

НОВОЕ
В ЖИЗНИ, НАУКЕ,
ТЕХНИКЕ

Серия «Биология»
№ 6, 1978 г.
Издается ежемесячно с 1967 г.

А. В. Кибяков,
доктор медицинских наук

Д. А. Сахаров,
доктор биологических наук

РАССКАЗЫ
О МЕДИАТОРАХ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗНАНИЕ»
Москва 1978

28.903
К 38

Кибяков Алексей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор. Заведовал кафедрой нормальной физиологии в Казанском медицинском институте (с 1936 г.) и в 1-м Ленинградском медицинском институте им. И. П. Павлова (с 1956 г.). Автор книг «О природе регуляторного влияния симпатической нервной системы» (Казань, 1950) и «Химическая передача нервного возбуждения» (М.—Л., «Наука», 1964). Лауреат премии имени И. П. Павлова.

Сахаров Дмитрий Антонович — доктор биологических наук, заведующий лабораторией сравнительной физиологии Института биологии развития им. Н. К. Кольцова АН СССР. Автор книг «Ультраструктура гигантских нейронов тритонии» (М., «Наука», 1968, совместно с В. Л. Боровягиным) и «Генеалогия нейронов» (М., «Наука», 1974; эта монография удостоена премии им. Л. А. Орбели за 1977 г.). Дмитрий Антонович исследует главным образом относительно простые нервные системы беспозвоночных и примитивных хордовых, его интересует история развития нервной системы, эволюция нейронов и синапсов.

Кибяков А. В., Сахаров Д. А.

К 38 Рассказы о медиаторах. М., «Знание», 1978.

64 с. (Новое в жизни, науке, технике, Серия «Биология», 6. Издается ежемесячно с 1967 г.)

К медиаторам — веществам-посредникам приковано внимание и физиологии, и медицины. Физиологи стремятся заполнить белые пятна на медиаторной карте центральной и периферической нервной системы; медики связывают с познанием медиаторных механизмов надежды найти способы лечения многих нервных и психических болезней.

В чем смысл разнообразия медиаторов? Может ли один нейрон быть источником нескольких медиаторных веществ? Эти вопросы современной нейрофизиологии рассматриваются в брошюре, в которой вместе с тем не оставлены без внимания и драматические страницы открытия медиаторов.

21000

28.903
5А2.2

© Издательство «Знание», 1978 г.

Профессору Евгению Ивановичу Соколову
Д. А. САХАРОВ,
доктор биологических наук *с любовью и уважением от автора*
Д. Сахаров

Медиаторы и медиаторщики

Не лишено интереса...



Если задуматься об открытиях, сделанных естествознанием XX века и достойных называться великими, то в их гордом списке, где-то по соседству с расщеплением атомного ядра и расшифровкой генетического кода, по праву встанет то, о котором пойдет здесь речь. Открытие, благодаря которому стало ясно, каким способом сообщаются между собой нервные клетки — нейроны. Открытие, в результате которого наука о мозге родилась заново.

Весной 1933 г. в «Пфлюгеровском архиве» — главном международном физиологическом журнале того времени — появилась статья под названием «Über humorale Übertragung der Erregung von einem Neuron auf das andere». В переводе на русский это значило: «О гуморальном переносе возбуждения с одного нейрона на другой». В статье были представлены экспериментальные доказательства того, что нервный сигнал передается с нейрона на нейрон не как-нибудь иначе, а входящим в межклеточное пространство веществом-посредником — медиатором. Эффект статьи был ошеломляющим: вывод автора находился в недопустимом противоречии с общепринятыми стандартами физиологического мышления, с несомненной стремительностью нервных сигналов, наконец, с утвержденными физиологией представлениями о том, как функционирует нервная система.

Собственно говоря, научный мир был знаком с идеей, что в своем движении по субстанции мозга нервные сигналы должны как-то перескакивать с клетки на клетку. На исходе XIX в. неврология пришла к заключению, что мозг построен из дискретных клеточных единиц — нейронов. Хотя большинство специалистов еще долго

продолжали тешить себя мыслью, что субстрат нервной деятельности непрерывен, за прерывность этого субстрата решительно выступали крупные авторитеты — нейростолог Сантьяго Рамон-и-Кахал и нейрофизиолог Чарлз Шеррингтон. Шеррингтон даже придумал для этих спорных межнейронных контактов специальное название — синапсы.

С другой стороны, и идея медиаторов не была совершенно новой. К тому времени ей было уже лет тридцать. Идея эта принадлежала фармакологии и состояла в том, что на выходах нервной системы, т. е. в тех местах, где нервы подходят к исполнительным органам, возможно, изливаются вещества, посредством которых нервная система этими органами управляет. Фармакология была всего лишь практическим придатком медицины, и идею медиаторов никто из физиологов не принял всерьез. Забеспокоились физиологи только после 1921 г., когда Отто Леви, австрийский фармаколог, сообщил со страниц все того же «Пфлюгеровского архива», что в его экспериментах на лягушке сердечный нерв действительно оказывал свое влияние на сердцебиения с помощью вещества-посредника — медиатора.

Медиаторы и синапсы существовали в науке сами по себе, в разных епархиях. Сторонники медиаторов отстаивали свою правоту в фармакологии, сторонники синапсов — в нейрологии, но даже не в этом дело. Синапсы мыслились **внутри** нервной системы, а медиаторы — **вокруг** нее. Синапсы, в представлении Шеррингтона, участвовали в построении интегральной деятельности нервной системы. Медиаторы же, в представлении медиаторщиков, начинались там, где собственно нервная деятельность кончалась, — там, где требовалось реализовать результаты нервной деятельности.

Гениальной была самая мысль — соединить воедино идею синапсов и идею медиаторов: выходы нервной системы на периферические органы представить как частный случай синапсов, а механизм передачи сигнала с помощью медиатора вообразить всеобщим. Эта мысль, приведшая к открытию в 1933 г., была четко и недвусмысленно сформулирована намного раньше — в 1924 г. Сказано было так: «Везде, где нет слияния между пограничными клетками и где процесс возбуждения должен перейти с одной клетки на другую, будь то синапс Шеррингтона в центральной нервной системе, будь то

граница между эфферентными нервными волокнами и эфферентными органами, мы поймем особенности передачи возбуждения, и потерю во времени, и односторонность передачи, и суммирование и др., если примем, что из двух соприкасающихся клеток одна выработала в себе способность выделять раздражающее вещество, а другая — способность реагировать на это вещество».

Результаты экспериментов, опубликованные в 1933 г., были первым прямым подтверждением этого замечательного обобщения. С этого момента нейрофизиология обрела право и возможность стряхнуть с себя давний предрассудок, по которому процессы нервной деятельности сводимы к электрическим явлениям: стало ясно, что ключевую роль играют **продукты специфического химизма нервных клеток — медиаторы**, которым теперь физиология могла присвоить новый синоним — **синаптические передатчики**. Определился путь к пониманию мозга — материальной субстанции, обладающей уникальным свойством — способностью к самопознанию. Наметились новая и трудная программа исследований, рассчитанная на десятилетия: нужно выяснить природу медиатора мозга (а может быть, окажется, что в мозге не один медиатор, а два или даже несколько?), найти пути и способы вмешиваться в химизм медиаторного процесса, а затем использовать эти знания для лечения нервных и психических болезней.

И вот десятилетия прошли, и хотя до более или менее полного осуществления этой программы еще далеко, можно уже говорить о жатве, которую мы собираем с этой нивы — нивы, доставшейся нам благодаря одному из великих открытий нашего века. Но прежде хотелось бы привлечь внимание читателя к некоторым интересным деталям.

Не лишено интереса, что открытие, о котором говорилось выше, сделано в нашей стране. Если говорить точнее — в Казани. Если еще точнее — автором статьи, напечатанной в «Пфлюгеровском архиве», был недавний аспирант кафедры физиологии Казанского медицинского института Алексей Кибяков. Алексей Васильевич жив и бодр, скромно здравствует в Ленинграде. Я уговорил его написать несколько страничек в эту брошюру. А цитированное мной выше обобщение, соединившее идею синапса с медиаторной идеей, принадлежит профессору Казанского университета Александру Филипповичу Самой-

лову, который первым из крупных электрофизиологов мира прислушался к крамольным предположениям фармакологов и проверил их в электрофизиологическом эксперименте. Мысли, высказанные Самойловым, не были домыслами, игра воображения подкреплялась в них результатами, полученными опытным путем.

Казань, еще Казань — как будто свет сошелся клином здесь, у обочины Европы! Но если разобраться, так оно и было.

Интересно посмотреть, что по этому поводу пишет корифей современной нейрофизиологии, знаменитый Экклс, книги которого служат физиологам всего мира основным источником знаний о том, как функционируют нейроны и синапсы и кем добыты эти знания. Тщательно исследовав три книги Экклса, переведенные на русский язык, мы не найдем в них ни единого упоминания о Самойлове или Кибякове, и нет никаких оснований думать, что эти имена выпали при переводе. Свято место пусто не бывает. Если механизм передачи сигнала с нейрона на нейрон открыт не в Казани, значит, где-то еще. Где же и кем же?

В книге Экклса «Физиология синапсов» есть глава под названием «Развитие представлений о синапсе». Мы встречаем здесь упоминание о смутных предчувствиях английских физиологов Эдриана и Шеррингтона, что тормозные процессы в мозге могут иметь сходную природу с торможением сердца блуждающим нервом; встречаем утверждение, что медиаторную гипотезу распространил на центральные синапсы английский же фармаколог Дейл — при этом дается ссылка на его статью 1935 г. Короче, честь великого открытия принадлежит английской науке. И если бы мы взяли любое другое современное руководство на эту тему, то нашли бы те же имена.

Но это неправда. Отчего же, зная правду, все они пишут неправду? Мы вернемся еще к этому вопросу, а пока нас ждут медиаторы мозга — каков он, урожай бескрайнего поля, разделка которого началась открытием 1933 г.?

Время жатвы



Связав себя словом «урожай», я допустил немалую оплошность. То, что происходит в нашей науке, сейчас уместнее назвать лавиной. Едва успеешь выкарабкаться и оглянуться, как на твою голову обрушивается масса новых фактов.

Вот и сегодня, перед тем как сесть за эти страницы, я готовился к очередному лабораторному коллоквиуму, на котором обещал рассказать о наиболее интересных статьях последних выпусков журнала «Brain Research» («Исследование мозга»). Так и эдак складывал листки с выписками. Как рассказать за полчаса даже о самом интересном? А ведь «Brain Research» — это только один из примерно полусотни журналов, за которыми я стремлюсь следить регулярно, и ведь иные из них выходят в свет еженедельно!

Четыре статьи об участии циклического аденозинмонофосфата в механизме постсинаптического действия медиатора — о них нужно рассказать обязательно, ведь мы в нашей лаборатории сами занимаемся этим вопросом. Эта тема сейчас — одна из самых горячих в синаптологии: впервые физиологи так вплотную приблизились к расшифровке всей цепи биохимических событий, связывающих момент появления медиатора у поверхности иннервированной клетки с моментом специфического ответа этой клетки на нервное воздействие. Медиатор действует на рецептор, который в данном случае оказался ферментом аденилатциклазой; изменилась активность этого фермента и вследствие этого изменилась концентрация внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата; что же дальше? В одной работе, выполненной на нейронах хвостатого ядра головного мозга, сообщается, что, по-видимому, следующим звеном является превращение неактивной фосфоорилазы *b* в активную фосфоорилазу *a*, вследствие этого — подъем уровня фосфоорилизованной глюкозы, готовой к дальнейшим превращениям; что дальше?..

Нельзя не рассказать и о работах, в которых речь идет о новых медиаторах, о кандидатах в медиаторы, даже если сейчас шансы этих кандидатов кажутся весьма зыбкими. Известно уже около двух десятков медиаторных веществ, но список не закрыт, напротив, теперь мы лучше, чем раньше, сознаем неполноту своих

знаний о разнообразии передатчиков нервных сигналов в мозге.

Вот статья о медиаторной функции октопамина у саранчи. Десяток лет назад иной нейрофизиолог мог себе позволить заявить, что саранча саранчой, а человек человеком, но теперь все стали многоопытными — обожглись на серотонине, на гамма-аминомасляной кислоте, на глутамате. Тогда многим казалось, что бывают «медиаторы беспозвоночных»: серотонин называли медиатором нервной системы моллюсков, два других — медиаторами членистоногих. Ошиблись — все три работают и в центральной нервной системе человека. К октопамину по этой причине — пристальное и настороженное внимание, хотя октопаминовые нервные клетки пока найдены только у членистоногих и у моллюсков.

Вот из той же серии статья о химической специфичности нейронов обонятельного эпителия. Нам известно уже немало медиаторов, но твердо известно и то, что многие группы нейронов пользуются какими-то своими, еще не известными нам медиаторами. Таковы, в частности, обонятельные нейроны — это клетки с какой-то совершенно особой, собственной химией. В них особые, только им свойственные белки, в них высока активность карнозин-синтетазы — фермента, не представленного в других нейронах. Значит ли это, что медиатором обонятельных нейронов служит карнозин?..

Целых пять статей о кандидатах в медиаторы, имеющих пептидную природу. Как стремительно накапливаются знания о таких «пептидергических» нейронах! Еще недавно считалось, что пептиды, синтезируемые и секретируемые нервными клетками, обязательно имеют функцию гормонов, т. е. выделяются в кровь и действуют на отдаленные клеточные мишени. Теперь все больше данных о медиаторной функции пептидных веществ, секретируемых нервными окончаниями.

Я должен обратить внимание коллоквиума на интригующую деталь: многие пептиды, синтезируемые специальными нейронами мозга, встречаются, кроме мозга, только в стенке кишечника. Соматостатин, глюкагон, гастрин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, тормозной пептид желудка — список этих общих для мозга и кишечника пептидов неуклонно растет. Так и хочется обновить старинную гипотезу о кишечном происхождении мозга позвоночных. А вот, кста-

ти, две статьи, сообщающие о том, что в кишечном нервном сплетении морской свинки найдены нейроны, содержащие серотонин. До сих пор такие нейроны находили у млекопитающих только в древних, стволовых отделах головного мозга. Неужели все-таки головной мозг столь «низкого происхождения»?


А статьи, в которых хотя бы намеком рассматриваются возможности приложения новых знаний о медиаторах в клинике нервных и психических болезней, могли ли я пройти мимо них? Ведь в этих приложениях — оправдание нашего труда, его гуманистический смысл. Первой ласточкой на этом небосклоне был успех в лечении некоторых форм дрожательного паралича: не вслепую, а строгим рассуждением было вычислено, что больным может помочь диоксифенилаланин — метаболитический предшественник медиаторного дофамина, синтез которого нарушен в двигательных центрах больного. И препарат помог! С тех пор в наших рядах установился дух оптимизма. Мы верим, что очень многие болезни, даже такая страшная, как шизофрения, — это поломка в каком-то единичном, локальном медиаторном механизме, нужно только ее отыскать.

А методические статьи — ведь и без них нельзя, методы двигают науку. Нужно рассказать о бурном развитии иммунохимических методов изучения медиаторного химизма нейронов — нужно в конце концов эти методы осваивать, иначе — отстанем.

Лавина, иначе это не назовешь.

И в этом зыбко изменчивом, мощно раздавшемся потоке информации хочется чего-то прочного, каких-то закономерностей, принципов, обобщений. Поэтому с особым вниманием я должен рассказать на коллоквиуме о шести статьях, в которых склоняется принцип Дейла. И здесь, в этой брошюре, мне тоже следует коснуться этой темы.

Принцип Дейла

 азбудите нейрофизиолога среди ночи и спросите принцип Дейла, он, не задумываясь, ответит: «Один нейрон — один медиатор». Но не считайте, что в этой формуле заключен символ веры. Тот же самый разбуженный вами нейро-

физиолог, подумав, добавит: «Только на самом деле этого нет...»

С тех пор как идея медиаторов овладела физиологией мозга, нет у нейрофизиологов более постоянного занятия, чем опровержение принципа Дейла. В середине 60-х годов он считался окончательно похороненным. Однако в 1976 г. один из крупных международных симпозиумов проходил под названием «Принцип Дейла сегодня». И сегодня, в конце 70-х годов, мы по-прежнему говорим: «Каков нейрон, таков медиатор». Так говорим мы в простоте душевной, а душу грызет червь сомнения: что же, мы за принцип Дейла? Но ведь он же опровергнут!

