на востоке России высшем учебном заведении – с большим успехом изучали вегетативные функции организма.

По инициативе Ковалевского была создана первая в России лаборатория по изучению кровообращения, построено здание лабораторий медицинского факультета (1890) (рис. 2).

В 1891 г. руководителем физиологической лаборатории медицинского факультета Казанского университета был назначен Николай Александрович

Миславский (1854–1928). Его исследования о строении и расположении дыхательного центра получили всемирное признание [2].

В Казанском университете к концу XIX – началу XX вв. складывалось отношение к физиологии как лидирующей науке в образовании врача и подготовке научных кадров. В физиологической лаборатории казанские клиницисты получали солидную физиологическую подготовку, здесь они учились «думать физиологически». Среди них – терапевты, хирурги, окулисты, педиатры и др. Вот некоторые известные имена: академики А.В. Вишневский



Н.А. Миславский и преподаватели Казанского университета (примерно 1909–1911 гг.)



А. Ф. Самойлов, 1903 г.

и В.В. Чирковский, Р.А. Лурия, Н.К. Горяев, А.Г. Тергулов, И.В. Домрачев. В Казани работали известные отечественные специалисты: академики В.М. Бехтерев, В.В. Парин, И.П. Разенков, К.М. Быков, член-корреспондент АМН СССР А.В. Кибяков и М.В. Сергиевский, академики АН УССР Ф.Н. Серков и Д.С. Воронцов, член-корреспондент АН БССР И.А. Ветохин и многие другие [3].

В 1863 г. медицинский факультет университета поставил вопрос о создании ветеринарного отделения. Ветеринарный институт как самостоятельное учреждение был открыт в 1873 г. Физиологическая лаборатория в этом институте была организована в 1904 г., а кафедра физиологии – в 1910 г. Основные научные направления деятельности кафедры были заложены профессором Константином Рафайловичем Викторовым (1878–1958).

В 30–60-е гг. XIX в. в университете существовал Педагогический институт, позднее он вышел из состава университета и преобразовался в самостоятельный институт, в котором в 1950 г. была создана кафедра анатомии и физиологии (заведующий Осман Джамалетдинович Курмаев (1903–1981)).

В 1930 г. из Казанского университета был выведен медицинский факультет и создан медицинский институт (ныне Казанский государственный медицинский университет).

Физиологические исследования в Казани осуществляются и в других научных учреждениях. Так, в Казанском научном центре РАН по инициативе академика Евгения Евгеньевича Никольского в 1993 г. в Казанском институте биохимии и биофизики создана лаборатория биофизики синаптических

процессов, а в физико-техническом институте в 1989 г. – лаборатория биофизики (заведующий, профессор Халил Латыпович Гайнутдинов).

Основные направления физиологических исследований

Научные интересы физиологов Казани в XX в. складывались из вопросов физиологии нервной системы и нервной регуляции физиологических функций. Можно выделить следующие традиционные для Казанской физиологической школы направления исследований: 1) электрофизиологические исследования возбудимых тканей; 2) физиологическая роль медиаторов; 3) молекулярные механизмы передачи возбуждения в нервно-мышечном синапсе; 4) тонические рефлексы и управление движениями; 5) регуляция работы сердца.

Электрофизиологические исследования возбудимых тканей

Начало XX в. для Казанской физиологической школы связано с именем Александра Филипповича Самойлова (1867–1930). 3 октября 1903 г. он был избран заведующим кафедрой зоологии, сравнительной анатомии и физиологии на естественно-математическом отделении университета (1903–1930 гг.). Позднее руководил кафедрой физиологии в Московском университете (с 1924 г.), с 1929 г. – также кафедрой нормальной физиологии медицинского факультета Казанского университета.

С приходом Самойлова произошло техническое «перевооружение» физиологической лаборатории. Он имел отличную физиологическую подготовку, полученную в школах выдающихся физиологов И.П. Павлова и И.М. Сеченова и за рубежом. В 1906 г. приобрел струнный гальванометр, созданный голландским профессором В. Эйнтховеном, с помощью которого впервые в России были зарегистрированы кардиограммы сначала здорового, а потом больного человека, а также кардиограммы различных животных (рис. 3). Самойлов создал первую в России электрофизиологическую лабораторию, которая почти двадцать лет оставалась единственным в России центром обучения электрофизиологическому методу исследования. Здесь получили подготовку многие видные отечественные ученые: И.С. Беритов, М.Н. Ливанов, Ф.Н. Серков, В.В. Парин и др. Академик В.В. Парин, ученик Самойлова, писал: «Сюда, как паломники в Мекку, съезжались со всей России физиологи, чтобы научиться работать с эйнтховенским струнным гальванометром – святая святых лабораторий» [5].

Самойловым проведены многочисленные исследования, положившие начало современной фундаментальной и клинической электрокардиографии, заложены основы клинической физиологии.

