

И. С. МАГУРА, Н. А. БОГДАНОВА

### **КОНЦЕПЦИИ АКАДЕМИКА Д. С. ВОРОНЦОВА (К 130-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ): ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ НЕЙРОНАУК В УКРАИНЕ**

В 2016 г. мы отмечаем 130-летие со дня рождения академика Даниила Семеновича Воронцова – «отца» современных исследований в области нейронаук в Украине.

Талант Д. С. Воронцова как экспериментатора и теоретика в области нейрофизиологии проявился уже в его студенческие годы. Даниил Семенович выполнял дипломную работу на кафедре физиологии Петербургского университета, возглавляемой Н. Е. Введенским. В ходе проведения экспериментов Д. С. Воронцов обнаружил, что эффект раздражения блуждающего нерва при некоторых четко определенных условиях представляет собой не общеизвестную негативную инотропную и хронотропную реакцию – уменьшение силы и частоты сердечных сокращений, а, наоборот, их усиление и учащение. В 1913 г. данная работа была опубликована в трудах Петербургского общества естествоиспытателей и была отмечена золотой медалью университета. Обнаруженный факт, очевидно следовало рассматривать как проявление высокой пластичности нервных структур. Результаты этих экспериментов были подтверждены лишь спустя 23 года [1, 2].

После окончания университета Д. С. Воронцов начал исследования влияния постоянного электрического тока на участок нерва, который был предварительно обработан растворами солей, содержащих в себе одно- и двухвалентные катионы в повышенных концентрациях. В этих исследованиях была установлена возможность восстановления возбудимости и проводимости нерва, утраченных после аппликации упомянутых выше солевых растворов, при помощи электрической поляризации.

Возбудимость нерва, заблокированного под действием растворов с высоким содержанием одновалентных катионов ( $K^+$ ), восстанавливалась в условиях анодной поляризации. В то же время бло-

кирование, вызванное действием двухвалентных катионов, устранялось в результате катодной поляризации. Были получены также свидетельства того, что анодная поляризация постоянным током восстанавливает возбудимость нерва, альтерированную действием наркотиков и некоторых алкалоидов [2–5]. Объяснение этих экспериментальных данных стало возможным только после формирования детальных представлений об ионных механизмах возбудимости, сформулированных Ходжкином и Хаксли (1952 г.).

Как известно, 40–60-е годы XX столетия ознаменовались принципиальным прогрессом мировой науки в выяснении биофизических механизмов процесса нервного возбуждения и структурно-функциональной организации нервной системы. Период примерно от года окончания второй мировой войны (1945 г.) до начала 1970-х годов был также и временем становления украинской школы нейронаук. Заслуги Даниила Семеновича Воронцова в формировании этой школы исключительно весомы, а в некоторых отношениях являются определяющими.

Необходимо помнить, что конец 40-х – начало 50-х годов XX века оказался трагическим периодом для развития биологии в СССР. При поддержке «корифея науки» Сталина была создана фактически «инквизиция», стремившаяся насытить науку «коммунистической идейностью». Деятельность целого ряда псевдоученых, насаждавших «большевистские» взгляды и положения в биологии, сопровождалась откровенной травлей ряда выдающихся исследователей и возглавляемых ими школ, а в ряде случаев – и прямыми репрессиями. В области физиологии (прежде всего – физиологии нервной системы) данная кампания проявилась в абсолютизации ряда положений учений И. П. Павлова. Те ученые, исследования которых не укладывались в эту идеологизированную схему, подвергались гонениям.

В подобной нездоровой политизированной обстановке направление работ как самого Воронцова, так и его учеников, использовавших в экспериментах наиболее совершенную (на то время) аппаратуру и стремившихся к строгому количественному описанию получаемых фактов и их обоснованной объективной интерпретации, как минимум не приветствовалось. Даниил Семенович оказался в это время под прицелом крайне недоброжелательной, а то и враждебной критики. Однако он блестяще парировал предъявленные ему обвинения, приведя слова самого И. П. Павлова о том, что основой и будущим нейрофизиологии будет выяснение физико-химического базиса деятельности нервной клетки. На фоне достаточно удручающей картины состояния нейрофизиологии в Советском Союзе того времени Д. С. Воронцов сохранил в Киеве своеобразный научный оазис – центр, где был обеспечен нормальный психологический климат для исследовательской работы.