Принцип Дейла, носящий имя знаменитого английского фармаколога Генри Дейла, лаборатория которого много сделала для изучения медиаторной функции ацетилхолина, представляет собой весьма странное научное обобщение. Станным является то, что разными людьми вкладываются в этот принцип два разных смысла. Странно, что принцип этот вообще существует, хотя его постоянно объявляют погибшим. Странно, наконец, что сам Дейл никакого «принципа Дейла» не формулировал. У Дейла были две независимых мысли, и до сих пор неясно, следовало ли их объединять в одну негибкую формулу, как это сделали позднейшие эпигоны.

Я уже упоминал о том, что в ранний, досамойловский период своей истории медиаторная идея была прописана лишь на внешней границе нервной системы — в тех местах, где под действием нервов происходит возбуждение или торможение периферических органов. Гипотеза, что действующим началом является некое вещество, истекающее из нерва, получила прямое подтверждение в экспериментах Отто Леви и его последователей, в числе которых был и Дейл.

У вегетативной нервной системы есть два отдела, симпатический и парасимпатический, и складывалось впечатление, что каждый из них имеет на выходе свой медиатор. Эксперименты показали, что влияние парасимпатических нервов на самые разные мышечные и железистые органы опосредуются ацетилхолином, влияние симпатических нервов — адреналином (позже оказалось, что за адреналин принимали близкое вещество, норадреналин, но это не меняет сути дела). Назревало важное обобщение: анатомические отделы вегетативной

нервной системы обладают химической специфичностью, ацетилхолин — парасимпатический медиатор, адреналин — симпатический.

Генри Дейл не дал этому обобщению совершиться, он нашел факты, показывающие, что химизм нервных волокон может не совпадать с их принадлежностью к симпатической или парасимпатической системе. Медиаторной специфичностью обладают не анатомические, а клеточные единицы нервной системы, специфичен не нерв, а нервное волокно, терминаль, — вот что утверждал Дейл. В соответствии с этим утверждением Дейл в 1933 г. предложил называть **холинергическими** те волокна, которые секретируют в своих окончаниях эфир холина — ацетилхолин, и **адренергическими** те, которые секретируют адреналин.

Терминология, предложенная Дейлом, выдержала проверку временем; мы все по сей день широко пользуемся понятием «эргичности». Так много изменилось за эти десятилетия по сравнению с тем частным и ограниченным материалом, которым оперировал Дейл: из периферических соединений медиаторы шагнули в самую гущу нервной ткани, в центральные синапсы, вместо двух медиаторов стало много, а нам по-прежнему удобно характеризовать клеточные элементы нервной ткани как холинергические, или норадренергические, или глицинергические, и так далее, и все более.

Через несколько лет, обсуждая вопрос о том, какой медиатор может выделяться возвратными коллатеральными аксона спинального мотонейрона, Дейл предположил, что это должен быть ацетилхолин. Предсказание Дейла получило экспериментальное подтверждение намного позже, но нас интересует механизм самого предсказания. Дейл рассуждал так: в нервно-мышечном соединении из аксона моторного нейрона секретируется ацетилхолин, значит и другие, не исследованные нами секреторные терминалы того же аксона должны секретировать то же самое вещество.

Таким образом, Дейл высказал две независимых мысли. Первая — утверждение, что медиаторной специфичностью обладает клеточный элемент — волокно, терминаль. Назовем это правилом специфичности. Вторая мысль, высказанная чисто предположительно, утверждает, что в секреторном плане нейрон един, — правило секреторного единства.

Сказать «принцип Дейла» — значит, свалить в одну кучу две мысли, два утверждения, которых сам Дейл никогда не смешивал. Соединить две мысли в одну, сделать вторую продолжением первой — такая операция кажется заманчивой, естественной, ненасильственной. Но так ли на самом деле? Рассмотрим этот предмет с позиции наших сегодняшних знаний о физиологии нейрона.

Мы знаем сегодня, что медиатор не секретируется в одиночку, вместе с ним из нервного окончания выходят сателлитные вещества — те, благодаря которым возможно создание больших запасов медиатора в цитоплазме нервного волокна. Состав сателлитных веществ изучен еще неполно и не везде. Лучше всего это известно для клеток, секретирующих катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Как и всякий другой медиатор, катехоламин запасается в цитоплазматических пузырьках, содержимое которых при секреции изливается во внеклеточную среду. Катехоламина в пузырьке так много, что он не мог бы находиться там в виде раствора. Исследования показывают, что катехоламин образует внутри пузырька стабильные, недиффундируемые агрегаты с аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ). Соответственно при секреции катехоламина вместе с ним и некоторыми другими сателлитными веществами выходит АТФ.

Мы знаем, далее, что АТФ представляет собой физиологически активное вещество и что у многих клеток имеются специфические, чувствительные к АТФ рецепторные мембраны, сравнимые по своим свойствам с рецепторными мембранами, чувствительными к ацетилхолину, серотонину и другим медиаторным веществам.

Теперь представим себе следующую гипотетическую ситуацию. Нейрон во всех своих аксонных терминалях секретирует смесь веществ, в состав которой входит какой-то катехоламин (например, дофамин), АТФ и другие сателлиты. Одна терминаль образует контакт с клеткой, чувствительной к дофамину, другая — с клеткой, чувствительной к АТФ. Нарушается ли при этом правило специфичности, как его понимал Дейл? Нет, — в одной терминали медиатор дофамин, в другой медиатором служит АТФ, «одна терминаль — один медиатор». Не нарушено и правило секреторного единства:

что выходит из одной терминали, то и из другой. А ведь в целом получилось: один нейрон — два медиатора!

На этом примере видно, что формула «один нейрон — один медиатор» несколько вульгаризирует картину и подвергает обобщение ненужной уязвимости. С другой стороны, однако, она удобна своей простотой.

Понимая, как сложился «принцип Дейла», мы без труда заметим, что опровергатели этого обобщения делятся на две группы: одни опровергают секреторное единство, другие — медиаторную специфичность. Первые намного меньше, чем вторые. Ознакомимся с этими атаками, поскольку они затрагивают самое существо представлений о медиаторах.

Правило секреторного единства нейрона удобно проверять на таких нейронах, которые имеют широко разветвленные аксоны, иннервирующие клетки двух или нескольких разных категорий. Таковы гигантские нейроны брюхоногих моллюсков. Здесь сплошь и рядом встречаются ситуации, каких мы пока не знаем в мозге высших позвоночных: один и тот же нейрон оказывает прямые возбуждающие влияния на одни нервные клетки, тормозящие — на другие, при этом он еще может иметь аксонную ветвь, идущую к какой-то мышце и контролирующую процесс сокращений. Казалось бы, для разных синаптических эффектов удобно выделять разные медиаторы, но нет, эксперименты показывают, что во всех терминалях эффект обеспечивается одним и тем же медиатором. Эффекты различны, потому что различны постсинаптические рецепторы, иначе говоря, разным клеткам присуща способность по-разному реагировать на медиатор. А сам медиатор везде один и тот же.

Любопытная деталь: Экклсу показалось мало «принципа Дейла» и он поставил рядом придуманную им вторую закономерность. «Второй принцип, — написал Экклс в книге, увидевшей свет в 1969 г., — гласит, что во всех синаптических терминалях нервной клетки медиатор открывает ионные поры лишь одного типа, характерного либо для возбуждательных, либо для тормозных синапсов. Иными словами, нервная клетка не может быть амбивалентной по механизму своего действия на субсинаптическую мембрану».

«Принцип Экклса» не просуществовал и дня, потому что факты были против него уже в момент появления

этого «принципа» на свет. Убедительность этих фактов довольно быстро стала очевидной для всех. Правда, факты эти, как сказано выше, пока относятся преимущественно к беспозвоночным, и в этом пункте у многих возникает соблазн откеститься от улиток и заявить, что у позвоночных животных все иначе. Но так не бывает — фундаментальные механизмы нервной деятельности едины. И уже в сердечном нервном узле настоящего позвоночного животного нашлись нейроны, у которых одна аксонная ветвь тормозит сердечную мышцу, а другая оказывает возбуждающие синаптические влияния на соседние нейроны узла, и в обоих случаях медиатор один — ацетилхолин.

Таким образом, по мере детального изучения нейронов, обладающих разнонаправленными аксонными ветвями, предположение Дейла о секреторном единстве нейрона получает все больше подтверждений. В одном случае, однако, имеется намек на исключение, и этот случай должен привлечь пристальное внимание физиологов, потому что наша наука, как любая другая, растет в тех точках, где удастся найти исключение из правила, каким бы дорогим для нас оно ни было. Речь идет о возвратных коллатеральных некоторых пептидергических нейронов гипоталамуса.

Главная аксонная ветвь этих нейронов секретирует физиологически активный пептид — вазопрессин. Строго говоря, это не медиатор: вазопрессин считался бы медиатором, если бы действовал на клетки, лежащие возле секреторных терминалей аксона, а он действует на отдаленно лежащие клетки, до которых доносится кровь; по этой причине вазопрессин относится к категории нейрогормонов. Но эти тонкости не имеют прямого отношения к интересующему нас вопросу: выполняет ли нейрон, секретирующий вазопрессин, правило секреторного единства?

Так вот, у аксона есть возвратная коллатераль, т. е. веточка, заворачивающаяся назад и, по-видимому, образующая синаптические контакты с другими нейронами той же самой группы. В самом деле, при электрическом раздражении той области, через которую проходят главные ветви аксонов, регистрируются тормозные синаптические влияния в клеточных телах нейронов этой группы. Можно думать, что нервный импульс, возникающий при раздражении, попадает с главного аксо-

на на возвратную коллатераль, которая и оказывает тормозное синаптическое действие. Возникает вопрос: каков здесь медиатор? По правилу секреторного единства им должен быть либо сам вазопрессин, либо какое-то сателлитное вещество, но последняя возможность маловероятна.

Некоторые факты указывают, как будто, на то, что, действительно, вазопрессин и является здесь передатчиком синаптического торможения. Если вазопрессин вводят в кровь, то тормозятся именно эти нервные клетки, а контрольные, случайные, расположенные в других участках гипоталамуса, не тормозятся. Если вазопрессин подводят тонкой микропипеткой к поверхности нейронов, которые нас интересуют и которые сами же занимаются синтезом вазопрессина, то нейроны тормозятся, а подведение других известных медиаторов — ацетилхолина, норадреналина, глицина, гаммааминомасляной кислоты — торможения не вызывает. Если вызвать у животных острую дегидратацию, оказывающую специфический эффект на вазопрессинсодержащие нейроны (запасы вазопрессина в них при этом резко уменьшаются), то возвратное торможение уже не получается. Казалось бы, все говорит в пользу правила секреторного единства.

Но вот удивительный факт: имеется мутантная линия крыс, не способных синтезировать вазопрессин, а возвратное торможение нейронов этой клеточной группы у них представлено! Значит, не вазопрессин служит медиатором возвратного торможения? И нарушено правило секреторного единства нервной клетки? Или такой из ряда вон выходящий результат имеет какую-то другую, менее драматичную причину: например, нейроны, в которых генетически заблокирован синтез вазопрессина, синтезируют какой-то другой секрет, похожий на вазопрессин по своему физиологическому действию?

Короче, сейчас ответа на эти вопросы нет. Более того, имеются серьезные основания сомневаться в том, что возвратное торможение осуществляется возвратной коллатералью аксона, а не какой-то другой клеточной структурой. Перед нами не история, а этап исследований, которые пока в самом разгаре. Наверняка они приведут к тому или иному разрешению сегодняшних противоречий, и тогда мы сможем сказать, выдержало ли правило секреторного единства это испытание.

Заметим все же, что в самое последнее время это правило получило несколько сильных подтверждений со стороны самых разных нейронных систем. В частности, показано, что в двух группах нейронов головного мозга млекопитающих — в норадренергических нейронах так называемого голубого пятна (*nucleus locus coeruleus*) и в серотонинергических нейронах ядер шва возвратное торможение осуществляет тот же медиатор, который выделяется главной ветвью аксона, т. е. норадреналин, в первом случае, и серотонин — во втором. Это — результаты только что прошедшего, 1977 г. В том же 1977 г. появились новые данные о возвратной коллатерали спинальных мотонейронов — тех самых холинергических клеток, для которых и было впервые предположено секреторное единство. Оказалось, что аксонные коллатерали этих нервных клеток заканчиваются не только на тормозных интернейронах спинного мозга, так называемых клетках Реншоу (о чем известно довольно давно), но и на самих мотонейронах. Итак, появилась новая, уже третья — после мышечных клеток и клеток Реншоу — мишень для медиатора спинальных мотонейронов. Какой медиатор действует на эту мишень? С большой уверенностью можно предсказать, что им окажется ацетилхолин, — правило секреторного единства тем и хорошо, что оно, как всякая верно понятая природная закономерность, позволяет делать предсказания. Если это предсказание подтвердится (а оно почти наверняка подтвердится), то мы получим еще одно опровержение «принципа Экклса»: на спинальных мотонейронах ацетилхолин **закрывает** ионные поры для калия, т. е. действует совсем иначе, чем на мембрану скелетномышечной клетки, где под влиянием ацетилхолина поры для одновалентных катионов **открываются**.

Итак, единственным испытанием для правила секреторного единства на сегодня остается экзотический случай с мутантными крысами, не способными синтезировать вазопрессин. Это испытание — пустяк в сравнении с теми, которые выпали на долю правила специфичности. Вот уж где опровержениям, как говорится, несть числа!

Началось это, пожалуй, в ту пору, когда многомедиаторная, химически разнородная нейронная система мозга еще не была освоена сознанием рядового нейрофизиолога и оно довольствовалось представлением о

существовании двух типов периферических нервных окончаний — холинергического и адренергического. Медиаторную специфичность нейронов и начали опровергать на этом ее исходном теоретическом уровне. Опровержений накопилось так много, что к середине 60-х годов впору было это представление закрывать, что и было объявлено в итоговой обзорной статье Берна и Ранда, появившейся в международном фармакологическом ежегоднике «*Annual Review of Pharmacology*» за 1965 г. Статья, называвшаяся «Ацетилхолин в адренергической передаче», подводила итог экспериментальным данным, доказавшим несостоятельность гипотезы о том, что одни клеточные элементы нервной системы специализированы для синтеза и секреции адренергического передатчика (норадреналина), а другие — ацетилхолина. Ацетилхолин, утверждалось в статье, синтезируется и адренергическими нервными окончаниями; более того, он принимает участие в адренергической передаче, являясь одним из важнейших звеньев этого процесса.

Почитайте эту статью сейчас, по прошествии стольких лет после ее появления, и вы окажетесь под впечатлением внушительно гармоничной и логически безупречной картины, нарисованной двумя английскими фармакологами. Данные самых разных дисциплин, прекрасно согласуясь между собой, содружественно подводили базис под некую новую концепцию, которую так и называли — концепцией холинергического звена в адренергической передаче.

Однако строгая биохимическая проверка показала, что в нормально развивавшейся периферической нервной системе млекопитающего животного весь синтез ацетилхолина осуществляется холинергическими нейронами — адренергические нейроны не содержат ацетилхолина в уловимых количествах. Потерпели крушение электронно-микроскопические доказательства «концепции холинергического звена». На первый взгляд казалось, что в аксонах, содержащих норадреналин и имеющих для этой цели большие электронноплотные гранулы, видны плюс к тому скопления электроннопрозрачных пузырьков — совсем такие, как синаптические пузырьки холинергических нервных окончаний, содержащие ацетилхолин. Но последующая проверка показала, что пузырьки в этих двух типах нервных окончаний совсем разные: в адренергических аксонах маленькие

пузырьки, как и большие гранулы, содержат катехоламин, а в холинергических — действительно, ацетилхолин.

Не состоялись и гистохимические доказательства, выдвинутые американским фармакологом Келле. В 1961 г. на I Международном фармакологическом конгрессе в Стокгольме Келле выступил с концепцией, явившейся вариантом концепции Берна — Ранда и отталкивавшей от данных о локализации ацетилхолинэстеразы — фермента, гидролизующего синаптический ацетилхолин. Эти гистохимические данные наряду с денервационными и фармакологическими экспериментами давали Келле основание утверждать, что «затравочный ацетилхолин» важен для секреции адренергического передатчика, а также для секреции другим типом нервных окончаний пептидного нейрого르몬а в задней доле гипофиза. Нет смысла вникать в доказательства, представленные Келле высокому конгрессу, так как на другом высоком собрании — на Хельсинкском симпозиуме «Гистохимия нервной передачи», состоявшемся в 1970 г., Келле мирно отказался от своей концепции и от самих данных.