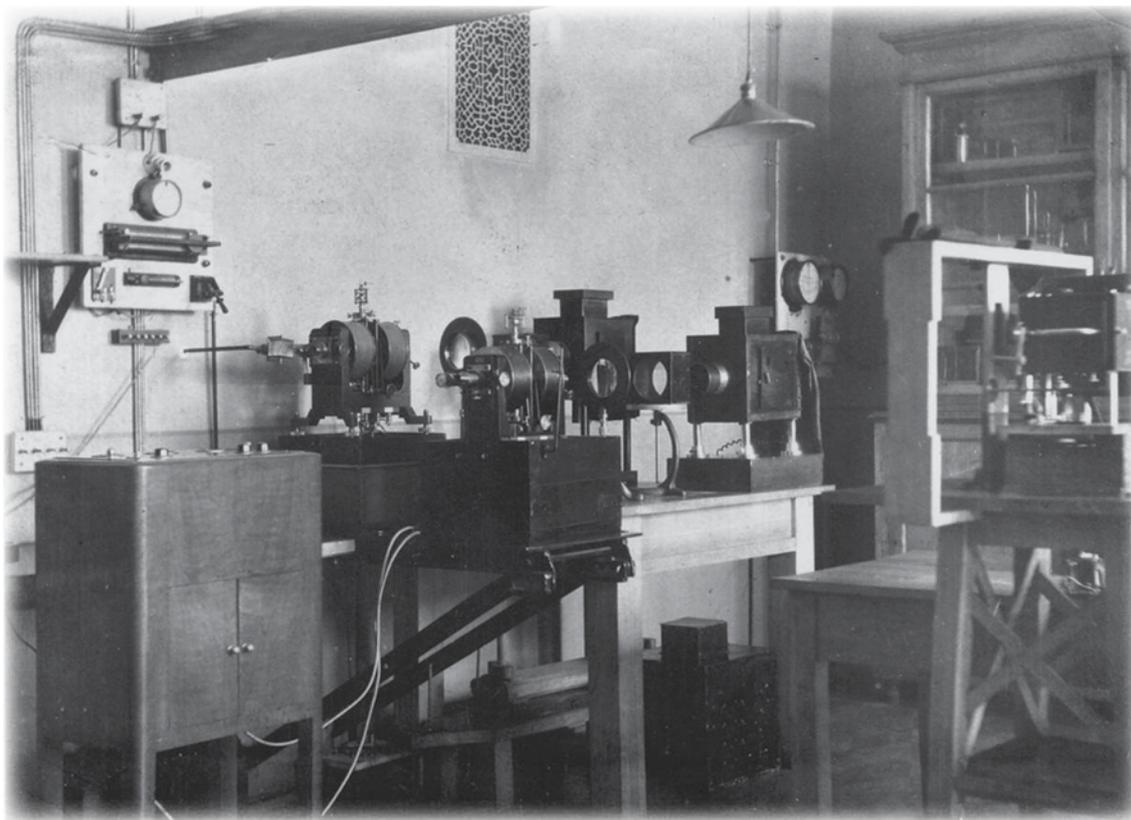


Рис. 3. Установка из двух струнных гальванометров в лаборатории А.Ф. Самойлова (снимок 1928–1930 гг.).

На IV Всесоюзном съезде физиологов (1930 г., Харьков) на заседании, посвященном проблемам электрофизиологии, Самойлов выступил с обзорным докладом «Электрофизиологический метод в учении о рефлексах» [6], который вызвал большой интерес. С тех пор электрофизиологический метод становится основным не только в фундаментальных, но и в прикладных исследованиях.

Исследования в области электрофизиологии были продолжены Даниилом Семеновичем Воронцовым (1886–1965), который заведовал кафедрой физиологии в университете в 1930–1935 гг. Им установлено, что нервный импульс, кроме обычных быстрых токов действия, сопровождается длительной следовой электроотрицательностью. Исследуя механизм пессимального торможения нервно-мышечной передачи при помощи отведения токов действия мышцы, Д.С. Воронцов показал (1937 г.), что одним из механизмов такого торможения является взаимодействие нервных импульсов в нервных окончаниях. Серия работ Воронцова посвящена выяснению природы медленных электрических колебаний, возникающих в центральной нервной системе (ЦНС) и распространяющихся вдоль спинномозговых корешков. Он впервые зарегистрировал положительные электротонические потенциалы в вентральных корешках, а также длительные отрицательные потенциалы в ответ на раздражение мозга [7].

В настоящее время на вооружении казанских физиологов имеются все самые современные электрофизиологические методы регистрации сигналов в нервной системе и других возбудимых клетках. Эти методы вместе с оптическими и методами математического моделирования позволили получить приоритетные данные о молекулярных механизмах межклеточной коммуникации.

Физиологическая роль медиаторов

Задолго до официального утверждения медиаторной теории химические механизмы в осуществлении вегетативной иннервации были продемонстрированы в исследованиях казанских ученых.

В лаборатории Ковалевского И.Г. Навалихин обнаружил так называемое парадоксальное расширение зрачка («Заметка о расширении зрачка при остановке дыхания», 1869) [8]. Это явление наблюдалось в условиях его симпатической денервации. Позднее В.В. Чирковский (в будущем известный офтальмолог, академик АМН СССР) под руководством Миславского в 1904 г. наблюдал расширение денервированного зрачка в ответ на разнообразные чувствительные раздражения. Несомненно, в то время Н.А. Миславский стоял на пороге открытия химического механизма действия симпатических нервов. Однако оно не состоялось, вероятно потому, что был открыт гормон мозгового слоя надпочечников – адреналин. Его действие показалось

наиболее возможной причиной парадоксального расширения зрачка. Медиаторная теория передачи возбуждения была высказана на других основаниях Эллиотом в 1905 г. и доказана О. Леви в опытах с гуморальным переносом нервного влияния на сердце (Нобелевская премия, 1936 г.).

Вскоре после первых публикаций О. Леви в докладе на заседании Казанского общества психиатров и невропатологов, которое проходило в 1923 г., А.Ф. Самойлов изложил химическую теорию передачи возбуждения с двигательного нерва на скелетную мышцу, а в следующем году опубликовал основные положения этой теории в сборнике, посвященном 75-летию И.П. Павлова. Основанием для выдвижения этих предположений явились электрофизиологические исследования температурного коэффициента скорости распространения возбуждения по нерву, с одной стороны, и проведение возбуждения в мионевральном соединении – с другой. На основании этого Самойлов приходит к заключению, что процесс распространения возбуждения по нерву преимущественно физический, а процесс передачи возбуждения с нерва на мышцу – химический. Он распространил эти взгляды на все случаи синаптических связей: *«Обобщая, можно сказать, что во всех случаях, когда возбуждение переходит от одной клетки на другую, будь то в синапсе или на границе между нервным и мышечным волокном, такие особенности перехода, как одностороннее проведение, временная задержка можно объяснить, если принять, что из двух соприкасающихся клеток одна приобрела способность*

вырабатывать раздражающее вещество, а другая – способность реагировать на него».

Позже им была высказана гипотеза химического механизма и тормозных процессов. Следует подчеркнуть, что Самойлов даже в виде предположения не конкретизировал химические вещества, участвующие в передаче возбуждения и торможения. Лишь через 12 лет после работы Самойлова Г. Дейл представил доказательство того, что передача возбуждения с двигательного нерва на скелетную мышцу осуществляется с помощью ацетилхолина.