В этот период идеи Даниила Семеновича в рассматриваемых областях науки находились на уровне наиболее прогрессивных представлений западноевропейских и американских нейрофизиологов, а в некоторых аспектах и опережали их. При этом не следует забывать, что условия, в которых в то время проводили свои исследования Воронцов со своими учениками и их зарубежные коллеги, различались драматически. Большинство зарубежных биофизиков, электро- и нейрофизиологов работали в условиях отлично оборудованных лабораторий, на превосходной аппаратуре, имея доступ к широчайшему спектру химических и фармакологических агентов, применяемых в экспериментах. Украинские же ученые, работавшие в этот период в Киеве (сначала в Киевском университете, а затем в Институте физиологии им. А. А. Богомольца) под руководством Д. С. Воронцова и его выдающегося ученика Платона Григорьевича Костюка, таким уровнем технической обеспеченности похвастаться не могли. Тем не менее выполнявшиеся тогда работы и полученные результаты во многих случаях соответствовали мировому уровню, и именно они заложили базис украинской школы нейронаук [1, 2].

Недостатки технического обеспечения компенсировались энтузиазмом и оригинальностью мышления Воронцова и его учеников. При этом необходимая аппаратура создавалась фактически в кустарных условиях, непосредственно в лабораториях, а зачастую и за счет личных средств исследователей. Фоторегистрация реакций возбудимых

структур вплоть до начала 1960-х годов производилась в лабораториях Воронцова и Костюка с экранов самодельных осциллографов с помощью немецких трофейных портативных кинокамер, купленных на киевских рынках лично Даниилом Семеновичем и Платоном Григорьевичем. При этом следует напомнить, что в Советском Союзе электронный осциллограф был впервые применен в электрофизиологических исследованиях именно Д. С. Воронцовым еще в конце 30-х годов. Первые в Советском Союзе приборы для изготовления микроэлектродов были изготовлены по указаниям Д. С. Воронцова и П. Г. Костюка мастерами Киевского университета и оплачены опять же частным образом. Именно эти кустарно изготовленные, но работоспособные приборы послужили основой для разработки целого комплекса аппаратуры (включающего в себя стереотаксические приборы, усилители, стимуляторы и фото- и магнитные регистраторы) в экспериментальных мастерских при Институте физиологии им. А. А. Богомольца. Данной аппаратурой на протяжении длительного времени (до 1990-х годов) снабжались многие исследовательские учреждения не только в Советском Союзе, но и за рубежом. Что же касается обеспеченности фармакологическими препаратами в 1950-е годы, то «старожилы» лабораторий Воронцова и Костюка вспоминают: у Даниила Семеновича еще с довоенных времен хранился пакет с образцом натурального кураре, подаренным кем-то из его зарубежных коллег. Если в экспериментах возникала необходимость обеспечить миорелаксацию, Воронцов наделял своих учеников необходимым количеством этого вещества.

Теоретические концепции Д. С. Воронцова всегда были многосторонними и продуманными. В докладе на Гагрской конференции (1947 г.) Д. С. Воронцов выступил против распространенных в то время излишне упрощенных представлений о процессах в нервной клетке при ее возбуждении. Он подверг критике представления о возбудимой мембране как об относительно простом «молекулярном сите» и развил оригинальную концепцию о мембране как об особом «раздражительном» (в терминологии того времени) аппарате клетки. Этот аппарат, согласно воззрениям Даниила Семеновича, обеспечивает способность живой клетки реагировать на раздражение реакциями в виде возбуждения. В таких возбудимых образованиях, как нервные волокна, нервные и мышечные клетки, указанный аппарат обладает специализированным механизмом генерации потенциала действия. Важной особен-

ностью данной концепции Д. С. Воронцова явилось утверждение, что процессы, происходящие в раздражительном аппарате клетки, т. е. в плазматической мембране, неразрывно сопряжены с иными клеточными механизмами – обменом веществ в протоплазме. Процессы на мембране, т. е. в возбудимом аппарате, находятся в тесной функциональной связи с молекулярными событиями, происходящими внутри клетки. Такая связь проявляется не только при ответе клетки на раздражения, но и в процессах, идущих в состоянии покоя. Она выражается в существенной зависимости мембранного потенциала клетки от процессов метаболизма. Генерация потенциалов действия и, вообще, перемещение ионов через плазматическую мембрану связаны со сложными биоэнергетическими процессами, являющимися существенной составной частью процесса возбуждения [1, 5–7].

Принципиальная правильность этих положений Д. С. Воронцова была в дальнейшем подтверждена экспериментальными результатами, полученными многими исследователями. Было показано, что для обеспечения активного транспорта ионов через мембрану необходима реализация определенных биохимических реакций (в том числе энергопродуцирующих), которые происходят с участием специализированных ферментных систем [8, 9]. Примером зависимости состояния клеточного раздражительного аппарата от процессов, происходящих в протоплазме, Д. С. Воронцов считал феномен адаптации на уровне отдельной возбудимой клетки. При действии стимуляции в слоях протоплазмы, прилежащих к раздражительному аппарату, развиваются процессы, направленные на снижение возбудимости. Представление о плазматической мембране как аппарате восприятия раздражения нашло полное подтверждение в исследованиях молекулярного рецепторного аппарата клеток разнообразных тканей [5, 6]. Положение Д. С. Воронцова о двухфазности процессов возбуждения в дальнейшем способствовало обнаружению внутриклеточных процессов при действии на клетку гормонов, антигенов, разнообразных фармакологических агентов [3, 5].