Тихая, растянутая во времени и никем официально не засвидетельствованная смерть концепции Берна — Ранда — Келле, конечно, не представляла такого яркого и запоминающегося зрелища, каким был бум по поводу ее провозглашения; по этой причине до сих пор называемую концепцию иногда поминают специалисты как нечто реально существующее. Но ничего реально существующего от нее не осталось.

В те же годы и позже состоялось еще несколько опровержений правила специфичности.

Некоторые авторы, например, увидели нарушение этого правила в следующем факте: симпатические волокна, берущие начало от клеточных тел, расположенных в верхнем шейном ганглии, повсюду содержат норадреналин, но в эпифизе — два медиаторных вещества: норадреналин плюс серотонин. Ткань эпифиза богата серотонином, который синтезируется в клетках этой железы, и проходящие сквозь это серотониновое богатство симпатические волокна нахватываются чужого амина. Можно говорить о несовершенстве биохимической системы, обеспечивающей нервному волокну захват

аминов извне, но при чем тут специфичность синтезов и секреции? Любопытный казус, не более.

Еще одно опровержение. В 1967 г. лабораторией известного английского физиолога Керкэта были опубликованы данные о наличии в нервной системе садовой улитки группы нервных клеток, каждая из которых содержит два медиаторных амина — серотонин и дофамин. Конечно, и эти данные были радостно подхвачены как свидетельство против специфичности нейронов. Последующие события развивались так. Другие лаборатории исследовали соответствующие клетки у других улиток, не садовой, и каждый раз обнаруживали только серотонин. В 1975 г. уже сама лаборатория Керкэта опубликовала новые исследования, посвященные тем же самым клеткам садовой улитки; на этот раз никакого упоминания о дофамине не было — клетки описывались как серотонинергические. Не было и упоминания о собственных предыдущих публикациях. Возникла та же ситуация, что и с концепцией Келле: противники принципа Дейла продолжают цитировать старые, провозглашенные с помпой данные, не подозревая, что они уже тихонько похоронены самими авторами.

Вообще, гигантским нейронам улиток везет в этом плане. В 1974 г. группа американских нейробиологов — Броунштейн, Сааведра, Аксельрод и др. — опубликовала статью под названием «Сосуществование нескольких кандидатов в синаптические передатчики в одиночных идентифицированных нейронах аплизии». Этой работой в современных полемиках по поводу принципа Дейла козыряют чаще, чем другими, но ни один из козыряющих не попытался вдуматься в приводимые авторами цифры. Вдумавшись, он заметил бы, что эти цифры не отличаются от тех, которые получены исследователями, занимающимися в споре противоположную позицию.

В отличие от авторов упомянутой статьи, большинство нейробиологов, измеряющих содержание медиаторных веществ в гигантских нейронах моллюсков — аплизии, тритонии, виноградной улитки и т. д., — приходят к заключению, что нейроны химически специфичны. Каждый нейрон — это маленькая фабрика, специализированная для выработки, хранения и секреции определенного медиаторного вещества. Но поскольку вещества, выполняющие медиаторную функцию, — это тривиальные органические молекулы, используемые клетками и в иных

целях, каждое из этих веществ в том или ином количестве может быть обнаружено практически в любой клетке. Важно знать, в каком количестве. Если данное вещество в данном нейроне медиатор, и это засвидетельствовано физиологическими исследованиями, то оно, как правило, содержится в теле нейрона в концентрации, на два порядка более высокой, чем в тех нейронах, где медиаторами работают другие вещества. Конечно, содержание медиаторного вещества должно быть еще более высоким — намного более высоким — в области секреторных терминалей, но нейрохимик, работающий современными микрометодами, может пока анализировать лишь тело нейрона, т. е. околядерную цитоплазму; химическая специфичность, как уже сказано, обнаруживается и здесь.

Результаты, полученные Броунштейном и соавторами, не выходят за рамки этой хорошо известной закономерности, поэтому просто непонятно, почему было столько шума вокруг этой работы.

Еще один источник возражений против правила специфичности нейронов — исследования на культуре эмбриональных симпатических ганглиев. Показано, что условия содержания культуры развивающихся нейронов определяют направление их развития: можно получить норадренергические нейроны, а можно и холинергические. Это интересные эксперименты, которые лишний раз подтверждают давно известное, а именно, что в процессе дифференцировки клетка реализует лишь часть заложенных в ней потенций. Потенциально все клетки организма одинаковы и на какой-то стадии развития каждая из них имеет потенциальные шансы стать эритроцитом, гепатоцитом, глицинергическим нейроном и любой другой специализированной клеткой. Направление специализации определяется условиями развития. Не очень понятно, какое отношение это имеет к принципу Дейла.

Мы можем взять участок зародыша, из которого в нормальных условиях выросла бы лапка, и пересадить его в такое место, где из него разовьется орган слуха. Значит ли это, что лапка способна слышать?! Но примерно так рассуждают иногда нейробиологи на основании экспериментов, в которых удается изменить направление дифференцировки нейробластов. Значат ли эти опыты, что нормально развившийся норадренергический

нейрон отчасти является и холинергическим? Конечно же, нет.

Многочисленные и на первый взгляд успешные опровержения правила специфичности на поверку оказываются ничем. В итоге остается совсем немного — результаты последних экспериментов нейробиолога Глена Коттрелла, работающего на морской биологической станции университета шотландского города Сент-Эндрюс.

Коттрелл — хороший нейрофизиолог, знаток нейронов моллюсков, много сделавший и в сопредельных с физиологией областях — нейрохимии, нейрочитологии. Один из основных объектов группы Коттрелла — парные гигантские нейроны церебральных ганглиев виноградной улитки. Эти две клетки, имеющиеся и у других брюхоногих моллюсков, синтезируют серотонин, обладают специфической, не представленной в других нейронах биохимической системой для транспортировки серотонина к аксонным окончаниям и, наконец, секретируют серотонин при возбуждении. Синаптические эффекты этих клеток на другие нейроны воспроизводятся серотонином. Короче, серотонин считается медиатором этих нервных клеток, а сами клетки на протяжении нескольких последних лет рассматривались в качестве образца серотонинергических нейронов.

Но в 1976 г. Коттрелл опубликовал краткое сообщение, которое имело такое название: «Не высвобождает ли гигантский церебральный нейрон виноградной улитки два медиатора, ацетилхолин и серотонин?» Через год Коттрелл выступил с большой обзорной статьей, в которой, между прочим, коснулся и этого жгучего вопроса. Он сообщил, что обнаружил в гигантском серотонинсодержащем нейроне активность ацетилтрансферазы холина — фермента, синтезирующего ацетилхолин и специфичного для холинергических нейронов. Правда, в данном нейроне активность этого фермента ниже, чем в заведомо холинергических, но все же она измерима. Далее, с помощью биологического тест-объекта Коттрелл показал наличие в теле гигантского церебрального нейрона самого ацетилхолина. Его примерно в 10 раз меньше, чем серотонина, но это разница на порядок, а не на два порядка, как обычно. Наконец, по сообщению Коттрелла, в постсинаптическом ответе на раздражение

гигантского нейрона имеется компонент, блокируемый гексаметонием — антагонистом ацетилхолина.

Если эти данные получают подтверждение, они окажутся первым нарушением правила специфичности. Вопрос теперь в одном — получают ли?

Если, не предпрешая событий, взглянуть на данные Коттрелла в свете некоторых других данных, то многое в них покажется зыбким. Почти одновременно с гигантским нейроном улитки другой гигантский серотонинсодержащий нейрон — клетка Ретциуса пиявки — был описан как клетка, содержащая ацетилтрансферазу холина. Но уже весной 1977 г. данные о синтезе ацетилхолина клеткой Ретциуса были фактически опровергнуты: фермент удалось обнаружить только в холинергических мотонейронах пиявки, но не в клетке Ретциуса. Американские нейробиологи не смогли обнаружить ацетилтрансферазу холина и в самом церебральном гигантском нейроне моллюска (правда, они работали с другим видом, не с виноградной улиткой, на которой работал Коттрелл, но медиаторный обмен нейронов настолько консервативен, что трудно ожидать здесь межвидовых различий). Гексаметоний, использованный Коттреллом в физиологических экспериментах, применялся в очень высоких концентрациях — $4 \cdot 10^{-4}$ – 10^{-3} М. Вряд ли в этих условиях можно говорить о селективности его действия, тем более, что другие антагонисты ацетилхолина, например тубокурарин, на нейронах моллюска почему-то бывают и антагонистами серотонина. Все это дает серьезные основания предполагать, что новейшее опровержение принципа Дейла ждет та же судьба, что и все предыдущие. И все же не будем торопить события. Поживем — увидим.

Есть в этой проблеме другая, не менее увлекательная сторона — чисто теоретическая. До сих пор мы имели дело с фактами, и факты говорят, что нейроны — разные. Но мы не пытались понять, отчего это так? Зачем у разных нейронов разные медиаторы? Ведь не исключено, что, ответив на этот вопрос, мы будем знать заранее, можем ли ожидать от нейронов нарушения правила специфичности. Но к этому вопросу мы обратимся немного позже. А сейчас справедливость требует, чтобы, воздав должное принципу Дейла, мы сказали несколько слов и о беспринципности знаменитого английского фармаколога.

Беспринципность Дейла



Генри Дейл хорошо понимал нервную систему и умел смотреть вперед. Такое можно сказать далеко не про каждую знаменитость, занимающуюся нервной системой. Например, не менее знаменитый, чем Дейл, Джон Экклс — умелый, порой блестящий экспериментатор, становится беспомощным, когда он пытается высказать соображение более или менее общего характера. Поэтому его длинная карьера в науке — это цепь интересных экспериментов и теоретических просчетов.

Чтобы не быть голословным, напомним, что только в 1945 г., одним из последних в ряду крупных нейрофизиологов, Экклс признал существование медиаторов — до этого он энергично и близоруко боролся с медиаторной идеей. Перейдя на медиаторные позиции, Экклс решительно откестился от электрической гипотезы синаптической передачи — и опять невпопад, потому что в некоторых специальных случаях существуют электрические синапсы. Обобщения Экклса в отношении химических синапсов еще долго будут мешать нормальному развитию нейрофизиологии. Это он дал всемирную рекламу дилетантской идее японского микроскописта Учизоно, будто по форме синаптических пузырьков можно отличить возбуждающие нервные окончания от тормозных. Это он поставил рядом с принципом Дейла свой «второй принцип», физиологическая беспомощность которого была очевидна с самого начала. В предпоследней книге Экклса, которую он назвал «Лицом к реальности» (1970), этот «второй принцип» с большим апломбом излагается в главе «Понимание природы».

А вот Генри Дейл хорошо понимал нервную систему и умел смотреть вперед. Экклс мог бы и не заметить публикацию Киякова — эксперименты, доказывавшие участие химического посредника в переходе возбуждения с нейрона на нейрон, были для Экклса пустой и нелепой затеей. Но Дейл понимал, в какую сторону идет развитие физиологии, и появление статьи Киякова в «Пфлюгеровском архиве» означало для него, что крупнейшее, фундаментальное открытие ушло у него из рук. Может быть, горечь, испытанная в это миг Дейлом, заставила его вспомнить отважного соотечественника, капитана Роберта Скотта. Столько сил затратить, такие

трудности преодолеть — и увидеть на вожделенном полюсе флаг удачливого норвежца! Флаг, увиденный Дейлом, был для него отрицательным раздражителем: Дейл не любил Советскую Россию.

Если Дейл в самом деле сравнивал себя с Робертом Скоттом, то он сильно ошибался. Скотт сам дошел до полюса. Полюс, взятый Кибяковым, был от Дейла весьма далек, он туда еще и не собирался. В 1933 г., к моменту выхода статьи Кибякова, группа Дейла лишь приближалась к той точке, которой казанская группа достигла в 1924 г. Разрыв составлял примерно десятилетие.

В сознании физиологов того времени механизм перехода возбуждения с нейрона на нейрон совершенно справедливо мыслился одинаковым с механизмом перехода возбуждения с двигательного нерва на скелетную мышцу. В отличие от периферических нейроэффektorных соединений вегетативной нервной системы, где «гуморальный» (медиаторный) механизм уже к тому времени многими признавался, нервно-мышечное соединение скелетной мышцы с его быстрым и безынерционным передаточным механизмом мыслилось как образец электрической передачи. Нервно-мышечное соединение скелетной мышцы было своего рода барьером на пути к исследованию механизма межнейронных связей. Только разобравшись в способе перехода возбуждения с моторного нерва на мышцу, только убедившись в химической природе этого процесса, физиолог созрел для постановки вопроса о межнейронных контактах.

До 1932 г. Дейл и другие западноевропейские медиаторщики работали только с медиаторами вегетативных нервов. Лишь в 1933 г. был сделан первый шаг в анализе механизма передачи в поперечнополосатой мышце: Фельдберг, работавший в Берлине, показал, что при раздражении моторного нерва языка собаки в венозном оттоке обнаруживается вещество, сходное с ацетилхолином. Это было указание на возможность медиаторного механизма, но до уверенности в таком механизме было еще очень далеко. В том же году власть в Германии перешла в руки Гитлера и Фельдберг перебрался в Англию, к Дейлу.

В одной из своих статей Дейл вспоминал слова патриарха медиаторщиков — Отто Леви, сказанные им все в том же сакраментальном 1933 г.: «Лично я не думаю,

чтобы гуморальный механизм имел место в случае поперечнополосатой мышцы». «Почти год спустя, — комментировал Дейл эти слова, — Фельдбергом и мной (1934) было сделано первое предварительное сообщение о доказательствах, приведших нас к признанию существования такого механизма».

А Самойловым несостоятельность электрической гипотезы передачи была доказана для скелетной мышцы в 1924 г. — ровно на десять лет раньше. Это позволило ему сразу естественным образом прийти к гипотезе о химическом, медиаторном механизме передачи сигнала с нейрона на нейрон. Оставаясь Западной Европа и дальше в самоизоляции от данных советской науки, она вышла бы к такой гипотезе где-то около 1934—1935 гг. Но статья Кибякова ликвидировала десятилетний разрыв. Нужды в формулировании гипотезы и в поисках способа ее проверки более не было — Кибяков сразу дал доказательства. И Дейл смог войти в проблему межнейронных контактов, перескочив через предварительные стадии — через выяснение природы передачи в скелетной мышце, через гипотезу синаптического механизма и т. д.

Для Дейла и его сотрудников уже не представляло интереса знать, что период между 1924 и 1933 гг. был потрачен в Казани на настойчивые поиски экспериментальных доказательств гипотезы Самойлова о передаче сигналов в мозге.

Можно представить множество свидетельств тому, что весь период между 1924 и 1933 гг. казанские физиологи настойчиво искали экспериментальные доказательства гипотезы Самойлова. Уже в 1927 г. Самойлов и Киселев опубликовали результаты экспериментов, в которых они впервые произвели измерение временного течения центрального тормозного процесса. Полученные результаты позволили этим авторам прийти к заключению, что центральное торможение представляет собой особый процесс, отличный от возбуждения. Самойлов и Киселев пошли еще дальше и выдвинули гипотезу, что этот процесс обеспечивается выделением особого тормозного медиатора. Прямого доказательства выделения медиатора эти эксперименты не давали, но как далеко вырвались вперед казанские физиологи на уровне рабочих гипотез!

В своих воспоминаниях А. В. Кибяков говорит об

«общей увлеченности этой новой теорией» Самойлова, которая захватила и его самого. Самойлов скончался летом 1930 г., оставив своего аспиранта без руководителя, но Кибяков довел дело до победного конца. Статья Кибякова была встречена такими же непониманием и бранью, какими в 1921 г. встретили первую публикацию Отто Леви, но Дейл и его сотрудники могли оценить ее в полной мере. И оценив, повели себя отнюдь не джентльменским образом.