Дальнейшие исследования химических механизмов нервной активности в Казани связаны с именем заведующего кафедрой физиологии медицинского института, члена-корреспондента АМН СССР Алексея Васильевича Кибякова (1899–1985). В 1930 г. А.В. Кибяков решил выяснить роль химических посредников в передаче возбуждения в межнейронных синапсах. Воспользовавшись разработанной незадолго до этого методикой перфузии верхнего шейного симпатического ганглия кошки, Кибяков экспериментально доказал участие химического посредника в передаче возбуждения в синапсе. Результаты этих исследований были опубликованы в «Казанском медицинском журнале» в статье «О гуморальном переносе возбуждения с одного нейрона на другой» (1933). На основании исследований А.В. Кибяков представил следующие выводы: *«1. В симпатической системе переход возбуждения с одного нейрона на другой совершается при участии химических агентов. 2. Участие химического фактора обязательно при переходе*



*А.В. Кибяков и сотрудники кафедры нормальной физиологии
Казанского медицинского института, 1945 г.*

возбуждения с одной клетки на другую и в других частях нервной системы. 3. Нам кажется, что функциональные свойства синапса центральной нервной системы находят себе наиболее полное объяснение при представлении о гуморальной передаче возбуждения с одного нейрона на другой».

Исследования Кибякова получили широкую известность и признание. Их специально отметил в своем программном выступлении на XV международном конгрессе физиологов В. Кеннон. Перед конгрессом, который проходил в Ленинграде в 1935 г., он специально посетил Казань, чтобы познакомиться с экспериментами А.В. Кибякова.

Кибяков воспитал целую плеяду ученых – заведующих кафедрами физиологии Казани, которые определили основные направления современных исследований Казанской физиологической школы. В медицинском институте это профессора: И.Н. Волкова (1921–2014), Г.И. Полетаев (1931–2007), Х.С. Хамитов (1928–2003); в педагогическом институте – профессор О.Д. Курмаев (1903–1981); в Казанском университете – И.Г. Валидов (1902–1968), Л.Н. Зефирова (1926–1996).

Дальнейшие исследования показали, что медиаторы являются не только передатчиками возбуждения в синапсах, но и трофическими агентами, участвующими в регуляции функционального состояния иннервируемого органа или самого синаптического аппарата за счет воздействия на метаболические процессы. Действительно, в настоящее время известны, по крайней мере, несколько десятков возможных медиаторов, относящихся к различным классам химических соединений и обладающими различными механизмами действия.

В середине XX в. в физиологии появился поистине революционный метод микроэлектродной регистрации электрической активности отдельных возбудимых клеток и синаптических образований. С использованием этого метода были выявлены основные закономерности передачи информации в синаптических образованиях, сформирована квантово-везикулярная теория освобождения медиатора (Бернард Катц, Нобелевская премия, 1970 г.).

Стратегически важными для казанских нейрофизиологов стали работы Германа Ивановича Полетаева на кафедре физиологии медицинского института, который один из первых в России применил микроэлектродную технику при изучении механизмов передачи возбуждения с нерва на мышцу. Важным открытием Полетаева было то, что ацетилхолин, кроме возбуждающего постсинаптического действия, обладает также пресинаптическим влиянием. Под руководством Г.И. Полетаева сложились основные научные группы современной казанской физиологической школы: Е.Е. Никольского, А.Л. Зефирова, Р.А. Гиниатулина и другие;

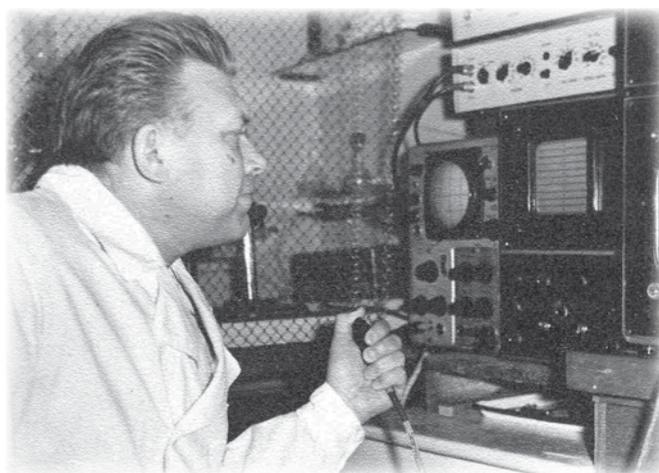
было сформировано направление синаптологии. Большое влияние в становлении этого направления оказал академик РАН Л.Г. Магазаник. В результате многолетних исследований удалось понять многие ключевые принципы функционирования и регуляции периферического синаптического аппарата [9].

Молекулярные механизмы передачи возбуждения в нервно-мышечном синапсе

Лаборатория биофизики синаптических процессов Казанского института биохимии и биофизики Казанского научного центра РАН (заведующий академик РАН Евгений Евгеньевич Никольский) «зародилась» в недрах Казанского государственного медицинского университета и открыла возможности для реализации связей между вузовской и академической наукой.

В ходе комплексного исследования Е.Е. Никольским и профессором Э.А. Бухараевой установлено, что кванты, формирующие многоквантовый постсинаптический ответ, не освобождаются одновременно, демонстрируя дисперсию моментов их выделения из нервного окончания, т.е. несинхронность. Проведенные исследования показали, что степень несинхронности выделения квантов зависит от содержания ионов кальция во внеклеточной среде и может модулироваться при участии пресинаптических холино-, адрено- и пуринорецепторов.

Анализ секреции медиатора в синапсах животных, находящихся на разных стадиях постнатального онтогенеза, показал, что в процессе развития синапса происходят значимые перестройки в работе его нейросекреторного аппарата. Было выявлено, что именно низкопороговые долгоживущие потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, которые локализованы на достаточно большом расстоянии от участка секреции, обуславливают более высокую степень несинхронности выделения квантов в синапсах новорожденных животных. Сочетание методов иммуногистохимии и электрофизиологической



Г.И. Полетаев за экспериментом, 1965 г.