Представления Д. С. Воронцова о наличии неразрывной связи между электрической активностью, обеспечиваемой «раздражительным» аппаратом на поверхности клетки (клеточной мембраной) и предназначенной для ее взаимодействия с внешней средой, и биохимической активностью в структурах протоплазмы (клеточным метаболизмом) явились стимулом для поиска и экспериментального исследования

соответствующих мембранных процессов в нервных и мышечных клетках. Как известно, впоследствии стало ясно, что возбуждение в соме нервной клетки сопровождается более сложными электрогенными процессами, чем таковые при генерации потенциала действия в аксоне [7]. Таким образом, упомянутые выше аспекты концепции Д. С. Воронцова в значительной мере опережали свое время, способствуя развитию таких разделов физиологии, как электрофизиология и молекулярная физиология [5, 6].

Как известно, для нейронов характерно достаточно четкое разделение на дискретные функциональные домены – сому нервной клетки, ее дендритное дерево, аксонный холмик, аксон и его пресинаптические разветвления и терминалы. Для каждого домена нейрона характерно наличие в его плазматической мембране определенных комплексов мембранных белков – рецепторов, ионных каналов, транспортеров, молекул адгезии. Поляризация и специализация доменов нейрона обеспечивают соответствующие механизмы и, одновременно, барьеры для пространственного перераспределения (диффузии) мембранных белков, стабилизации белковых комплексов в мембране и адресной доставки белков, опосредованной аппаратом Гольджи [8, 9].

Нейроны реализуют преобразование (конверсию) большого количества стимулов, поступающих от рецепторов, и электрических сигналов, обусловленных процессами синаптической передачи, в кратковременные и длительные клеточные реакции. В ряде случаев при этом осуществляется обратимая дислокация сигнальных белков из цитозоля в плазматическую мембрану в ответ на активацию рецепторов и действие электрических стимулов [8].

Очевидно, особого упоминания заслуживают идеи Д. С. Воронцова, высказанные им в последние годы его исследовательской деятельности и касающиеся функциональной роли дендритов нервных клеток [5, 10, 11]. Эти идеи неоднократно высказывались им на ряде научных форумов и в беседах и дискуссиях с коллегами и учениками. Определенное время в представлениях о дендритах господствовали взгляды на данные компоненты нейронов как на пассивные структуры, обеспечивающие электротоническую декрементную передачу электрических сигналов от многочисленных дендритных синапсов к триггерной зоне, где такие входные сигналы преобразовывались в потенциалы действия – выходной сигнал [12]. Предполагалось, что сложная разветвленная структура дендритов служит лишь для обеспечения значительно большей

мембранной поверхности, чем у простой неразветвленной клетки, и, соответственно, для размещения большого количества синапсов [13].

Эти представления изменились коренным образом в результате дальнейших исследований с использованием новых методов и инструментов исследования. Ряд фундаментальных результатов, полученных в ходе нейрофизиологических исследований последующих лет, подтвердил обоснованность представлений Д. С. Воронцова, сформулированных им еще в 1950–1960-е годы. В числе упомянутых выше методов и инструментов, примененных в соответствующих экспериментах, следует упомянуть микроэлектродное отведение электрических сигналов одновременно от сомы и дендритов нейрона, оптическую регистрацию внутриклеточных сигнальных процессов с использованием флуоресцентных кальцийчувствительных зондов, прижизненное внутриклеточное окрашивание электрофизиологически идентифицированных нейронов, их компьютерную трехмерную реконструкцию на основании серийных срезов, морфометрический анализ и компьютерное моделирование [12, 14–17]. В мембране дендритов практически всех исследованных к настоящему времени нейронов ЦНС были обнаружены потенциалзависимые ионные каналы. Было продемонстрировано возникновение и распространение в дендритах регенеративных потенциалов действия – дендритных пиков, которые существенным образом определяют процессы синаптической интеграции в нейроне [12]. Есть основания полагать, что активные дендритные разветвления способны не только трансформировать внешние возбуждающие воздействия в зависимые от дендритной геометрии паттерны разрядов потенциалов действия, но и формировать подобные паттерны разной сложности [17, 18]. Сигнальная функция дендритов характеризуется высшей формой пластичности, а именно метапластичностью. Данный феномен, очевидно, играет важнейшую роль в механизмах обучения и памяти [10, 11, 19, 20].