С большой оперативностью новый сотрудник Дейла, Фельдберг, и старый его сотрудник Гэддам повторили опыт Кибякова и успели опубликоваться кратким сообщением в течение того же 1933 г.! Застолбив год «открытия», в следующем году те же авторы выступили уже с настоящей статьей, в которой полагалось сообщить нечто новое по сравнению с работой Кибякова. Кибяков перфузировал симпатический ганглий раствором Рингера; английские авторы добавили в этот раствор немного эзерина, кроме того, они протестировали оттекающий от ганглия раствор, содержащий переносчик нервного возбуждения, и обнаружили в этом растворе ацетилхолин.

Уже в 1937 г. в своей торжественной гарвеевской лекции «Передача нервных воздействий с помощью ацетилхолина» Дейл излагал историю следующими словами: «Имелось много оснований для нерешительности в вопросе о признании за ацетилхолином роли переносчика возбуждения в ганглионарных синапсах или в окончаниях соматических двигательных нервов... Наше прямое доказательство участия ацетилхолина в передаче этих быстрых возбуждательных эффектов было сначала получено для случая ганглия. Чанг и Гэддам (1933), подтвердив в моей лаборатории данные Витановского, обнаружили, что из симпатических ганглиев выделяется при экстрагировании необычайно много ацетилхолина. После этого Фельдберг, Минц и Тсудзимура наблюдали, что при раздражении чревного нерва ацетилхолин появлялся в местах его окончания в мозговом веществе надпочечника и действовал там как прямой возбудитель выделения адреналина в кровь (1934)... Естественно, нам оставалось убедиться в том, вызывает ли раздражение преганглионарных волокон появление ацетилхолина в ганглиях. Очень своевременно Кибяков (1933) описал подходящую методику перфузии. Пользуясь ею,

с той модификацией, что они добавляли к перфузионной жидкости эзерин в весьма слабой концентрации, Фельдберг и Гэддам (1934) без труда убедились в том и т. д.»

Не правда ли, как изящно изложено! Подверстаны (даже и не оригинальные) данные о наличии ацетилхолина в нервной ткани; помянуты (даже и более позднее!) данные о выделении ацетилхолина в надпочечниках, про которые в те годы думали, что они родственны симпатическим ганглиям; похвалены усилия Кибякова, который-де в нужный момент подоспел с нужной Дейлу методикой (кстати, методика перфузии верхнего шейного ганглия была разработана Быковым и Павловой и опубликована, действительно, ко времени! — в 1924 г., а Кибяков только слегка ее модифицировал); и вот уже «Фельдберг и Гэддам без труда убедились...»

Опубликованная в 1937 г. гарвеевская лекция Генри Дейла была на следующий год переведена нашим журналом «Успехи современной биологии» без единого комментария, к сожалению, никто не вспомнил о Самойлове, не вступился за Кибякова. А уж в западной литературе тем более всем понравился выход из затруднительного положения, предложенный Дейлом. И сложилась раз и навсегда некая стандартная схема, позволяющая обходиться без упоминания главных участников великого открытия.


В течение многих последующих лет Дейл и его сотрудники всегда вменяли себе в заслугу то, что именно они доказали, что переносчиком сигнала с нейрона на нейрон является ацетилхолин. Между тем этот тезис ошибочен. Настаивая на исключительной кандидатуре ацетилхолина, группа Дейла в какой-то степени мешала физиологии увидеть истинную картину, где сигналы с нейронов на нейроны переносятся множеством разных медиаторов. Разнообразие межнейронных передатчиков стало для всех очевидным много позже, когда слава Дейла уже была раздута.

Между тем Кибяков, сделавший главное — доказавший само существование химического механизма, был с самого начала ближе к истине и в вопросе о химической природе переносчика. В растворе, протекающем через ганглий, Кибяков, кроме ацетилхолина, обнаруживал какое-то адреноподобное вещество. Сотрудники Дейла продолжали утверждать, что в таком растворе

имеется только ацетилхолин, и это давало им даже повод обвинять Кибякова в грязных опытах и выставять себя в качестве единственных «настоящих» исследователей феномена химического переноса возбуждения с нейрона на нейрон. Прошло несколько десятилетий, пока физиологи разобрались в этом вопросе: в симпатических ганглиях были найдены клетки хромоаффинной природы, некоторые из которых, как теперь известно, выполняют функцию внутриганглионарных вставочных нейронов. Они тоже передают нервный сигнал. Это из них выходит катехоламин при раздражении идущего от мозга нервного ствола. Оба вещества, ацетилхолин и катехоламин (дофамин), медиаторы межнейронных синапсов в симпатическом ганглии. А в мозге медиаторов еще больше, намного больше.

Таким образом, уже первые эксперименты Кибякова давали повод задуматься о разнообразии межнейронных медиаторов. Искусственный интерес к одному из них, ацетилхолину, подхлестываемый группой Дейла, не был оправданным; этическая нечистоплотность жесткой необходимостью связалась с научной ошибкой. Ацетилхолиновый гипноз долго подавлял сознание нейрофизиологов, и лишь относительно недавно разнообразие медиаторов стало неоспоримым фактом.

Почему медиаторов много?

 Почему нейроны разные? Этим вопросом невольно задается каждый нейробиолог. Существование множества химических механизмов синаптической передачи, как будто, не вызвано необходимостью. Хорошо известно, что созданные современной техникой думающие машины решают, в принципе, любые задачи и при этом составлены из качественно одинаковых искусственных нейронов, которые взаимодействуют между собой одним и тем же способом. Известно далее, что нервная клетка, секретирующая в своих синаптических окончаниях некий медиатор, сама бывает чувствительна к тому же медиатору, т. е. может посылать и получать сигналы одинаковой химической природы. Тем не менее в живом мозге для взаимодействия между нейронами используется целая серия разных медиаторов.

Это довольно странно. Известно, что природа предпочитает, чтобы различные проявления одной и той же функции имели одинаковую химическую основу. Так, разные формы движения (мышечные сокращения, бег, резнический и т. п.) имеют единый химический механизм. Одинаков химизм биолюминесценции, даже когда светятся очень далекие друг другу организмы. А тут в одном мозге одна и та же функция — функция синаптической передачи — осуществляется с помощью совершенно разных механизмов.

Разные медиаторы имеются не только у млекопитающих и даже не только у позвоночных. Так, в мозге насекомых, по мнению специалистов, в качестве синаптических передатчиков выступают такие вещества, как глутамат, гамма-аминомасляная кислота, ацетилхолин, серотонин, дофамин, норадреналин. В нервных узлах улитки найдены нейроны, медиаторами которых являются дофамин, серотонин, ацетилхолин. Бросается в глаза, что это те же самые вещества, которые выполняют медиаторную функцию в мозге млекопитающих. Между тем мозг млекопитающих — орган совершенно не родственный ни ганглиям улиток, ни цепочечной нервной системе насекомых.

Если ограничиться вопросом: «Почему нейроны разные?», то путь к поискам ответа представляется совершенно неясным. Ситуация меняется, если связать этот вопрос с другим: «Почему нейроны с одинаковыми медиаторами встречаются в разных нервных системах, у далеких друг от друга организмов?» Нетрудно убедиться, что есть только два внутренне непротиворечивых способа ответить на оба вопроса одновременно.

Гипотеза, которую я предложил в 1970 г., объясняет химические различия между нейронами тем, что наш мозг и вся наша нервная система — это сборное образование, объединяющее неродственные клетки. Предполагается, что клетки, имеющие морфологические и физиологические свойства нейронов, возникали неоднократно, независимо друг от друга, чтобы выполнять регуляторные функции в тех тканях, которые их породили. Позже такие клетки объединились, чтобы взаимодействовать между собой. Так возникла единая нервная система — сначала диффузная, а затем развившая собственные органы, такие, как наш головной и спинной мозг или нервные узлы улитки. Множественность

синаптических механизмов получает оправдание как следствие множественного происхождения нейронов: каждый нейрон современных животных проявляет тот тип секреторного химизма, который был у предкового нейрона на заре возникновения нервной системы.

Нейробиолог, рассматривая в люминесцентный микроскоп срез мозга, обработанного особым способом, может видеть, что одни нейроны светятся желтым, другие зеленым цветом, и есть еще много черных, несветящихся нейронов. Мы знаем, что желтое свечение дает серотонин, а зеленое обусловлено присутствием медиатора катехоламиновой природы. Можно, конечно, думать, что желтые нейроны отличаются от зеленых функционально, — этот вопрос мы еще обсудим. Но моя идея заключается в том, что функция тут не при чем, а просто у этих клеток разное происхождение. Я думаю, что предки желтых клеток светились желтым цветом и тогда, когда мозга еще не было, а предки зеленых клеток уже тогда были «зелеными».

Независимое появление нервных клеток в разных тканевых источниках — это не гипотеза, а реально существующее явление, которое нередко наблюдается у низших животных, например, у актиний, гребневиков, морских звезд. У этих относительно простых организмов нейроны еще не образуют центрального нервного органа. Гипотетической является лишь причинная связь между множественным происхождением нейронов, которое наблюдается у примитивных животных, и химической разнородностью нейронов, наблюдающейся у всех современных организмов. Если принять, что химическая специфичность — это консервативный, филогенетически устойчивый признак нервных клеток, то такая связь должна существовать.

Предложенное объяснение удобно называть гипотезой полигенеза нервной системы. В рамках этой гипотезы сходство медиаторного химизма является указанием на общность происхождения нейронов, на их **гомологию**. Произнеся слово «гомология», мы пришли к точке, в которой теоретически допустима единственная альтернатива — **аналогия**. Если сходство обусловлено не общностью происхождения, то причиной его может быть только одинаковость выполняемых задач.

Можно предположить, что на ранних этапах истории нервной системы все нейроны обладали одинако-

вым малоспециализированным химизмом, а затем по мере углубления функциональной специализации разных нервных клеток все более специализированным становился и их медиаторный обмен, и так возникли медиаторные различия между нейронами. Такая точка зрения в самом деле весьма распространена как нечто само собой разумеющееся. Из нее вытекает, что в разных линиях эволюции животных нервные клетки, сталкивающиеся со сходными функциональными задачами, должны независимо друг от друга, конвергентно, приобрести сходный медиаторный химизм. Это и будут аналогичные структуры.

Чтобы сделать выбор между двумя теоретическими схемами, нужно обратиться к фактам. Мы лишены возможности узнать, разными или одинаковыми были нейроны при их появлении у наших далеких предков, сохраняли ли они в ходе филогенеза изначальный тип химизма или приобрели свою химическую специфичность в процессе эволюции. Однако прошлое можно реконструировать с помощью сравнительных исследований, и биология давно пользуется этим методом.

Если правильна функциональная гипотеза, то должно существовать соответствие между типом химизма и функцией нейрона. Напротив, гипотеза полигенеза допускает, что при одном и том же медиаторе клетки и синапсы могут обладать совершенно разными свойствами и выполнять разные функции. Далее, из гипотезы полигенеза вытекает, что химическая разнородность нейронов должна наблюдаться в нервных системах любой сложности. Если же верна функциональная гипотеза, то в простых нервных системах нейронная популяция должна быть более или менее однородной.

Гипотеза полигенеза возникла в ходе продолжительной серии исследований, проводившихся мной на брюхоногих моллюсках (гастроподах). Большое внимание, уделяемое нейробиологами гастроподам, вполне понятно: у некоторых из этих животных очень крупные и удобные для экспериментирования нейроны. Поэтому гастроподы оказались лучше изученными в нейробиологическом отношении, чем другие группы беспозвоночных, и даже пожалуй лучше, чем позвоночные.

Наше внимание привлекли результаты, свидетельствовавшие о постоянстве клеточной мозаики нервных узлов. Химические свойства разных групп нейронов и да-

же индивидуальных клеток оказались строго фиксированными, не меняющимися от особи к особи. В 1968—1969 гг. в совместных исследованиях с коллегами из Института биологии Венгерской академии наук — профессором Я. Шаланки и доктором И. Ж.-Надем — мы нашли такое постоянство при гистохимическом картировании нейронов, содержащих катехоламины и серотонин в ганглиях прудовика (*Lymnaea stagnalis*) и при электрофизиологическом картировании клеток, различающихся по типу реакции на медиаторы, в ганглиях виноградной улитки (*Helix pomatia*).

Тогда же мне удалось показать, что набор характерных для определенных нейронов специфических химических характеристик сохраняется и при переходе от вида к виду. Консерватизм медиаторной специфичности неожиданно позволил обнаруживать одни и те же нейроны в ганглиях моллюсков, весьма различных по своей экологии, анатомии, а также по систематическому положению, например, у представителей разных подклассов класса гастропод. Неожиданным было то, что одинаковые нейроны закономерно обнаруживались в участках, имеющих одинаковое происхождение. Эти находки возбуждали интерес к филогенетической истории медиаторного химизма. Вопросы можно было формулировать вполне конкретно. Например, откуда взялись катехоламиновые нейроны в составе pedalных ганглиев прудовика или виноградной улитки?

К счастью, гастроподы оказались объектом, позволяющим не только ставить такие вопросы, но и получать определенный ответ. Помимо гигантских нейронов, у моллюсков есть еще одно неопределимое достоинство: ни в какой другой зоологической группе ныне живущие виды не представляют такого широкого диапазона уровней нервной организации, как в типе моллюсков. От хитонов, сравнимых примитивностью своей нервной системы с ресничными червями, до «приматов моря», головоногих моллюсков, имеющих мощно развитый мозг, — таков размах этого зоологического типа. И даже в пределах одного лишь класса гастропод современные нам виды дают сравнительный материал, представляющий самые разные уровни эволюционного усложнения нервной организации.

Pedalный отдел нервной системы, осуществляющий иннервацию локомоторного органа моллюсков —

ноги, претерпевает в пределах классов гастропод особенно заметную эволюцию. У примитивных улиток нервные клетки образуют в ноге род диффузной нервной сети, несколько усложненной наличием внутримышечных нервных тяжей. У более высокостоящих форм нейроны собираются в нервные узлы — ганглии. Далее парные pedalные ганглии выносятся за пределы ноги, а затем и подтягиваются к другим ганглиям центральной нервной системы — происходит так называемая концентрация нервной системы.

Чтобы не потерять из виду интересующие нас клетки, мы двигались небольшими шагами, с каждым новым шагом раздвигая на одну ступень круг охваченных объектов. Сначала были изучены ближайшие родственники виноградной улитки, т. е. несколько других видов рода *Helix*; затем — выборочно — представители нескольких разных родов семейства *Helicidae*; далее, представители нескольких разных семейств отряда *Stylommatophora*, в который входит наша виноградная улитка; и так далее, пока не были охвачены все три подкласса гастропод. В числе других был изучен и один из древнейших моллюсков, обладающих наиболее примитивным строением pedalного отдела нервной системы — *Aspasia* (акмея).

Сравнение показало, что далеко не у всех гастропод, имеющих pedalные ганглии, в их составе обнаруживаются катехоламиновые нейроны. Но если этих клеток нет в составе самих ганглиев, то они наверняка имеются в ноге! На всем протяжении эволюции pedalного отдела специфичность группы катехоламиновых нейронов остается неизменной. Что только ни меняется: анатомия отдела, дифференцированность нервной ткани, позиция самих катехоламиновых клеток — химизм этих клеток всегда один и тот же, они катехоламиновые с самого начала.

Более того, создается определенное впечатление, что в разных группах гастропод pedalные катехоламиновые нейроны приобретают разную функциональную специализацию. Люминесцентно- и электронно-микроскопическое исследование показали, что у морского головоножного слизня периферический отросток этих клеток дает развитую систему моторных окончаний на определенной части pedalной мускулатуры, т. е. здесь катехоламиновые клетки выступают в роли мотонейронов и их отростки не подходят близко к эпителию. Напротив,

у некоторых других форм отросток преимущественно связан с наружным эпителием и не проявляет интереса к мускулатуре, что указывает на чувствительную функцию катехоламиновых клеток. У примитивной акмеи еще не выражена ни та, ни другая специализация, и кажется вероятным, что каждая катехоламиновая клетка мультифункциональна. Наконец, у эволюционно продвинутых легочных улиток некоторые из ганглионизированных клеток этого типа специализируются как интернейроны, т. е. вставочные клетки, отростки которых не выходят за пределы центральной нервной системы.