Коллектив лаборатории биофизики синаптических процессов

регистрации позволило установить наличие разных типов потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, подтипы никотиновых и мускариновых ауто- и пуриновых рецепторов. Изменение их активности при различных режимах ритмической стимуляции двигательного нерва влияет на состояние внутриклеточного кальциевого метаболизма и параметры синаптической передачи возбуждения. Так, Л.Ф. Нуруллин показал, что в синапсах лягушки помимо основного типа потенциалзависимых кальциевых каналов N-типа существуют и другие: P/Q-, L- и R-типы.

Оказалось, что именно через каналы N-типа реализуется пресинаптическое угнетающее нейросекрецию действие соединений, активирующих холинорецепторы. С использованием специфических кальцийчувствительных красителей Д.В. Самигуллиным было показано, что активация тубокураринчувствительных и мускариновых рецепторов M2-подтипа приводит к снижению входа ионов кальция в нервную терминаль, вызывая угнетение секреторного процесса. Было установлено, что в терминальной части двигательного нервного окончания, где реализуется процесс секреции нейромедиатора, происходит локальный синтез белка SNAP25, входящего в состав комплекса белков SNARE, а также деградация матричной РНК SNAP25. Интенсивность этих процессов влияет на уровень квантового выделения медиатора. Было предположено, что белки «машин экзоцитоза» синтезируются *denovo* и разрушаются в непосредственной близости от тех отделов терминали, где выполняется их основная функция.

Методом флуоресцентного анализа А.И. Скоринкиным проведена оценка интегрального кальциевого транзientа в двигательном нервном окончании лягушки. Разработанная на ее основе математическая модель позволила оценить изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция в ответ на развитие пресинаптического потенциала действия, величину входящего кальциевого тока и содержание мобильных и фиксированных кальциевых буферов в аксоплазме.

Применение методов математического моделирования (Е.В. Ковязина) позволило установить, что наличие избыточного давления внутри синаптических везикул приводит к тому, что процесс экзоцитоза может сопровождаться формированием «микроструек», или направленного выброса содержимого везикулы в синаптическую щель. Избыточное давление может быть обусловлено как поверхностным натяжением мембраны везикул, так и другими факторами, например градиентом осмотического давления. Последствиями образования «микроструек» в процессе экзоцитоза являются значительно более быстрый транспорт медиаторов и комедиаторов через синаптическую щель, снижение вероятности избыточной активации пресинаптических ауторецепторов, а также более эффективное преодоление базальной мембраны в центре синаптической щели.

Е.Е. Никольский и его сотрудники внесли большой вклад в понимание механизма саморегуляции синапса. Профессор Э.А. Бухараева установила, что в основе известного угнетающего синаптическую передачу действия самого ацетилхолина и его

ближайших аналогов, наряду с уменьшением количества освобождаемых порций медиатора, лежит и снижение этими агентами степени синхронности выделения квантов медиатора. Еще более интересным оказалось влияние на этот параметр адреналина и норадреналина. Впервые показано, что катехоламины способствуют облегчению нервно-мышечной передачи, причем в первую очередь через увеличение синхронности освобождения.

Вместе с учеными Пражского института нейрофизиологии Е.Е. Никольский и А.И. Маломуж выявили и детально исследовали неимпульсную форму выделения ацетилхолина из нейрона – так называемую «неквантовую секрецию». Функциональная роль этой секреции заключается в поддержании потенциала покоя клеток-мишеней в субсинаптической зоне. Существует специальная транспортная система, которая обеспечивает неквантовый выход цитоплазматического ацетилхолина из двигательного нервного окончания. Предполагается, что неквантовая секреция медиатора может служить принципиально важным фактором в формировании синаптического контакта и его пластичности.

Впервые показано, что в нервно-мышечном соединении млекопитающих существует холинергический механизм регуляции неквантового освобождения медиатора посредством активации постсинаптических мускариновых холинорецепторов M_1 -типа с последующим увеличением активности NO-синтазы мышечного волокна и ретроградным действием образованного оксида азота на процессы, обеспечивающие неквантовое выделение ацетилхолина. При исследовании механизмов модуляции неквантового освобождения ацетилхолина установлено, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) вызывает снижение интенсивности неквантовой секреции. Выявлено наличие в нервно-мышечном синапсе аминокислоты ГАМК и фермента глутаматдекарбоксилазы, участвующего в синтезе ГАМК.

Совместно с Институтом органической и физической химии им. А.Е. Арбузова сотрудники лаборатории биофизики под руководством К.А. Петрова проводят исследования молекулярного механизма действия нового класса ингибиторов ацетилхолинэстеразы – производных 6-метилурацила. Скрининг соединений данного класса выявил вещества, которые облегчают нервно-мышечную передачу, но не оказывают побочных эффектов, связанных с влиянием на ацетилхолинэстеразу сердца и гладкой мускулатуры. Это позволяет рассматривать их как потенциальные лекарственные средства лечения миастении Гравис и других синдромов патологической мышечной слабости.

В начале 2000 гг. у казанских физиологов сложились творческие отношения с Государственным

научным центром Российской Федерации – Институтом медико-биологических проблем РАН (г. Москва). В лаборатории Е.Е. Никольского проведен анализ тканей животных, находившихся в космическом полете на спутнике «Бион-М». Выявлены существенные различия в экспрессии целого ряда генов и белков по сравнению с тканями животных, находившихся в условиях моделирования гипогравитации на Земле. Впервые в мире установлено, что важную роль в патогенезе развития гипогравитационного синдрома играют процессы демиелинизации двигательных нервов, уменьшения активности холинацетилтрансферазы, изменения нормальной кинетики процессов квантовой и неквантовой секреции медиатора.

В 1993 г. коллектив лаборатории Е.Е. Никольского отмечен высшей наградой АН Чехии – медалью имени основателя академии наук И. Главки, в 1995 г. – медалью имени Я. Пуркиньи академии наук Чехии.