Значимость вклада Д. С. Воронцова в мировую нейрофизиологию и масштабность исследований, выполненных под его руководством, были в полной мере оценены лишь в последующие годы, в процессе развития мировой и украинской нейрофизиологии. Стало очевидным, что идеи и гипотезы Даниила Семеновича в ряде аспектов существенно опережали взгляды современных ему нейрофизиологов. Идеи, высказанные Д. С. Воронцовым, на-

ли отражение в многочисленных исследованиях, выполненных его учениками и последователями. Эти идеи послужили базисом для большого количества работ, получивших международное признание. Достаточно упомянуть хотя бы цикл работ, выполненных в Институте физиологии им. Богомольца и опубликованных в 1969–1981 годах. За работы по этой тематике, объединенные под заглавием «Исследования ионных возбудимости сомы нервной клетки» [7], П. Г. Костюку, О. А. Крышталю, И. С. Магуре и В. И. Пидопличко в 1983 г. была присуждена Государственная премия СССР.

В согласии с концепциями Д. С. Воронцова были интерпретированы соответствующие главы учебника «Биофизика», изданного в 1988 г. Авторам этого пособия П. Г. Костюку, Д. М. Гродзинскому, В. Л. Зиме, И. С. Магуре, Е. П. Сидорику и М. Ф. Шубе в 1992 г. была присуждена Государственная премия Украины.

Авторы искренне благодарны проф. Д. А. Василенко и проф. С. М. Корогоду за их ценную помощь в формировании окончательного варианта настоящей статьи.

Настоящая статья не была связана с какими-либо экспериментальными исследованиями, и поэтому подтверждения соответствия последних принятым этическим нормам не требуется.

Авторы работы – И. С. Магура и Н. А. Богданова – подтверждают отсутствие конфликтов любого рода, касающихся коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые каким-либо образом могли быть связаны с работой, и взаимоотношений соавторов обзора.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. Г. Костюк, *Над океаном времени*, Наук. думка, Киев (2005).
2. Ф. Н. Серков, *Даниил Семенович Воронцов*, Наук. думка, Киев (1986)
3. Д. С. Воронцов, “Про природу подразливості живих утворень”, *Фізіол. журн. АН УРСР*, **4**, № 1, 3-15 (1958).
4. Д. С. Воронцов, “Плазматическая мембрана мышечных волокон как активный аппарат клетки”, *Фізіол. журн. АН УРСР*, **9**, № 4, 427-436 (1964).
5. Д. С. Воронцов, *Общая электрофизиология*, Медгиз, Москва (1961).
6. Д. С. Воронцов, М. Ф. Шуба, *Физический электрон нервов и мышц*, Наук. думка, Киев (1966).
7. И. С. Магура, *Проблемы электрической возбудимости нейрональной мембраны*, Наук. думка, Киев (1981)
8. A. C. Horton and M. D. Ehlers, “Neuronal polarity and trafficking,” *Neuron*, **40**, No. 2, 277-295 (2003).

9. П. Г. Костюк, “Ионные каналы в мембране нервной клетки и их метаболический контроль”, *Успехи физиол. наук*, **15**, № 3, 7-22 (1984).
10. И. С. Магура, Н. А. Богданова, Е. В. Долгая, “Проблема динамики функционирования потенциалуправляемых ионных каналов плазматической мембраны дендритов”, *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **45**, № 5, 494-498 (2003).
11. J. C. Magee and D. Johnson, “Plasticity of dendritic function,” *Current Opin. Neurobiol.*, **15**, 334-342 (2005).
12. G. Stuart, N. Spruston, and M. Häusser (eds.), *Dendrites*, 3 ed., Oxford Univ. Press, Oxford (2016).
13. S. Ramon y Cajal, *Histologie du Système Nerveux de l’Homme et des Vertébrés*, Maloine, Paris (1911).
14. S. B. Kater and C. Nicholson (eds.), *Intracellular Staining in Neurobiology*, Springer-Verlag, Berlin (1973).
15. J. J. Capowski, *Computer Techniques in Neuroanatomy*, Plenum Press, New York (1989).
16. E. M. Glaser and H. Van der Loos, “A semi-automatic computer-microscope for the analysis of neuronal morphology,” *IEEE Trans. Bio-Med. Eng.*, BME-12, 22-31 (1965).
17. S. M. Korogod and S. Tyc-Dumont, *Electrical Dynamics of the Dendritic Space*, Cambridge Univ. Press, Cambridge (2009).
18. Z. F. Mainen and T. J. Sejnowski, “Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons,” *Nature*, **382**, No. 6589, 363-366 (1996).
19. D. Johnston and R. Narayanan, “Active dendrites: Colorful wings of the mysterious butterflies,” *Trends Neurosci.*, **31**, No. 6, 309-316 (2008).
20. M. M. Shah, R. S. Hammond, and D. A. Hoffman, “Dendritic ion channel trafficking and plasticity,” *Trends Neurosci.*, **33**, No. 6, 307-316 (2010).