Генеалогическая, а не функциональная природа медиаторной специфичности демонстративно обнаруживается и в других сравнительных рядах нейронов. Так, в эволюции разных групп гастропод совокупительный орган развивается из разных тканевых источников. У многих видов улиток стенка этого органа имеет педальное происхождение, т. е. является производным мышцы ноги, — и в этих случаях в ее иннервации закономерно участвуют катехоламиновые нейроны. Но у других улиток тот же самый орган развивается за счет мышечных элементов спинной области, и на этот раз наши поиски катехоламиновых нервных волокон в стенке совокупительного органа оказались тщетными. Короче, функция одна, а медиаторы — разные, потому что различен источник происхождения мышцы и ее нервного аппарата.

Чем проще многоклеточное животное, тем наглядней свидетельства, что одни нейроны не родственны другим.

У гидры, не развившей еще даже особых мышечных клеток (ее сократимые элементы — это просто выросты эпителиальных клеток), уже имеются две системы нейронов: одна в наружном клеточном пласте, эктодерме, где она координирует деятельность эктодермальных клеток, и другая во внутреннем — энтодерме.

Две нервные системы, эктодермальную и энтодермальную имеют, подобно кишечнополостным, гребневники. У некоторых беспозвоночных к нейронам экто- и энтодермального происхождения прибавляются нейроны, происходящие из целомического эпителия. Задержимся лишь на одной группе, которая более всего достойна внимания — на иглокожих. У иглокожих имеются целые четыре системы нейронов, различающихся по месту и источнику своего происхождения, и эти разные систе-

мы в крайнем случае сближены, скооперированы, но никогда не слиты, не перемешаны. Это: 1) эктоневральная система, развивающаяся в эктодерме; 2) энтодермальная сплетение, развивающееся из кишечного эпителия; наконец, 3) гипоневральная и 4) апикальная системы, являющиеся производными разных областей целомического эпителия.

Важнейшая для организма функция локомоции (передвижения) выполняется в разных классах иглокожих мышцами разного происхождения и, соответственно находится под контролем разных нервных систем. Так, у морских лилий эту роль берет на себя апикальная система, тогда как в других классах локомоцией управляют, с разной степенью участия, экто- и гипоневральная системы. Вот случай, когда нейроны могут четко показать, функцией или происхождением определяются специфические особенности их химизма.

У представителей разных классов иглокожих разные авторы искали нейроны с катехоламиновым медиатором и неизменно находили их только в эктоневральной нервной системе. Напротив, только среди нейронов целомического происхождения найдены клетки, которые, судя по ультраструктурным критериям, секретируют вещество пептидной природы. Эти данные однозначно свидетельствуют о том, что характер специфического химизма определяется происхождением нейрона.

А что сообщает нам сравнительная физиология о разнородности нейронов у низших животных? Имеется у них эта разнородность или отсутствует? У каких животных больше медиаторов: у высших или у низших?

Мощно развитая нервная система млекопитающих содержит, как думают, 10^9 — 10^{10} нейронов. У улитки их число порядка 10^3 — 10^4 , т. е. в миллион раз меньше. Отношение подчинения одних нейронов другим несравненно проще у улитки, чем в мозге млекопитающих с его сложной иерархией центров, с его многослойными экранными структурами, многоэтажными надстройками над рефлекторными дугами. Эти различия очевидны. Однако ни один образованный нейробиолог не рискнет утверждать, что нейронная популяция у млекопитающих более разнородна в химическом смысле, чем у улиток. Знатокам кажется, что у улиток больше медиаторов, чем у млекопитающих.

Сравним, к примеру, разнообразие среди моторных

нейронов, т. е. среди нервных клеток, контролирующей работу мышц. Сокращения нашей сердечной мышцы регулируются двумя типами нервных окончаний — холинергическими и норадренергическими. У улиток же, судя по электрофизиологическим данным американских авторов, сокращения миокарда контролируются тремя химическими типами окончаний, а электронная микроскопия находит даже четыре разных типа. Наша локомоторная мускулатура, хотя она весьма дифференцирована в функциональном отношении, контролируется только холинергическими нервными окончаниями. Уже у простых позвоночных, таких, как минога, акула, осетр, многие волокна двигательной мускулатуры получают, судя по последним данным, моторные нервные окончания двух разных химических типов. А в локомоторном органе улиток — ноге — нервные окончания относятся к нескольким химическим типам, трем или четырем.

Зная эти факты, очень трудно согласиться с мыслью, что разнообразие медиаторов возникло в ходе эволюции нервной системы в связи с ее функциональным усложнением. Скорее, функциональный прогресс сопровождается некоторым упрощением качественного состава нейронной популяции, хотя в количественном отношении она становится все более мощной.

Вслед за другими исследователями, экспериментирующими с нервными клетками моллюсков, мы могли много раз убедиться в том, что один и тот же медиатор может в разных синапсах обеспечивать совершенно разные эффекты. Так, ацетилхолин оказывает возбуждающее действие на одни клетки, но тормозящее — на другие, причем в разных случаях различны ионные механизмы этих эффектов. То же известно для серотонина, дофамина. Часто называют «тормозными медиаторами» гамма-аминомасляную кислоту и глицин, но это неправомерное упрощение, потому что известны случаи, когда эти вещества не гиперполяризуют, а деполяризуют, т. е. возбуждают постсинаптическую мембрану. Напротив, глутамат называют «деполяризующим медиатором», хотя многими авторами и у самых разных животных найдены нервные клетки, которые гиперполяризуются, т. е. тормозятся глутаматом. Если это так, если каждый медиатор может делать то, что умеют другие, тогда основные предпосылки функциональной гипотезы представляются лишенными всякого смысла. Меж-

ду тем с гипотезой полигенеза такие данные хорошо уживаются.

Итак, факты заставляют нас признать, что качественная разнородность нейронов — это древнейшее свойство нервной системы. В чем же в таком случае выражается эволюция медиаторных механизмов?

Я думаю, она проявлялась прежде всего в отборе медиаторов, т. е. в том, что в процессе исторического развития происходило увеличение числа нейронов, обладающих «удачными» типами медиаторного химизма, и уменьшение числа, вплоть до полного исчезновения, нейронов с относительно «неудачными» типами химизма. В отличие, допустим, от функции сократимости, которая может обеспечиваться далеко не всякой молекулой, функцию передачи сигнала от клетки к клетке может выполнять практически любое вещество. Здесь нет фатальной зависимости от строения молекулы, и потому в списке известных медиаторов и гормонов мы находим представителей самых разных классов химических соединений.

Поскольку кандидатов на должность медиатора, в принципе, очень много, при возникновении нейронов выбор каждый раз определялся, по-видимому, игрой случая. Но сделав этот легкий и вовсе необязательный шаг, новоиспеченный нейрон сжигал все мосты. Эволюция не делает обратных шагов. Оставалось держаться за свой химизм и старательно улучшать его, к чему вынуждал процесс усложнения нервной системы, ставящий перед синаптической передачей все более и более трудные задачи. Вот тут-то и должны были обнаружиться различия в перспективности веществ, случайно оказавшихся в роли медиаторов.

«Хороший» медиатор тот, который может обеспечить синапсу высокую лабильность, способность длительно и без искажений передавать сигналы с высокой частотой. Именно такие медиаторы нужны эволюционному процессу для создания активных животных с развитым мозгом. Если перевести эти задачи на язык функционального химизма, получится, что от пресинаптического окончания требуется способность создавать большие запасы медиаторного вещества и быстро восстанавливать эти запасы, когда они расходуются на секрецию в синаптическую щель. От самой щели требуется умение мгновенно освобождаться от выброшенной в нее порции

медиатора, едва лишь он успел произвести свое синаптическое действие. Не вникая в детали, можно сказать, что с этими задачами легче справляются синапсы с низкомолекулярными медиаторами; вследствие этой причины нейронам с относительно тяжелыми медиаторными молекулами пришлось отчасти выйти из игры или сменить медиаторную функцию этих молекул на гормональную — стать нейросекреторными клетками.

Наряду с отбором медиаторов в ходе эволюции определенно имели место изменения в исходном химизме передачи. Можно различать два типа таких изменений: во-первых, адаптивные, при которых медиатор остается тем же самым, но меняются физиологические характеристики передачи, и, во-вторых, изменения структуры самого медиатора.

Хорошо известно, насколько разнообразными в функциональном отношении могут быть синапсы, работающие с помощью одного и того же медиатора, например ацетилхолина. Это многообразие — результат эволюции холинергических синапсов, в ходе которой механизмы передачи специализировались и совершенствовались. Так, характеристики передачи совершенно различны в зависимости от того, каким способом инактивируется ацетилхолин, выброшенный в синаптическую щель; в одних случаях ацетилхолин просто диффундирует в околосинаптическое пространство, в других возникают специальные диффузионные барьеры и щель обеспечивается энзимом, который разрушает ацетилхолин — ацетилхолинэстеразой. Короче говоря, имея «хороший» медиатор, нервная клетка может придать своим синаптическим окончаниям практически любые функциональные характеристики. Но эта гибкость не дается с самого начала, она — результат эволюционного совершенствования синаптического механизма.

Сама медиаторная молекула тоже, судя по всему, могла меняться в ходе эволюции нервной системы, и тогда из одного исходного медиатора получились два и три и, может быть, больше. Эволюция медиаторной молекулы — дополнительный способ возникновения новых медиаторов, а следовательно, и новых групп нейронов. Конечно, никакими химическими превращениями из ацетилхолина не сделать адреналин, но некоторые медиаторы легко группируются в семейства, внутри которых без труда прослеживается цепочка превращений.

Таково семейство катехоламиновых медиаторов: для получения адреналина из норадреналина нужна всего одна катализируемая ферментом реакция, и точно так же только одна реакция нужна для получения самого норадреналина из дофамина.

К счастью, имеется довольно много сведений о распространении катехоламинсодержащих нейронов в животном царстве, что позволяет подкрепить рассуждения об эволюции медиаторной молекулы конкретными фактами сравнительной физиологии. Факты свидетельствуют о том, что адреналин появился позже других катехоламиновых медиаторов: у очень многих животных, в частности у примитивного хордового — ланцетника, адреналина в нервной системе еще нет, но дофамин и норадреналин уже представлены. Можно показать, что адреналин возник в качестве медиатора не на голом месте, а в тех нейронах, которые прежде имели медиатором норадреналин. Так, лягушки произошли от рыб, а симпатические нейроны лягушек — от симпатических нейронов рыб. У рыб, да и у всех других исследованных позвоночных животных, медиатором симпатических нейронов является норадреналин, только у лягушек в этих клетках медиатором служит адреналин; очевидно, что это результат мутационного изменения в машине синтеза медиатора.

Происхождение норадреналина из дофамина видно из данных о соотношении этих двух катехоламинов в нервной ткани разных животных: это соотношение прогрессивно сдвигается в пользу норадреналина в процессе эволюции. Откуда же взялся первый, примитивный катехоламиновый медиатор — дофамин? Имеется материал для размышлений и на эту тему.

Из всех животных, обладающих нервной системой, только у гидроидных полипов — примитивных кишечнорастворимых — нет катехоламинсодержащих нейронов. Нет ли у гидроидов клетки, подходящей на роль предка для этой линии нейронов? Оказывается, есть! Среди колониальных гидроидных полипов имеются такие, у которых тело колонии заключено в чехол — перисарк. Вещество чехла образуется благодаря процессу склеротизации, в котором важную роль играет дофамин. Дофамин, необходимый для построения чехла, секретруется специальными клетками, в этих клетках видны пузырьки, в которых, судя по микроскопическим данным,

заключены запасы катехоламина, кроме того, дофамин-секретирующие клетки гидроида обладают способностью выпускать отростки; короче говоря, у этих клеток есть практически все, что требуется дофаминергическому нейрону, нет еще только нервной функции!

На этом замечательном примере мы видим и весьма возможный способ возникновения новой линии нервных клеток, и механизм превращения этой линии в целое семейство нейронов, обладающих родственными медиаторами. К сожалению, сравнительные данные по другим типам нейронов очень бедны, но все же можно предполагать, что единством происхождения могут быть связаны и некоторые другие нейроны, имеющие разные медиаторы. В частности, это относится к гамма-аминомасляной кислоте и глутаминовой кислоте — двум известным медиаторам. Первая из названных кислот получается в результате декарбоксилирования второй, а ведь декарбоксилирование — это единичная реакция, катализируемая специальным ферментом. Представляется вполне вероятным, что нейроны, секретирующие гамма-аминомасляную кислоту, «отпочковались» от линии нейронов, имеющих медиатором глутамат.

Выяснить степень родства между известными медиаторами и таким способом получить материал для реконструкции генеалогических отношений между нейронами — задача будущих исследований. Во всяком случае, из гипотезы о множественном происхождении нервных клеток вовсе не следует, что каждый медиатор соответствует особой клеточной линии, имеющей свое, независимое происхождение. Медиаторов и нейрогормонов много, но типов химизма гораздо меньше. Клетки, имеющие химически родственные медиаторы (например, катехоламины), скорее всего связаны общим происхождением.

Наверно, многие читателям покажется странным представление, по которому важнейшая черта функциональной организации нашего мозга — наличие в нем разных химических механизмов синаптической передачи — связывается с очень далекими и во многом случайными обстоятельствами возникновения нервных клеток у примитивных многоклеточных животных, древнейших предков и человека, и таракана, и улитки. Но, если разобраться, странного в этом не так уж много. Эволюционному процессу всегда приходится работать

с тем материалом, который достается ему в качестве наследства от предшествующих этапов эволюции. В отношении медиаторов это впервые понял Коштоянц.

Вот кому множественность медиаторов всегда была по душе, даже тогда, когда в медиаторную идею верили единицы, да и те вполне удовлетворялись ацетилхолином и адреналином. Коштоянц же отдавал свою страсть каждому новому кандидату в медиаторы, и однажды его усилия в этом направлении были вознаграждены: именно ученикам Коштоянца удалось впервые доказать медиаторную функцию серотонина. Медик по образованию Коштоянц умел смотреть на медиаторы широким взглядом биолога.

Я хочу рассказать об этом человеке, у которого учился физиологии. Жатва, собираемая нашей наукой сегодня, во многом определена его талантом, его умением видеть развитие науки на десятилетия вперед.

Памяти Коштоянца

 **Х**ачатуру Сергеевичу Коштоянцу (1900—1961) принадлежит ряд фундаментальных идей, оказавших существенное влияние на изучение медиаторов. Иногда они выражались четко и подкреплялись сильными экспериментальными фактами, в других случаях оставались на уровне предчувствий. Физиолог «романтического стиля», знавший толк в феноменологическом доказательстве и не любивший набирать статистику, Коштоянц, по-видимому, имел сильное чувство научной интуиции.

Еще в середине 30-х годов Коштоянц верно оценил перспективность сравнительной физиологии медиаторов. В тот период изучением медиаторов беспозвоночных занимался, кроме Коштоянца, только один человек в мире — бельгийский фармаколог З. Бак. Трудami этих двух пионеров создавалась огромная, ныне даже модная область знаний. Общим у них был лишь интерес к нестандартным объектам исследования, но смысл своей работы они понимали по-разному.

Баку принадлежит здравая и продуктивная мысль, что объект для каждой конкретной задачи нужно выбирать из всего животного царства, а не из жалкого списка, представленного классическими лабораторными

животными. Ему впервые, например, удалось выделить из нервной ткани чистый кристаллический ацетилхолин, — потому что была подобрана подходящая для этой задачи нервная ткань; ею оказался мозг осьминога. Но Бак был бессильен использовать данные, полученные на нестандартных объектах, для целей сравнительной, эволюционной физиологии: в этой области его представления наивны.

«Голотурии, — пишет он, к примеру, — тоже имеют холинергические нервы. Я вспоминаю, что мой учитель зоологии Август Ламеере считал, что иглокожие тесно связаны с кольчатыми червями». Этот и другие подобные экскурсы Бака в область филогенетики способны вызвать лишь сочувственную улыбку. Цитата взята из книги Бака «Химическая передача нервного импульса», недавно увидевшей свет и в русском переводе (М., «Мир», 1977). Это исторические очерки, написанные с позиций уязвленного европеоцентризма: на истории изучения медиаторов Бак доказывает преимущества западноевропейской науки перед американской, а существования советской науки он почти не замечает. 9-я глава этой книги посвящена сравнительной физиологии медиаторов, и Бак справедливо отмечает свои заслуги. О Коштойнце не сказано ни слова.