Исследования, выполненные под руководством члена-корреспондента РАН, вице-президента Российского физиологического общества Андрея Львовича Зефилова в лаборатории кафедры нормальной физиологии медицинского университета, посвящены развитию квантово-везикулярной теории секреции медиатора в синапсе и экспериментальному изучению молекулярных механизмов процессов экзо- и эндоцитоза синаптических везикул. Разработано несколько принципиально новых оригинальных экспериментальных методик. Среди них следует выделить уникальный трехмикродродный метод анализа внеклеточной регистрации синаптических сигналов, признанный мировой научной общественностью. С использованием этого метода установлены основные закономерности функционирования активных зон (мест освобождения медиатора) двигательного нервного окончания (периодичность, автоингибирование, гетерогенность, пластичность).

На основании полученных данных в 80-е гг. А.Л. Зефиловым и Е.Л. Столовым была построена новая модель функционирования синапса на основе пространственной гетерогенности секреции медиатора. Эта модель позволяет определить количество функционирующих активных зон и распределение вероятности в синапсе. Кроме того, полученные данные позволили проанализировать ограничения использования биномиальной статистики для количественной оценки секреции медиатора в центральных и периферических синапсах.

На кафедре физиологии И.А. Халиловым с помощью внеклеточного отведения пресинаптических сигналов с ионофоретическим подведением веществ и математического моделирования были проанализированы особенности ионных токов двигательного



Коллектив кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, 2011 г.

нервного окончания холоднокровных и теплокровных животных, определена их роль в секреции медиатора.

На основе электрофизиологических, морфологических, электронномикроскопических данных, полученных совместно с учеными из Санкт-Петербурга и Пущино, сформулирована новая гипотеза формирования и «взросления» синапса. В рамках этой гипотезы увеличение эффективности синапса в процессе взросления животного обеспечивается ростом терминалей и миелинизацией участков терминалей. Исследованы синаптические трансформации в процессе де- и реиннервации. Денервационные изменения сопровождаются дезорганизацией активных зон и диссоциацией основных ее элементов (кальциевых каналов, синаптических везикул, белков слияния) друг от друга. Установлены особенности встраивания ионных каналов в образующиеся нервные окончания и восстановления секреции медиатора при реиннервации.

Впервые показана решающая роль вне- и внутриклеточных ионов кальция в механизмах слияния и образования новых везикул, процессах образования и сохранения активных зон. Определены свойства Ca^{2+} -связывающих сайтов, участвующих в синхронном, асинхронном и спонтанном экзоцитозе синаптических везикул. Обнаружено, что ионы Ca^{2+} обеспечивают пространственную колокализацию пре- и постсинаптических элементов в области активных зон. Показано, что повышение внутриклеточной концентрации циклического аде-

нозинмонофосфата способствует поддержанию секреции нейромедиатора за счет везикул резервного пула и протеканию рециклирования по медленному пути. Аналоги циклического гуанозинмонофосфата ускоряют кругооборот везикул рециклирующего пула через увеличение скорости везикулярного транспорта и быстрого эндоцитоза.

Сотрудником кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) М.А. Мухамедьяровым показано, что в основе кратковременных форм синаптической пластичности лежат разнообразные пресинаптические механизмы, связанные с повышением концентрации локального и цитозольного Ca^{2+} , изменениями величины входа Ca^{2+} , удлинением временного хода секреции, нарушением соотношения между тратой и восполнением запаса медиатора. В зависимости от выраженности тех или иных процессов преобладает либо облегчение, либо подавление секреции медиатора. Доказано существование нескольких специфических высокоаффинных Ca^{2+} -связывающих сайтов.

В начале 2000 гг. на кафедре под руководством А.М. Петрова всесторонне исследовалось значение мембранного холестерина и липидных плотиков (рафтов) для протекания экзо-эндоцитозного цикла синаптических везикул в двигательном нервном окончании. Показано, что экстракция холестерина из плазматических мембран приводит к выраженным нарушениям в кругообороте синаптических везикул. Впервые обнаружено, что окислительная

модификация мембранного холестерина вызывает драматичные изменения в нервно-мышечной передаче. Совместно с профессором И.И. Кривым (Санкт-Петербургский университет) показано, что холестерин синаптических мембран важен не только в контроле везикулярных процессов, но также регулирует активность синаптических ферментов (например $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$) и рецепторов (например пуринорецепторов). Установлено, что истощение мембранного холестерина приводит к сильному увеличению спонтанного экзоцитоза синаптических везикул, за счет активации сигнального пути НАДФН-оксидаза–активные формы кислорода–TRPV1-каналы–ионы Ca^{2+} –кальциневрин.

Профессором кафедры нормальной физиологии медицинского университета Р.А. Гиниатуллиным проанализированы факторы, определяющие амплитуду и длительность многоквантовых синаптических сигналов. Совместно с Р.Н. Хазиповым он установил, что химический посредник ацетилхолин в случае продолжительного или часто повторяющегося действия способен не активировать, а, наоборот, вызывать торможение за счет десенситизации – феномена, ранее показанного только для фармакологических агентов. Это явление может лежать в основе саморегуляции функции синапса по принципу отрицательной обратной связи. Открыт новый синаптический феномен – постсинаптическая потенция, которая, в отличие от десенситизации, увеличивает чувствительность рецепторов к ацетилхолину в ходе его ритмической деятельности. Предложена новая концепция двух противоположных по функции синаптических процессов – десенситизации и потенциации – как форм кратковременной пластичности синапса.

На двигательных нервных окончаниях обнаружены рецепторы для другого эндогенного модулятора – аденозинтрифосфата (АТФ), который может быть не только внутриклеточным источником энергии, но и внеклеточным медиатором. Предполагается существование на окончаниях двигательного нерва лягушки P2Y2-подобных рецепторов, соединенных с каскадом фосфолипаза С–протеинкиназа С–фосфолипаза А2–циклооксигеназа.

На кафедре физиологии КГМУ А.Р. Гиниатуллиным обнаружено, что активные формы кислорода, в частности перекись водорода, играют роль эндогенного модулятора секреции медиатора из двигательного нервного окончания холоднокровных и теплокровных животных, образуясь как в самом нервном окончании, так и в мышечной ткани и в шванновских клетках, ретроградно активируя систему вторичных посредников нервного окончания. Синаптический белок SNAP25 может быть мишенью перекиси водорода.

Научные интересы кафедры соприкасаются и с прикладными проблемами нейродегенеративных заболеваний. Так, М.А. Мухамедьяровым было проведено систематическое изучение влияния бета-амилоидного пептида – ключевого фактора в патогенезе болезни Альцгеймера – на параметры функционирования возбудимых структур. Установлено, что бета-амилоид вызывает деполяризацию мышечных волокон за счет ингибирования $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{-ATФазы}$ и увеличения катионной проницаемости мембраны в результате формирования в ней «амилоидных» каналов, блокируемых ионами Zn^{2+} .

Профессором Волковым Е.М. сформулирована концепция, согласно которой мотонейронам принадлежат две функции – управление двигательной активностью и обеспечение специализации свойств возбудимой мышечной мембраны. В осуществлении нейротрофического контроля ведущую роль играют трофические химические факторы, отличные от медиатора возбуждения, переносимые к мышце с быстрой фазой аксоплазматического транспорта.

Выявлены молекулярные механизмы синаптической дисфункции при нейродегенеративных заболеваниях в моделях болезни Альцгеймера и бокового амиотрофического склероза. В частности, показаны нарушения процессов экзо-эндоцитоза синаптических везикул и нейросекреции при данных патологиях. Обнаружены нарушения процессов электрогенеза и сократимости мышечных волокон в генетических моделях нейродегенеративных заболеваний.

Физиологами совместно с молекулярными биологами и генетиками разработаны генно-клеточные подходы для лечения нейродегенеративных заболеваний. Применение генетически модифицированных мононуклеарных клеток пуповинной крови, экспрессирующих вирусные или плазмидные векторы, несущие нейротрофические факторы (VEGF, FGF, GDNF) оказалось эффективным в экспериментах на трансгенных животных с моделями болезни Альцгеймера и бокового амиотрофического склероза. Показано, что генно-клеточная модификация значительно повышает нейропротекторные свойства клеток, способствует хоумингу клеток (формы поведения клеток, которые возвращаются в «исходное местообитание») в очагах нейродегенерации, сохраняет синаптические структуры, улучшает поведенческие характеристики и выживаемость животных.

Профессор кафедры Р.Р. Нигматуллина совместно с лабораторией академика М.В. Угрюмова проводит клинические и экспериментальные исследования по выявлению ранних периферических биомаркеров наличия нейродегенеративного процесса при паркинсонизме. Установлено, что маркерами ранней стадии болезни Паркинсона являются

изменение концентрации дофамина, диоксифенилаланина, диоксифенилуксусной кислоты, норадреналина в плазме крови, снижение показателей ударного объема крови и увеличение частоты сердечных сокращений в покое, ортостатическая гипотензия. В модельных исследованиях у мышей на досимптомной стадии паркинсонизма выявлены изменения морфологии миокарда желудочков и предсердий в виде гипертрофии и фиброза; снижение инотропной функции различных отделов сердца; снижение концентрации моноаминов в различных отделах сердца; повышение реактивности на норадреналин.

Кафедра нормальной физиологии медицинского университета неоднократно получала высокое звание «Ведущая научная школа России». В 2015 г. за цикл работ по проблеме «Механизмы квантовой секреции медиатора в нервно-мышечном синапсе» А.Л. Зефилов удостоен Премии имени А.А. Ухтомского РАН.

Интенсивные научные исследования в области регуляции синапса осуществляются на кафедре физиологии человека и животных в Институте фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета (КФУ) (заведующий с 2012 г. профессор Гузель Фаритовна Ситдикова).

Совместно с физиологами медицинского университета исследована роль нового класса медиаторов – газообразных посредников (оксида азота, монооксида углерода, сероводорода) в регуляции функции синапса. Установлено, что в нервно-мышечном соединении газообразные посредники – оксид азота

и монооксид углерода – являются эндогенными модуляторами синаптической передачи. В сотрудничестве с австрийскими учеными обнаружено, что сероводород синтезируется в области нервно-мышечного синапса, одним из эффекторов сероводорода являются Са-зависимые каналы ВК-типа. Изучается роль газомедиаторов в функционировании сердечно-сосудистой системы, гладко-мышечных клеток в норме и при моделировании патологических состояний.

Новый этап развития электрофизиологии в Казанском (Приволжском) федеральном университете связан с организацией научно-исследовательской лаборатории нейробиологии в 2013 г., которую возглавили Г.Ф. Ситдикова и Р.Н. Хазипов (Франция).

За короткое время внедрены современные методики одновременной электрофизиологической внеклеточной регистрации активности нейронов и синаптических контактов в разных участках коры и подкорковых структур головного мозга с использованием многоканальных силиконовых электродов, регистрации активности отдельных нейронов и одиночных ионных каналов, оптические и оптогенетические методы регистрации активности коры.

В лаборатории ведется изучение развития мозга на ранних этапах онтогенеза. Установлена важная роль сенсорных входов в активации нейронов.

Показано, что ряд веществ, специфически стимулирующих апоптоз на ранних этапах развития (в том числе общие анестетики, алкоголь), полностью подавляют мозговую активность у новорож-



Коллектив кафедры физиологии человека и животных, 2015 г.

денных крысят, что, возможно, является важным механизмом в патогенезе нарушений в развивающемся мозге.

В работе лаборатории принимают участие ведущие зарубежные ученые, которые проводят исследования по ноцицепции (Р.А. Гиниатуллин, Финляндия), синаптической пластичности (А. Розов, Германия).

Следует отметить, что все перечисленные направления посвящены разным аспектам функционирования химического синапса. Однако они являются взаимодополняющими, создающими, в целом, общую картину процессов, происходящих при передаче информации с одной клетки на другую.