Между тем только Коштойнец понимал в те годы, зачем нужно изучать медиаторы беспозвоночных. Он писал: «То, что мы называем физиологией животных, в значительной степени на сегодняшний день может быть охарактеризовано как физиология лягушки, кролика, собаки, этих классических лабораторных животных, и отчасти как физиология человека... Сравнительная физиология рассматривается... в значительной степени как физиология низших животных... малоизученных групп животных. За малыми исключениями крупнейшие представители современной сравнительной физиологии не ставят перед собой... задачи разработки истории развития функций, задачи синтеза в области физиологии... Задачи восстановления генеалогического развития функций... становятся неотложными... Постановка вопросов истории развития функций должна будет выдвинуть самостоятельные проблемы об аналогии и гомологии в кругу физиологических явлений. Это те вопросы, которые должны стоять в деле дальнейшей разработки эволюционной физиологии».

Это протипировано из работы, опубликованной Коштойнцем в 1932 г., т. е. непосредственно перед тем, как он приступил к систематическому и многолетнему изучению медиаторов беспозвоночных. А к обсуждению самостоятельной проблемы об аналогии и гомологии в кругу медиаторных явлений физиология смогла прийти только в нынешнем десятилетии. Программа, предложенная Коштойнцем, поражает своей продуманностью, она действовала на протяжении трех десятилетий работы Коштойнца в этой проблеме и продолжает действовать сейчас. Изучая медиаторы нервных систем различных беспозвоночных, изучая медиаторные вещества у одноклеточных организмов, Коштойнец стремился понять происхождение медиаторной функции ацетилхолина и других синаптических передатчиков, а из происхождения, из понимания истории развития этой функции — понять механизм их действия. Этот подход оказался плодотворным.

Связывая вопрос о способе действия медиатора с вопросом о его происхождении, Коштойнец утверждал, что нервная система унаследовала и использовала системы химической регуляции, существовавшие до ее возникновения. В этом вопросе он расходился не только с антимедиаторщиками (с которыми расходился вообще), но и с медиаторщиками. Среди последних долгое время господствовало убеждение, что медиаторы — это вещества, специфичные для нервной регуляции, и что ферменты синтеза и распада медиаторов появляются в процессе эволюции лишь тогда, когда возникает синаптическая передача. В эту схему явно не укладывались данные о секреции адреналина надпочечниками, но трудность устраняли гипотезой о происхождении адреналовой железы надпочечников из симпатических ганглиев.

Исходя из своей эволюционной идеи, Коштойнец утверждал, что механизм постсинаптического эффекта того или иного медиаторного вещества унаследован этим веществом от его домедиаторной регуляторной функции. Господствующему взгляду, что медиатор действует, меняя ионную проводимость постсинаптической мембраны, Коштойнец в 1950 г. противопоставил более общую так называемую «энзимохимическую гипотезу», в рамках которой ионный механизм представляется частным случаем. По формуле Коштойнца, медиаторы «ока-

зываются активными постольку, поскольку включаются в цепь тех хемодинамических процессов, которые лежат в основе функциональной активности» постсинаптических клеток.

Жизнеспособность этой идеи становится ясной только в самое последнее время, когда мнение, что медиаторы имели домедиаторные регуляторные функции, стало общепризнанным, когда в список медиаторов попали самые банальные молекулы, когда в механизмах их синаптических эффектов все больше обнаруживается явлений, предсказанных Коштойянцем. Даже быстрый ионный ответ постсинаптической мембраны на медиатор, как теперь выясняется, может быть результатом того, что Коштойнец называл включением медиатора в функциональный метаболизм иннервированной клетки.

Коштойнец был первым физиологом, высказавшим предположение, что постсинаптический рецептор должен быть индивидуальным белком. Эта чрезвычайно плодотворная для физиологии идея была сформулирована в 50-х годах, когда господствовал старый, воспринятый от фармакологии взгляд на «рецептивную субстанцию» как на некую сложную, многокомпонентную систему.

Экспериментальный материал, доказывающий белковую природу холинорецептора миокарда лягушки, накапливался в лаборатории Коштойнца с 1946 г., когда Коштойнцем и Турпаевым была установлена важная роль сульфгидрильных групп в осуществлении тормозных эффектов медиаторного ацетилхолина на сердце. Дальнейшее развитие этих исследований позволило Т. М. Турпаеву отделить рецепторный белок от клеточной структуры и наблюдать реакцию между ним и медиатором *in vitro*. Сейчас, когда в проблеме изоляции рецепторных молекул наблюдается всеобщий международный бум, не грех вспомнить, что основополагающие идеи этого направления исследований были выдвинуты, а первые положительные результаты были получены в лаборатории Коштойнца.

Коштойнцем еще в 1938 г. была выдвинута идея, что на медиаторный процесс можно влиять с помощью агентов, регулирующих синтез медиаторов. До этого применялись только вещества, влияющие на рецептор и на инактивацию медиатора (ингибиторы холинэсте-

разы), а также агенты с неизвестным механизмом действия.

Сейчас применение веществ пресинаптического действия стало повсеместным, из исследовательских лабораторий они перешли в практическую медицину, например, для лечения паркинсонизма широко применяется L-ДОФА, предшественник дофамина, обеспечивающий усиление синтеза и секреции этого страдающего при болезни медиатора. Неважно, что забыта пионерская работа Коштойнца, важно, что идея полностью реализовалась.

В последние годы своей жизни Коштойнец пришел к провидческому и трудно объяснимому (если знать доступные в то время факты) убеждению, что в осуществлении постсинаптических эффектов медиаторов ключевую роль должны играть какие-то нуклеотиды. Баховская лекция, прочитанная им 17 марта 1961 г., т. е. за несколько недель до смерти, свидетельствует, что он уже был во власти этой идеи, но еще не знал, как к ней подступиться в эксперименте. Скорее чутьем, чем на основании опытов, о которых рассказано в этой лекции («Проблемы энзимохимии процессов возбуждения и торможения и эволюция функций нервной системы», М., 1963), в ней делается вывод, что «ацетилхолин в качестве передатчика нервного возбуждения и определенные вещества, блокирующие передачу возбуждения в периферических и центральных синапсах, оказывают свое влияние через взаимодействие с метаболитами нуклеинового обмена».

Идея эта умерла вместе с Коштойнцем, чтобы возродиться через полтора десятилетия, когда нейрофизиологи разных стран дружно взялись за проверку новейшей гипотезы, что синаптические эффекты ацетилхолина реализуются, по крайней мере в некоторых случаях, через систему гуанилатциклаза — циклический ГМФ, а эффекты некоторых других медиаторов аналогичным образом осуществляются благодаря активации аденилатциклазы и повышению внутриклеточной концентрации циклического АМФ. Эта гипотеза, являющаяся конкретным воплощением общей энзимохимической гипотезы Коштойнца, в сегодняшней физиологии имеет множество приверженцев.

Я назвал только несколько идей Коштойнца, можно было бы назвать больше, но и сказанного достаточно,

чтобы понять, как далеко вперед смотрел Коштоянц. Он мог ошибаться в мелочах, но в крупных вопросах всегда чуял истину. И это, конечно, удивительно.

Я не хотел бы никого обижать, но ведь факт, что идеи многих знаменитых физиологов, имевших при жизни громкое имя и высокие научные звания, после смерти этих физиологов разделяются в лучшем случае их преданными аспирантами или нынешними аспирантами этих бывших аспирантов. Можно дать довольно длинный список так называемых учений («учение такого-то о том-то»), оставшихся непринятыми физиологической наукой. И, с другой стороны, есть физиологи, за которыми не числится никаких учений, но их след в науке ярок и стоек. Коштоянц здесь стоит рядом с Самойловым. Кстати, по природе своего научного творчества это были совершенно разные люди.

Мне однажды встретились заметки гроссмейстера Михаила Талья, в которых он делил шахматистов на два типа — счетчики и оценщики. У счетчиков, писал Таль, «...все очень конкретно. Ни одна шахматная аксиома не принимается ими на веру без конкретного доказательства, все иллюстрируется самыми разнообразными вариантами, которые должны подтвердить или опровергнуть позиционный постулат. Но вместе с тем есть много шахматистов такого же высокого класса, которые в процессе партии уделяют сравнительно мало времени расчету отдельных вариантов». Это — оценщики, для них характерен обобщенный подход к позиции. Себя Таль относит к типичным счетчикам, а образцом оценщика считает Ботвинника.

Не знаю, как в шахматах, но в физиологии это именно так. Самойлов — считал. В основе его побед — хорошо рассчитанный и тщательно выполненный эксперимент. Из медиаторщиков, которых я знаю лично, блестящий счетчик — Турпаев. Книга Турпаева «Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора» (М., «Наука», 1962) — это серия тщательно рассчитанных изящных комбинаций, где все продумано за себя и за противника.

Коштоянц оценивал ситуацию в целом и делал логичные ходы в духе позиции. Поскольку понимание позиции было глубоким, ходы оказывались сильными. Он побеждал широтой кругозора, умением охватить взглядом пространство, на котором хватало места и лягуш-

ке, и улитке, и человеку, и инфузории. Коштоянц называл себя сравнительным физиологом, но на самом деле он никогда не сравнивал — он просто видел место каждого организма в ряду, в системе.

Эксперименты Коштоянца были царственно небрежными. Он мог, уходя на лекцию, попросить кого-нибудь, кто оказывался под рукой, приготовить ему препарат — лягушачье сердце на канюле, дергающее за нитку тонкий бамбуковый пистик. В физиологии проще этой методики пока что ничего не придумано. Вернувшись с лекции или ученого совета с загадочной улыбкой доставал из жилетного кармана пузырек с какой-то очередной гениальной «идеей», разводил на глаз щепоть «идеи» в физиологическом растворе и нетерпеливо капал. В зависимости от ответа лягушкиного сердца Коштоянц сокрушенно вздыхал или удовлетворенно хмыкал, капал еще раз и с тем же конспиративным видом удалялся. Увидев такое, посторонний наблюдатель, оснащенный общепринятыми знаниями о культуре эксперимента, был бы смущен, возмущен и напыщен. Но посторонних не было, вокруг сидели свои. Конспирацию Коштоянц выдерживал в худшем случае полчаса, потом раскрывал тайну заветного пузырька и вручал его особо доверенному лицу, которым мог оказаться любой из нас. Особо доверенное лицо должно было повторить опыт еще раз и сделать приличную кимограмму для предстоящего доклада на очередном симпозиуме. Простенькие проверочные эксперименты — это и были сильные ходы Коштоянца, естественно вытекающие из общей оценки ситуации.

Я учился, позже работал на кафедре Коштоянца. Коштоянц имел странные, родственные отношения со своими сотрудниками, аспирантами, дипломниками. Когда он был среди нас, в его глазах и полуулыбке всегда покоилось выражение радости общения со своей паствой. Еще более странным, я бы даже сказал замечательным, было то, что Коштоянц культивировал на своей кафедре сильное антимедиаторное направление, возглавлявшееся доцентом Удельновым. Рядом с паствой Коштоянца на кафедре существовала такая же многочисленная и дружная паства Удельнова — наши лучшие товарищи, с которыми мы вечерами резались в шахматы; наши заклятые противники, которые нас резали на защитах дипломов и диссертаций.

Результаты, докладывавшиеся медиаторщиками на кафедральных коллоквиумах, сразу же подвергались ошеломляющей критике. Назвать ее необидной было бы большим преувеличением: совсем наоборот, критика была именно обидной, ядовитой, желчной, исполненной сарказма и презрения, впрочем, не к самому докладчику (к нему критиковавшие могли питать самую искреннюю симпатию), а ко всей медиаторной идеологии. Докладчик, а им мог быть студент или аспирант, был обязан отбиваться за себя, и за своего шефа, и за всех медиаторщиков на свете, поскольку доцент Удельнов и его сотрудники медиаторов не признавали.

Младшекурсников эти баталии потешали, но старшекурсникам приходилось заботиться о своем вооружении. Это была отличная школа для всех нас. При этом мы знали, что принадлежность к тому или другому лагерю не влечет за собой никаких административных выводов, из обоих лагерей набирались аспиранты, оставались на кафедре молодые сотрудники. Переходы из лагеря в лагерь совершались, но за ними никогда не стояли шкурные причины — только изменение убеждений, осознание слабостей в научной позиции своего шефа.

У Михаила Георгиевича Удельнова много учеников, среди которых имеются прекрасные физиологи, работающие на кафедрах университетов, в научно-исследовательских институтах, клиниках. Ученики Удельнова — совсем особый народ, шумный и бесшабашный, любители пожить в дикой природе, как и их шеф. Когда говорят о «школе Удельнова», мне хочется думать, что это отчасти и школа Коштоянца. Но и школа Коштоянца была бы неполновесной, неинтересной, когда б на ее уроках нас не ждали ядовитые подковырки и крестьянское упрямство отрицающего медиаторы Удельнова.

Не так давно, зайдя в гости на кафедру, я присел за установкой молоденькой аспирантки Удельнова, исследующей некоторые странности в эффектах ацетилхолина на сердце, а тут вдруг появился и сам старый профессор.

— Видите, Дмитрий Антонович, я стал прилежным медиаторщиком, — сказал Михаил Георгиевич с притворным миролюбием, и без долгой паузы начал пушить казенных медиаторщиков, которые только себя считают обладателями истины, а сами и т. д., и т. п. — и я с

облегчением почувствовал, что нахожусь в родном доме.

А Коштоянца давно уже нет.

Кто пахал



В самом начале этого рассказа было обещано, что я вернусь к вопросу о том, как англичане «забыли» о статье Кибякова и присвоили честь открытия межнейронной передачи себе. Я действительно возвращался и полагаю, что следует вернуться еще раз, потому что нас приглашают обсудить причины.

Приглашение поступило от профессора Экклса — сэра Джона, Нобелевского лауреата. Сэр Джон интересуется вот чем: почему в одних странах наука хорошая, а в Советском Союзе — плохая? «Советская биология очень слаба, — пишет Экклс в книге «Лицом к реальности» (1970). — К примеру, я писал книгу об основах нейрофизиологии. В ней только две ссылки на русских из общего числа более 1000. В двух моих более поздних книгах — ни одной ссылки!»

Экклс считает и Нобелевские премии: советские ученые, работающие в области биологии и медицины, не имеют ни одной. Премии за медиаторы, наряду с Отто Леви, некогда давшим этой проблеме мощный импульс, получили: Дейл и Катц, Аксельрод и фон Эйлер и другие. Сам Экклс, дольше всех противодействовавший правильному решению проблем межнейронных отношений, тоже Нобелевский лауреат. В чем же дело? — спрашивает своих читателей сэр Джон. — Может быть русские просто тупы? Нет, — отвечает он с живостью, — «я не говорю, что русские менее сообразительны или менее способны быть учеными. В дни царизма они это делали очень хорошо».

Так прямо и сказано: в дни царизма. И причины гибельной недееспособности советской науки становятся ясными даже дураку. А если вдруг не стали ясными, то в упомянутой книге вслед за главой под названием «Понимание природы» идут две главы, «Человек, свобода и творчество» и «Необходимость свободы для свободного процветания наук». В этих главах содержится много красивых сентенций о духе свободы и свободе духа, которых по мнению автора, не может быть в после-

революционной России, отчего ее наука и пребывает в состоянии «жалкого прозябания». А история изучения нейронов и синапсов должна подтверждать этот вывод.

Но она не подтверждает. История, если ее взять в чистом виде, а не в том, когда она к личной выгоде препарирована Экклсом и Дейлом, свидетельствует об обратном. По беспристрастному свидетельству истории, в самый трудный период становления знаний о механизме межнейронных связей — период, охвативший три десятилетия и длившийся от открытия Отто Леви до 50-х годов, — советская наука занимала в этой проблеме лидирующее положение, ею были добыты главные факты, в ней зарождались идеи, оказавшиеся верными. По свидетельству истории, в этот период медиаторами занималась в нашей стране большая группа крупных ученых, создавших несколько оригинальных направлений исследований. Кроме казанской школы, кроме Коштоянца, о которых уже было сказано, назову Александра Григорьевича Гинецинского, Владимира Николаевича Черниговского, Михаила Яковлевича Михельсона. Уже в 30-х годах в Харькове развернулась широкая работа по приложению медиаторных представлений к клинике нервных болезней. Это были истинные пионеры, шедшие в авангарде мировой науки.