Тонические рефлексy и управление движениями

Нервно-мышечный синапс является конечным звеном управления движениями. На кафедре физиологии биологического факультета Казанского университета еще в 30-е гг. XX в. исследователей интересовали механизмы тонических реакций и управления движениями. На V Всесоюзном съезде физиологов (Москва, 1934 г.) с интересом было встречено сообщение Михаила Андреевича Киселева (1897–1937) о роли проприорецепторов в тонических рефлекторных реакциях. Киселев исследовал токи действия мышц человека при работе и тренировке, положив начало разработке нового физиологического метода – электромиографии.

Этот метод был успешно применен ведущим кафедрой физиологии человека и животных

Казанского университета профессором Львом Николаевичем Зефировым (1928–1996) в 70-х гг. XX в. Совместно со своим учеником Валерием Ивановичем Алатыревым (заведующим кафедрой с 1991 по 1996 г.) Л.Н. Зефирова сформировал новое направление исследований – изучение механизмов тонических защитных рефлексов у животных и человека. В процессе работы над этой проблемой физиологических механизмов контрактур в эксперименте и клинике была установлена электромиографическая картина тонического рефлексa, выявлена роль сегментарного аппарата мозга при тонических защитных реакциях. Интенсивно исследовались пост-ишемические изменения функции спинного мозга (Н.В. Звездочкина) [10].

В конце 90-х гг. заведующий кафедрой физиологии Казанского университета Илларион Николаевич Плещинский (1949–2012) продолжил фундаментальные и клинические исследования по теме «Координация двигательной активности: центральные и периферические механизмы». В 2000-е гг. при изучении восстановительных процессов в нервной системе у больных, перенесших травму верхней конечности, обнаружено, что процессы реиннервации сопровождаются повышением возбудимости спинальных мотонейронов. В это же время Плещинский совместно с членом-корреспондентом РАН И.Б. Козловской (Институт медико-биологических проблем, Москва) изучали функциональное состояние мотонейронов спинального двигательного центра икроножной мышцы крысы в условиях, моделирующих гравитационную разгрузку, и выявили



Коллектив кафедры физиологии человека и животных, 1976 г.

повышение рефлекторной возбудимости спинальных мотонейронов.

Проект «Структурная и функциональная организация спинальных нейронных сетей при деафферентации, локомоторной тренировке и локальной гипотермии» (доцент Т.В. Балтина) посвящен изучению активности нейронов спинальных центров, функциональных взаимосвязей, а также их реорганизации после нарушения двигательных функций на моделях деафферентации (травма спинного мозга, антиортостатическое вывешивание) и при двигательной реабилитации. Изучена эффективность различных приемов профилактики и реабилитации двигательных нарушений (бег на трейдбане, вибростимуляция опорных зон стопы, фармакологическая стимуляция, гипотермия). Исследования позволяют вскрыть закономерности функционирования двигательного аппарата, которые участвуют в системе управления движениями человека и снятии утомления при мышечной работе и трудовой деятельности.

Регуляция работы сердца

Исторически одной из ведущих направлений Казанской физиологической школы является изучение висцеральных функций, в частности вопросы регуляции работы сердца. Это направление развивают ученые кафедры анатомии, физиологии и охраны здоровья человека педагогического института под руководством профессора Ф.Г. Ситдикова (в настоящее время – Институт фундаментальной медицины и биологии (ИФМиБ) КФУ, заведующий кафедрой охраны здоровья человека, профессор Т.Л. Зефирова).

За многие годы работы коллективом ученых получены новые данные о состоянии тонуса центров блуждающих и симпатических нервов, механизмах адаптации сердца при длительной стимуляции блуждающего и симпатического нервов. Последнее является удачной моделью для раскрытия механизмов адаптации сердца к физическим нагрузкам. Обнаружено, что адаптация сердца при длительной стимуляции симпатических нервов происходит скорее при целостности блуждающих нервов и, наоборот, «ускользание» сердца при длительном раздражении блуждающих нервов осуществляется быстрее при целостности симпатических нервов. На основании полученных данных сделано заключение, что действия блуждающих и симпатических нервов носят взаимокompенсаторный характер.

Профессор Тимур Львович Зефирова (заведующий кафедрой охраны здоровья человека с 2010 г.) исследует молекулярно-клеточные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы, роль адренорецепторов, закономерности становления вегетативного тонуса и функций сердечно-сосудистой системы у детей школьного возраста и др.

Под его руководством профессора Т.А. Аникина и А.И. Зиятдинова выполнили цикл работ по исследованию влияния стимуляции блуждающих нервов на сердечную деятельность на различных этапах постнатального онтогенеза. В частности, изучено влияние стимуляции афферентных и эфферентных нервных волокон, одно- и двухсторонней стимуляции вагуса. На кафедре активно применяется система исследования функционального состояния сердца, которая включает в себя



Коллектив кафедры охраны здоровья человека ИФМиБ КФУ, 2016 г.

компьютерный анализ вариационной пульсограммы, сократимость полосок миокарда предсердий и желудочков, показателей работы изолированного сердца, регистрацию электрической активности (потенциала покоя и потенциала действия) в миокардиоцитах и трансмембранных токов в клетках сердца.

Т.Л. Зефи́ровым изучаются холинергические, адренергические, пуринаргические, дофаминергические механизмы регуляции деятельности сердца, роль различных типов и подтипов адренорецепторов и мускариновых холинорецепторов в реализации регуляции развивающегося сердца. Впервые показано участие α_2 -адренорецепторов и M_3 -холинорецепторов в регуляции работы развивающегося сердца. Интенсивно изучаются механизмы пептидергической модуляции вегетативной регуляции функций сердца, значение функциональной зрелости различных отделов вегетативной системы в реализации молекулярно-клеточных механизмов регуляции работы сердца.

Исследования сотрудников кафедры безопасности жизнедеятельности и общей физической подготовки КФУ посвящены становлению и регуляции насосной функции сердца развивающегося организма в условиях различных двигательных режимов (профессор Р.А. Абзалов).