В тот же период самая богатая и мощно оснащенная наука мира — наука США — фактически стояла еще в стороне от проблемы медиаторов. Уолтер Кэннон был единственным в Штатах физиологом, много и серьезно работавшим в этом направлении, — и Кэннона затравили. «Вокруг его личности, — пишет о Кэнноне бельгийский фармаколог Бак, — была воздвигнута стена молчания — потому, что его жизнь, его характер и его внеученная активность не соответствовали общепринятым стандартам. Нежелание приспособливаться и способность слишком рано оказываться правым могут быть достаточной причиной для предания забвению исключительного человека».

Кэннон был нестандартен в своем слишком раннем понимании природы синаптической передачи. Он был нестандартен в том, что выступал против фашизма. Кэннон, как мы видим из публикуемых здесь воспоминаний Кибякова, не умел и не желал закрывать глаза на существование советской физиологии и добытых ей фак-

тов, он, по словам Бака, «до последних дней своей жизни старался поддерживать дружеские контакты между американскими и советскими учеными». И Кэннону устроили обструкцию. Это отлично умеют делать любители поговорить о свободе духа и духе свободы.

Только с конца 50-х годов, когда поле было вспахано, главные факты добыты, идеи сформулированы и медиаторные представления стали **стандартом** физиологического мышления, — только тогда наука Соединенных Штатов навалилась на медиаторы всей своей финансовой, приборной и издательской мощью.

Иными были эти годы для английской науки. Лаборатория Дейла была достаточно сильна для того, чтобы, едва узнав о данных Кибякова, суметь рывком преодолеть десятилетнее отставание от советских коллег.

Англичане, думается, острее других восприняли победный эксперимент Отто Леви и переживали эту победу, одержанную человеком из провинциального австрийского университета, как личное и национальное унижение. Ведь именно в Англии, в Кембридже родилась в первые годы нашего века медиаторная идея в ее первоначальном «периферическом» варианте. Первая публикация этой мысли датируется маем 1904 г., когда молодой кембриджский фармаколог Т. Р. Эллиотт на заседании Физиологического общества назвал адреналин веществом, которое могло бы «высвободиться в каждом случае, когда (симпатический) импульс приходит на периферию». Близкие мысли высказывали в те же годы другие кембриджские исследователи — Дж. Лэнгли, У. Е. Диксон. Леви, гостивший в их компании в 1903 г., скорее всего, вывез идею из Кембриджа.

Но сами англичане в тот раз упустили инициативу. Не было в их среде того, что Кибяков, говоря об идее Самойлова, назвал «общей увлеченностью». Тот же Эллиотт, высказав идею на заседании общества, забывает упомянуть о ней в подходящей по теме большой статье, публикуемой уже в следующем, 1905 г.! В том же Кембридже студенты, слушавшие курс фармакологии в 1915 г., даже не знают о медиаторной гипотезе — никому не приходит в голову рассказать им об этом (свидетельство Дж. Бэрна).

Рожденная в Англии медиаторная идея в Англии умерла, но случайное семя, занесенное ветром на авст-

рийскую почву, дало побег. Это был жестокий урок, ставший для Дейла и его единомышленников сильным стимулом развивать медиаторные исследования, чтобы вернуть британской науке лидирующее положение. И англичанами многое сделано в этот пионерский период развития проблемы медиаторов. Принцип Дейла — лишь одно из достижений английской науки этого периода. Она, несомненно, заняла лидирующее положение — если отвлечься от существования советской науки. Но поскольку мы решили от этого не отвлекаться, попробуем ответить на сакраментальный вопрос: почему? Почему действительным лидером в решении этой проблемы была наука нашей страны?

Я сознаю, что не готов к всестороннему серьезному анализу этого вопроса и все же несколько предположений решусь высказать.

Мне кажется, во-первых, что в период, начавшийся открытием Отто Леви, в Казанском университете существовала уникальная ситуация, делавшая Казань идеальным местом для открытия механизма передачи сигнала с нейрона на нейрон. В этом университете одновременно существовали одна из лучших в мире нейрогистологических школ и одна из лучших в мире электрофизиологических лабораторий. Нейрогистологи казанской школы уже прочно стояли на позициях нейронизма, которые, должен заметить, еще не принимались большинством университетских центров Европы, не говоря уже об Америке. Физиологи Казани, таким образом, обитали в среде, для которой была естественна идеология межнейронных контактов. Сами физиологи были, как мы видим из записок А. В. Кибякова, в курсе медиаторных идей с самого раннего периода их зарождения — буквально с 1904 г.

К этим более или менее объективным обстоятельствам добавилось два момента везения. Счастливым совпадением было то, что сердце — объект, на котором проделал свой знаменитый опыт Отто Леви, был одновременно и объектом А. Ф. Самойлова: Самойлов был крупнейшим мировым авторитетом в области электрокардиографии. Более того, Самойлову принадлежал электрофизиологический анализ процесса торможения, наблюдающегося в сердце при раздражении блуждающего нерва, т. е. анализ именно того нервного эффекта, с которым работал Леви. Пока другие электрофизиоло-

ги шумели вокруг скандальной публикации Леви и обвиняли его во всех возможных грехах, Самойлов сделал самое простое и естественное — проверил опыт Леви методом электрофизиологии. Проверка показала, что «тормозное вещество» Леви вызывает в электрограмме сердца такое же изменение, какое происходит при натуральном торможении сердцебиений нервом.

Уже с этого момента Казань, незаметно для других научных центров, вырвалась вперед, потому что впервые в мировой науке к идее медиаторов здесь подключился физиолог — при том физиолог с мировым именем, владевший всем арсеналом передовых электрофизиологических методов. Представленные в 1924 г. Самойловым электрофизиологические доказательства несостоятельности электрической гипотезы перехода возбуждения с моторного нерва на скелетную мышцу явились первым весомым плодом реализации этой ситуации.

Другое счастливое обстоятельство заключалось в давнем интересе казанских физиологов к верхнему шейному ганглию — одному из ганглиев симпатической цепочки. На этом объекте в Казани с 1912 г. работал, в частности, молодой тогда физиолог К. М. Быков, который исследовал приложимость к межнейронному переключению тех представлений о рецептивной субстанции, которые для периферических нейроэффektorных соединений разрабатывал в Англии Лэнгли. В те же годы появилась мысль об искусственной циркуляции этого нервного узла. Реализовать эту мысль удалось только в 1918—1921 гг.

А статья с описанием методики перфузии появилась в 1924 г. в том самом сборнике, где Самойлов опубликовал результаты своих исследований о механизме перехода возбуждения с нерва на скелетную мышцу и свою гениальную гипотезу о механизме синаптической передачи в мозге. Две статьи, вышедшие в свет под одной обложкой, содержали все необходимые условия для открытия, которое через десять лет сделал Кибяков.

Кстати, участниками этого сборника, посвященного 75-летию Ивана Петровича Павлова, были многие знаменитейшие физиологи мира, статьи в нем печатались на разных языках и те, которые публиковались на русском, имели переводное резюме. Так что воспользоваться условиями для открытия, созданными в Казани, могли где угодно.

Я назвал бы в числе факторов, определивших успехи нашей науки в проблеме медиаторов в те предвоенные годы, и энтузиазм научной молодежи. Энтузиазм этот был следствием социальных сдвигов, которые открыли путь в науку новым человеческим пластам, не ведавшим пресыщенности и снобизма.

Я назвал бы еще фактор терпимости — непереносимое условие академических свобод. Прошу обратить также внимание на то, что рассказывает Кибяков о Данииле Семеновиче Воронцове, которому мы, оказывается, обязаны благополучным завершением экспериментов Кибякова и их скорейшей публикацией. Воронцов, один из известнейших противников медиаторной гипотезы, проявил в этом эпизоде научную терпимость и человеческое благородство. Узнав об этом, начинаешь понимать, почему именно Воронцову обязаны мы созданием лучшей в стране киевской нейрофизиологической школы.

Я упомянул бы о профессиональной порядочности, обязывающей физиолога учитывать все важные факты, независимо от того, нравятся ли ему сами эти факты, нравятся ли получивший их автор и страна, в которой он работает. Ученый вправе выбирать себе друзей, но не факты. «Во время войны, — пишет Бак, — Экклс опубликовал... статьи о природе синаптической передачи в симпатическом ганглии. Он даже не упоминает об опытах Дейла и сотрудников; термин «ацетилхолин» не упомянут ни разу; вместо этого есть ссылки на работы Катца, Каффлера, Лоренто де Но и на собственные работы Экклса». Сам Дейл, обиженный Экклсом в те годы, когда Экклс еще не решил стать медиаторщиком, даже не упоминает, добавим мы, ни гипотезы Самойлова, предпочитая выдавать ее за свою, ни опытов Кибякова.

Вот только несколько соображений, принадлежащих человеку, для которого медиаторы — профессия и который смотрит на развитие этой области знаний изнутри. Здесь много сказано о вкладе советской науки на самой трудной стадии решения главных задач и формулирования главных идей. Но я еще раз повторяю, даже подчеркиваю, что не нужно было бы об этом говорить, как вообще не нужно похвалиться заслугами, и только извращения, которые довели реальную картину до неузнаваемости, обязывали меня это сделать.

А. В. КИБЯКОВ,

доктор медицинских наук

Это было в Казани



Интерес к физиологическим исследованиям возник у меня еще в студенческие годы. Студентом 3-го курса медицинского факультета Казанского университета я стал с 1924 г. систематически посещать физиологическую лабораторию медфака, которую тогда возглавлял профессор Николай Александрович Миславский. Широта проблематики лаборатории открывала перед начинающим научным работником прекрасную возможность выбора темы, отвечающей его интересам. В лаборатории занимались и физиологией нервной системы, особенно ее вегетативным разделом, и органами этой иннервации, и эндокринной системой. Следует отметить также традиционную близость интересов физиологической лаборатории и соседней гистологической лаборатории, которую в то время возглавлял сын Николая Александровича — Александр Николаевич Миславский. Основной проблемой гистологической лаборатории была морфология вегетативной нервной системы и связи этой системы с внутренними органами.

За двадцать лет до того дня, когда я впервые пришел в лабораторию Н. А. Миславского, физиология обогатилась новой и перспективной идеей, в рождении которой непосредственно участвовали казанские физиологи. В то время обе казанские лаборатории имели тесную научную связь с английской лабораторией Лэнгли. Этот исследователь также интересовался физиологией вегетативной нервной системы, изучая структуру этой системы в первую очередь физиологическими методами. В Казань шли многочисленные оттиски работ Лэнгли и его сотрудников, причем их получали одновременно как

в физиологической, так и в гистологической лаборатории.

Не удивительно, что мысль о возможности химической передачи возбуждения с окончаний вегетативной нервной системы на эффекторные органы одновременно возникла в двух научных коллективах, которые, несмотря на отдаленность своего расположения, были тесно связаны между собой и работали по близкой проблематике. В Кембридже, в лаборатории Лэнгли, Эллиотт¹ под впечатлением поразительного сходства между действием адреналина и влиянием симпатических нервов на гладкую мышцу высказал в 1904 г. предположение, что симпатические нервы вызывают сокращение гладких мышц через посредство адреналина. Как свидетельствует Дейл, это предположение горячо обсуждалось в Кембриджской лаборатории с непосредственным участием Отто Леви, который в то время работал там. Также в 1904 г. в лаборатории Н. А. Миславского в Казани В. В. Чирковский² обнаружил, что раздражение центрального конца седалищного нерва вызывает расширение денервированного зрачка. Это расширение имело место и после экстирпации надпочечников. Полученные данные привели в лаборатории к заключению, что при возбуждении нервной системы в кровь освобождаются какие-то активные вещества, которые способны заместить нервное влияние.

Когда я после окончания медицинского факультета университета в 1927 г. был оставлен аспирантом при кафедре физиологии, мой руководитель профессор Н. А. Миславский предложил мне тему: «Механизмы сосудорасширения при стимуляции задних корешков». При этом мне была предоставлена полная свобода решать, как и в каком направлении разрабатывать данный вопрос, поскольку в студенческие годы мною уже было выполнено несколько работ. Однако для меня было ясно, что направление моего исследования в значительной мере предопределено идеей, родившейся в 1904 г. в Кембридже и Казани, а также последовавшими затем открытиями.

Как известно, в 20-х годах появились работы Отто

¹ Elliott T. R. On the action of adrenalin. J. Physiol. 31, 20, 1904.

² В. В. Чирковский. К вопросу об иннервации движения зрачка. Диссертация. Казань, 1904.

Леви¹ по гуморальной переносимости влияния нервов на сердце. Эти работы вызвали огромный интерес и привлекли общее внимание. Новая проблема, с одной стороны, увлекала физиологов, а с другой — вызвала споры, скептицизм, и возникла целая оппозиция преимущественно из электрофизиологов и нервномышечников. Последних пленяла идея Германа, что токи действия обеспечивают проведение импульсов по нервным волокнам и нет никакого смысла искать другую причину, другой фактор для передачи возбуждения в нервно-эффекторной системе.

И вдруг, неожиданно, казанский электрофизиолог Александр Филиппович Самойлов² публикует в 1924 г. замечательное исследование, в котором он своими данными не только распространяет идею химической передачи на нервно-мышечные связи, но и делает важнейшее теоретическое обобщение. Он пишет, что... «везде, где нет слияния между пограничными клетками и где процесс возбуждения должен перейти с одной клетки на другую, будь то синапс Шеррингтона в центральной нервной системе, будь то граница между эфферентными нервными волокнами и эфферентными органами, мы пойдем особенности передачи возбуждения, потерю во времени, односторонность передачи, суммирование и др., если примем, что из двух соприкасающихся клеток одна выработала в себе способность выделять раздражающее вещество, а другая — способность реагировать на это вещество». Экспериментальные данные А. Ф. Самойлова убедительно доказывали, что проведение импульсов по нервным волокнам и передача возбуждения в нервно-эффекторных связях осуществляется разными механизмами. В проведении импульсов основную роль играет физический фактор, в то время как в передаче возбуждения химический.

Общая увлеченность этой новой теорией, естественно, захватила и меня. Вопрос о механизмах сосудорасширения в ответ на стимуляцию задних корешков оставался ни в какой мере не решенным, а в плане химической теории соответствующие работы в физиологиче-

¹ Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. Mitteilung. Pflüg. Arch. 189, 229, 1921.

² А. Ф. Самойлов. О переходе возбуждения с двигательного нерва на мышцу. Сб., посвященный 75-летию И. П. Павлова. Л., 1924, с. 75.

ской литературе полностью отсутствовали. Все это привело к попытке исследовать возможность и здесь наличия химического фактора в передаче импульсов с заднекорешковых волокон на сосудистую стенку, несмотря на то, что наш объект состоял не из эфферентных, а афферентных волокон. Такой объект еще не был предметом изучения с позиции химической теории. Первые же наши опыты показали, что мы на правильном и успешном пути.

Однако на некоторое время моя работа была прервана. В декабре 1928 г. скончался Н. А. Миславский. Это было для нас, его учеников, огромной потерей как в человеческом, так и в научном отношении, а для меня, как аспиранта, возник вопрос, при каком руководстве закончить аспирантскую подготовку, оставалось еще полтора года. После смерти Н. А. Миславского кафедру физиологии медфака занял по совместительству Александр Филиппович Самойлов, который возглавлял тогда кафедру физиологии биофака. Александр Филиппович с одобрением отозвался о моей научной теме, и я имел возможность ее продолжить. Работа была закончена и опубликована в 1931 г.¹. Оказалось, что и в случае отсутствия обычной нервно-эффекторной связи и периферической синаптической структуры передача возбуждения с афферентных нервных волокон на сосудистую стенку осуществляется также через посредство химического агента.

В июле 1930 г. скончался и второй мой руководитель А. Ф. Самойлов. Это было большим горем, но направление моих научных исследований было уже выбрано.

К 30-м годам вопрос о химической природе передачи возбуждения разрабатывался уже многими авторами. Однако объектом изучения были лишь периферические связи вегетативных нервов с органами их иннервации. Вне внимания исследователей, даже и после работы А. Ф. Самойлова, оставались связи соматических нервов с поперечнополосатой мускулатурой и синапсы между нейронами. Нас заинтересовала вторая форма межклеточных связей.

Для исследования было необходимо избрать конкретный и доступный объект. В сборнике работ, посвящен-

¹ К вопросу о механизме сосудорасширения при раздражении антидромных нервов. — «Казанский мед. журнал», 1931, № 4—5, с. 404.

ном 75-летию Ивана Петровича Павлова, была опубликована статья К. М. Быкова и А. М. Павловой¹, в которой описывалась методика перфузии верхнего шейного симпатического узла кошки солевым раствором. Правда, методика была разработана лишь для артериальной системы, питавшей ганглий. Венозный отток не исследовали, авторы просто подрезали под ганглием соединительную ткань вместе с проходящими в ней венозными стволиками, что обеспечивало свободный отток. При перфузии под ганглий помещали кусок ваты, смоченный солевым раствором. Для целей исследований этих авторов такая частичная перфузия была достаточной, так как они ставили задачу проследить сроки переживания нервных клеток при замене крови солевым раствором. Для моих же целей, для демонстрации гуморальной переносимости возбуждения в синаптических структурах ганглия, было обязательным обеспечить полную перфузию сосудов, включая и венозную систему. Используя китайскую тушь в качестве контрастной массы, я изучил венозную систему верхнего шейного симпатического ганглия кошки и разработал методику полной перфузии его сосудов.

При перфузии этих сосудов раствором Рингер-Локка я получил данные, демонстрирующие гуморальную переносимость синаптического возбуждения в ганглии. Реагирующим органом в опытах служило третье веко кошки. Результаты исследования были опубликованы в 1933 г.²

В это время кафедру нормальной физиологии Казанского медицинского института занимал Даниил Семенович Воронцов и опять-таки по совместительству с заведыванием кафедры физиологии в университете. Как известно, Даниил Семенович твердо стоял на позициях электрической передачи возбуждения в синаптических структурах. Однако, несмотря на различие точек зрения, мне было разрешено продолжать работу. Д. С. Воронцов проявлял даже к моей работе заметный интерес, спрашивал о полученных результатах и подчерки-

¹ К. М. Быков и А. М. Павлова. Переживание нервных клеток симпатической системы. Сб., посвященный 75-летию И. П. Павлова. Л., 1924, с. 413.

² А. В. Кибяков. О гуморальном переносе возбуждения с одного нейрона на другой. — «Казанский мед. журнал», 1933, № 5—6, с. 457.

вал их важность. Когда работа была закончена, Даниил Семенович рекомендовал поторопиться с ее опубликованием. При этом он заметил, что задача физиолога в данном случае — показать самый факт гуморальной переносимости синаптической передачи, а вопрос о том, какое вещество является переносчиком, какой оно природы — это дело биохимиков или фармакологов. Я согласился с опубликованием своей работы и вопрос о химической природе межнейронального медиатора оставил для изучения во вторую очередь.

Появление работы в печати вызвало широкий интерес как у нас, так и за рубежом, поскольку опубликованные данные впервые показали, что во взаимоотношении между нейронами, как и в периферических связях, участвует химический фактор.

Вспоминаю, как известный американский физиолог Уолтер Кэннон, направляясь в Ленинград из Китая, где он читал лекции, по пути заезжал в Казань. Кэннон был гостем правительства СССР, его сопровождал профессор А. А. Андреев. Кэннон заранее предупредил, что он хотел бы повидать меня, и я был вызван из отпуска, вернулся в медицинский институт, где на кафедре нормальной физиологии и состоялось наше знакомство. Меня представил Кэннону Даниил Семенович. Вскоре после этого, выступая на конгрессе физиологов с программной речью, профессор Кэннон сказал: «Все без исключения нервные импульсы действуют на периферию путем освобождения химических медиаторов. Возникает вопрос, не происходит ли передача возбуждения с нейрона на нейрон таким же путем. Первым фактом в пользу такого предположения является наблюдение Кибякова, который нашел, что питательный раствор, пропущенный через сосуды верхнего шейного узла во время раздражения шейных симпатических нервов, вызывает при его введении в сонную артерию такое же сокращение мигательной перепонки, как и само раздражение».

На этом конгрессе я познакомился и с другим основным участником в создании теории химической передачи импульсов, Отто Леви. В один из первых дней приезда участников конгресса М. Я. Михельсон познакомил меня с доктором Брюкке. Накануне открытия конгресса его участники были приглашены на экскурсию в Петродворец. И вот там в районе фонтанов Брюкке подводит ко мне Отто Леви и представляет ему меня.

Леви сказал, что он получил оттиск моей работы, внимательно прочитал и подчеркнул то, что его интересовало. Затем он в шуточной форме заметил, что оказывается я еще молодой человек и должен был сам его найти и представиться.

Однако вслед за демонстрацией химической переносимости возбуждения в межнейронном синапсе необходимо было решать вопрос о природе медиатора межнейрональных отношений. Уже в 1933 г., вскоре после опубликования моей работы, почувствовалась обстановка научного соревнования — кто скорее разрешит этот вопрос. Примерно в это же время из лаборатории Дэйла вышла работа, показывающая, что во взаимоотношении между преганглионарными симпатическими волокнами и клетками мозгового слоя надпочечников медиатором является ацетилхолин. Повторив мои опыты и воспользовавшись моей методикой перфузии сосудов верхнего шейного симпатического узла кошки, Фельдберг и Гэддам¹ из той же лаборатории обнаружили в перфузате ацетилхолин, который авторы и стали рассматривать в качестве медиатора в межнейрональных отношениях в ганглии. После появления моей статьи прошло, буквально, несколько месяцев, а эти авторы уже успели и освоить методику, и опубликовать в конце того же 1933 г. свое короткое сообщение в протоколах Физиологического общества, обычно помещаемых в конце каждого номера английского Физиологического журнала. В 1934 г. в английском Физиологическом журнале появилась более полная статья этих же авторов.

Мои же исследования показывали, что английские авторы слишком торопятся с выводами, приписывая всю передаточную функцию ацетилхолину. В перфузате симпатического узла я обнаруживал два активных начала, одним из них действительно был ацетилхолин, другим — какое-то адреноподобное вещество. Эти данные мною были доложены на 15-м Международном конгрессе 1935 г. в Ленинграде.

В течение трех десятилетий в нейрофизиологической литературе господствовала точка зрения английских авторов, что единственным медиатором межнейронных синапсов симпатического ганглия является ацетилхолин.

¹ Feldberg W. and J. H. Gaddum. The chemical transmitter in a sympathetic ganglion. J. Physiol. 81, 305, 1934.

Только в 1965 г. Норберг показал наличие в ганглиях адренергических конечных аппаратов, которые ответственны за секрецию катехоламина. Норберг нашел, что эти аппараты не подвергаются дегенерации после перерезки как преганглионарных, так и постганглионарных волокон. Следовательно, они не являются ни окончаниями преганглионарных волокон, ни ответвлениями постганглионарных нервных путей, возвращающимися обратно к ганглиозным клеткам по типу возвратных коллатералей. Весь катехоламиновый нейрон включен в структуру ганглия и не выходит за ее пределы.

Сейчас факт наличия второго медиатора в ганглиях стал бесспорным, этим медиатором является адреноподобное вещество дофамин. Дофаминергическим промежуточным нейронам верхнего шейного и других ганглиев посвящена теперь большая литература. Получается, что напрасно Фельдберг и Гэддам так спешили утвердить свой приоритет.

Вообще, в вопросах приоритета мои английские коллеги вели себя далеко не корректно. Сумев сделать краткое сообщение в конце 1933 г., Фельдберг и Гэддам как бы зафиксировали направление своих исследований и обнаружение ацетилхолина в ганглии. Этому предшествовала, однако, моя статья и в ней не только предлагался методический подход, но и было дано экспериментальное решение вопроса о химическом механизме синаптической передачи между нейронами в ганглии. Такой явный приоритет моей работы, по-видимому, не удовлетворял английских авторов. В своем втором сообщении они уже пытаются ограничить мою роль в разработке проблемы лишь предложением методики перфузии сосудов ганглия; феномен же гуморальной переносимости синаптического возбуждения, который не был регулярно получен в их опытах, был объявлен не убедительным фактом.

Между тем достаточно внимательно прочитать мою статью, чтобы иметь другое представление. Действительно, в ряде опытов я тоже не получал ответа со стороны реагирующего органа — сокращения мигательной мембраны, но в этих случаях всегда было заметное повышение возбудимости, понижение порога стимуляции преганглионарного ствола после введения активного перфузата. Следовательно, эффект зависел лишь от

концентрации активного вещества, а не от отсутствия феномена переносимости. Далее, по мнению английских авторов, для обнаружения в перфузате ацетилхолина необходимо было бы добавить к перфузируемому раствору эзерин. На самом деле, однако, присутствие эзерина в перфузируемом растворе легко приводит ганглий в состояние пессимума, что мешает физиологическому контролю при собирании перфузата во время стимуляции преганглионарного ствола. Я в своей работе перед этой стимуляцией промывал сосуды ганглия раствором Рингер — Локка до получения перфузата без заметных следов крови. Такая процедура позволяла без применения эзерина снизить ферментативный гидролиз ацетилхолина. Она и обеспечила результативность многих моих опытов.

Я уделил всему этому некоторое внимание, поскольку проблема приоритета является вопросом далеко не личного характера. В литературе нередко появляются очерки по истории развития химической теории передачи возбуждения, и чаще всего эта история освещается необъективно — в духе возражений Фельдберга и Гэддама. Вместе с тем поражает в этих очерках почти полное отсутствие упоминания работ советских авторов, внесших решающий вклад в развитие химической теории.

Так, например, забыты замечательные исследования и прозрения А. Ф. Самойлова, игнорируется фундаментальный вклад Х. С. Коштойнца и его сотрудников, давно разрабатывающих проблему медиаторов в очень интересном плане: достаточно назвать открытие функциональной саморегуляции в медиаторных системах (Т. М. Турпаев) или систематические исследования синаптической передачи возбуждения и торможения и природы медиаторов у беспозвоночных.

Поскольку результаты советских исследователей регулярно публикуются и в зарубежных журналах, незнание русского языка не может служить объяснением. Остаётся предполагать либо недостаточную «грамотность», либо умышленное нежелание цитировать советских авторов уже не по научным соображениям. По нашим представлениям, такая необъективность не может сочетаться с искренней попыткой осветить историю одной из крупнейших проблем естествознания. Необъективная история не нужна ни нам, ни будущему поколению.

Содержание

Д. А. Сахаров.

Медиаторы и медиаторщики	3
Не лишено интереса...	3
Время жатвы	7
Принцип Дейла	9
Беспринципность Дейла	23
Почему медиаторов много?	28
Памяти Коштоянца ,	41
Кто пахал	49

А. В. Кибяков.

Это было в Казани	55
-----------------------------	----

Алексей Васильевич Кибяков

Дмитрий Антонович Сахаров

РАССКАЗЫ О МЕДИАТОРАХ

Редактор И. Тужилина

Заведующий естественнонаучной редакцией А. Нелюбов

Мл. редактор Л. Иваненко

Художник Н. Константинова

Худож. редактор Т. Егорова

Техн. редактор Т. Пичугина

Корректор О. Мигун

ИБ № 1083

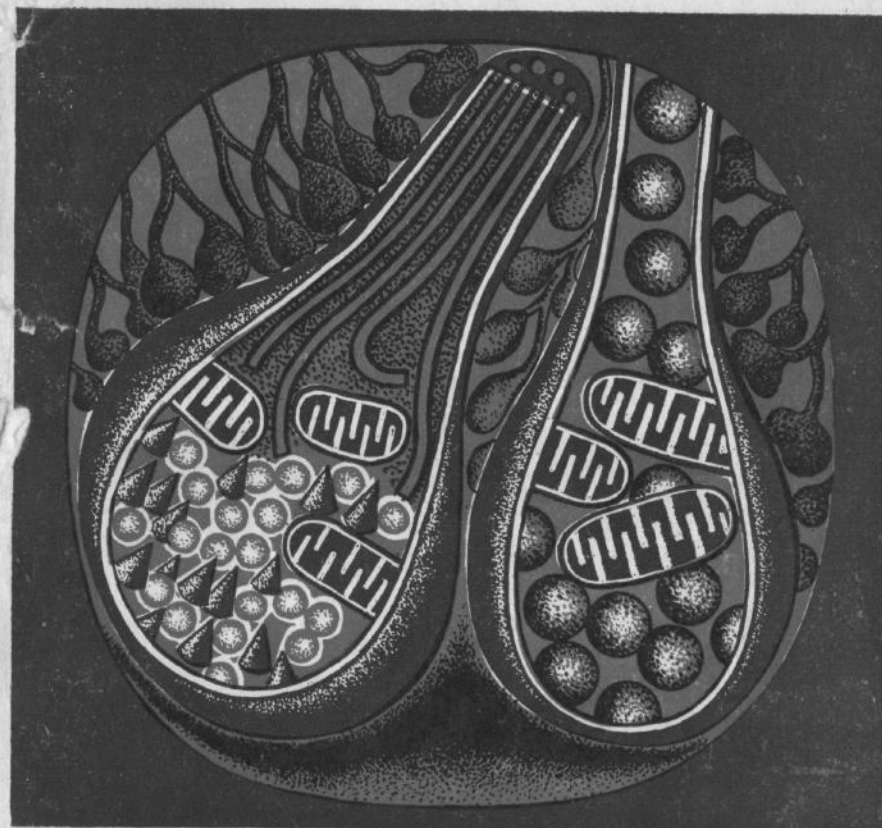
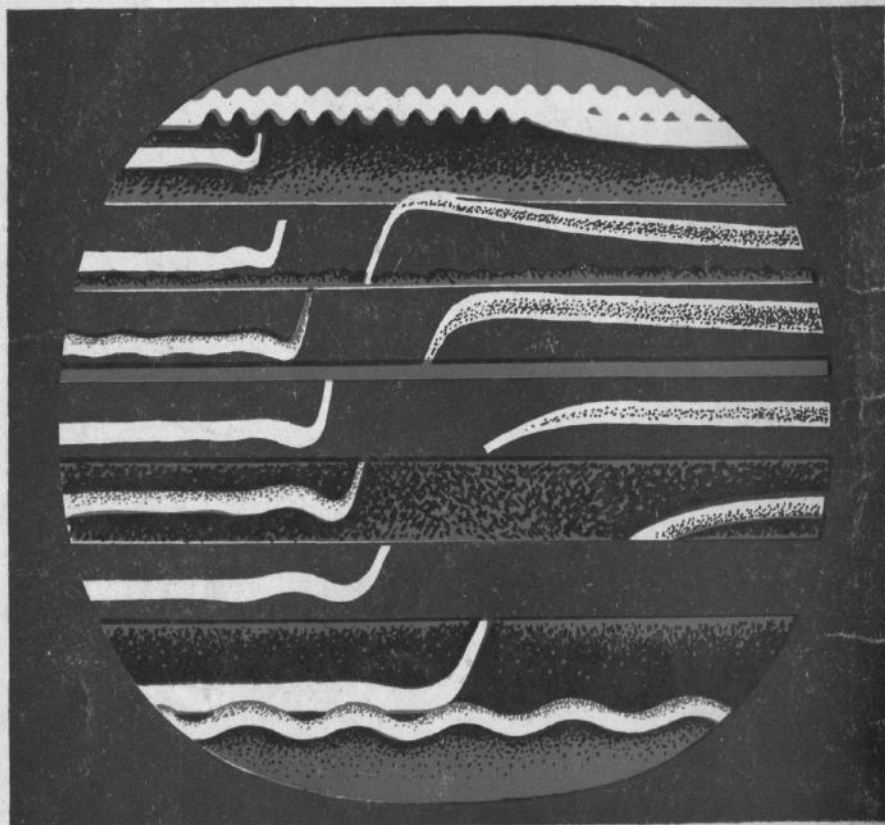
А 04110. Индекс заказа 86106. Сдано в набор 4.04. 78 г. Подписано к печати 3.04. 78 г. Формат бумаги 84×103/16. Бумага типографская № 2. Бум. л. 1,0. Печ. л. 2,0. Усл. печ. л. 3,36. Уч.-изд. л. 3,56. Тираж 59 000 экз. Издательство «Знание». 101835, Москва, Центр, проезд Серова, д. 4. Заказ 709. Типография Всесоюзного общества «Знание», Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4. Цена 11 коп.

11 коп.

Индекс 70071

НОВОЕ
В ЖИЗНИ, НАУКЕ,
ТЕХНИКЕ

ЗНАНИЕ



СЕРИЯ
БИОЛОГИЯ
6/1978

А.В.Кибяков
Д.А.Сахаров
РАССКАЗЫ
О МЕДИАТОРАХ