На кафедре нормальной физиологии медицинского университета под руководством А.М. Петрова проводится исследование β_2 -адренергической регуляции деятельности сердца. Показано, что активация β_2 -адренорецепторов предсердий вызывает разные варианты положительных инотропных реакций, проявляющихся быстро, медленно или после удаления агониста из внеклеточной среды (оставленный эффект). Подобная сложная динамика инотропного ответа определяется взаимодействием сигнальных путей, зависимых от цАМФ, продукции оксида азота, активных форм кислорода и цитозольного кальция. Выявлены изменения адренергической регуляции предсердий при нарушении метаболизма холестерина.

Казанские физиологи – участники и организаторы Российских съездов физиологов

Казанские физиологи принимали самое активное участие в организации и проведении всех физиологических съездов в Советском Союзе и России. А.Ф. Самойлов представлял Казанскую физиологическую школу на Первом съезде физиологов России (Петроград, 1917). Он был избран в правление Общества российских физиологов в числе других выдающихся ученых: И.П. Павлова, Н.Е. Введенского, Л.А. Орбели, В.Я. Данилевского, М.Н. Шатерникова, В.Ю. Чаговца и др. По предложению оргкомитета II Съезда советских физиологов (Ленинград, 1926) член-корреспондент АМН СССР Н.А. Миславский был избран почетным заместителем председателя съезда (Почетным председателем был И.П. Павлов). Работу V Всероссийского съезда физиологов должен был возглавить А.Ф. Самойлов, но, к сожалению, летом 1930 г. его не стало [11].

Большим событием в жизни Казанской физиологической школы было проведение XVIII Съезда физиологов России (25–28 сентября 2001 г.), который собрал более тысячи специалистов России. Инициатором и организатором этого мероприятия в Казани стал коллектив кафедры нормальной физиологии медицинского университета. Научная программа Съезда включала четыре направления: нейронауки, физиологию висцеральных систем, организм и окружающую среду, клиническую физиологию. Всего состоялось 44 симпозиума, 8 дискуссионных круглых столов, 72 заседания, сделано 213 стендовых сообщений [12].

Изложенные достижения Казанских физиологов за последние 100 лет являются значимым вкладом в отечественную и мировую науку. В заключение хочется пожелать Российскому физиологическому обществу им. И.П. Павлова плодотворной работы в деле всемерного содействия развитию отечественной физиологической науки, сохранения славных традиций и творческому объединению всех физиологов России.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Н.П. Загоскин**
История Императорского Казанского университета за первые сто лет его существования 1804–1904. Введение и часть первая (1804–1814). Т. 1. Казань: Типо-лит. Имп. Казан. ун-та, 1902. – 671 с.
2. **Н.А. Григорян**
Казанская физиологическая школа. Москва: Наука, 1978. – 255 с.
3. **К.В. Лебедев, И.Н. Волкова, Л.Н. Зефи́ров**
Из истории Казанской физиологической школы. Казань: Изд-во Казанского университета, 1978. – 247 с.
4. **А.Л. Зефи́ров, Н.В. Звездочкина**
Казанская физиологическая школа // Казань, 2001. №12. С. 39–45.
5. **В.В. Парин**
О вероятном, о невероятном. Москва: Наука, 1973. – 264 с.
6. **А.Ф. Самойлов**
Электрофизиологический метод в учении о рефлексах // Успехи современной биологии, 1932. Т. 1, вып. 5–6.

7. **Н.В. Звездочкина**
Казанская физиологическая школа на рубеже веков.
Казань: Арт-кафе, 2001. – 48 с.
8. **И.Г. Навалихин**
Заметка о расширении зрачка при остановке дыхания // Работы из физиологической лаборатории Казанского университета. Казань, 1869. – С. 28.
9. **И.Н. Волкова, Е.М. Волков, Р.А. Гиниатуллин, А.Л. Зефирова, Г.И. Полетаев, Е.Е. Никольский, Х.С. Хамитов**
Микроэлектродный период развития казанской физиологической школы // Казанский медицинский журнал, 1999. №7. С. 326–331.
10. **Н.В. Звездочкина**
Научные исследования кафедры физиологии человека и животных за 15 лет (1980–1996) // Ученые записки Казанского государственного университета. Естественные науки, 2006. Т. 148, кн. 3. С. 13–34.
11. **Ю.М. Уфлянд, К.А. Ланге**
Очерк развития физиологической науки в СССР // По материалам съездов Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова. Под ред. В.Н. Черниговского. Ленинград: Наука, 1978. – 195 с.
12. **А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков**
Двадцать Российских и Всесоюзных физиологических съездов в хронологии их проведения // Научные труды II съезда физиологов СНГ. Кишинэу, 2008. С. 20–24.

Адрес редакции:

119334, г. Москва, Ленинский проспект, д. 32а
Тел.: (499) 995-16-05
e-mail: pressa@rfbr.ru

© Российский фонд фундаментальных исследований, 2017.

Главный редактор В.Я. Панченко
Заместитель главного редактора В.В. Квардаков
Ответственный редактор выпуска М.А. Островский

Редакционная коллегия:

В.П. Анаников, В.Б. Бетелин, К.Е. Дегтярев,
И.Л. Еременко, В.П. Кандидов, П.К. Кашкаров,
В.П. Матвеев, Е.И. Моисеев, А.С. Сигов,
В.А. Ткачук, Р.В. Петров, И.Б. Федоров,
Д.Р. Хохлов, В.А. Шахнов

Редакция:

А.П. Симакова, Е.Б. Дубкова, Н.В. Круковская

Тираж 300 экз.

Editorial address:

32a, Leninskiy Ave., Moscow, 119334, Russia
Tel.: (499) 995-16-05
e-mail: pressa@rfbr.ru

© Russian Foundation for Basic Research, 2017.

Editor-in-Chief V. Panchenko
Deputy Chief Editor V. Kvardakov
Publishing Editor of the Issue M. Ostrovsky

Editorial Board:

V. Ananikov, V. Betelin, K. Degtyarev,
I. Eremenko, V. Kandidov, P. Kashkarov,
V. Matveenko, E. Moiseev, A. Sigov,
V. Tkachuk, R. Petrov, I. Fedorov,
D. Khokhlov, V. Shakhnov

Editorial Staff:

A. Simakova, E. Dubkova, N. Krukovskaya

Print run 300 copies