

УДК 611.018.1:612.822/.823.5

РЕАБИЛИТАЦИЯ МЕЖНЕЙРОННОЙ СИНЦИТИАЛЬНОЙ СВЯЗИ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

О.С. Сотников¹, Л.Е. Фрумкина², В.Н. Майоров¹, Н.М. Парамонова¹, А.А. Лактионова¹, Н.Н. Боголепов²

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (199034 г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6),

²Научный центр неврологии РАМН (125367 г. Москва, Волоколамское шоссе, 80)

Ключевые слова: ретикулярная теория, нейронная доктрина, синцитий, слияние нейронов.

В дискуссии нейронистов и ретикуляристов принципиальным было взаимное категорическое отрицание противоположной теории. Основным доказательством нейронной доктрины стало открытие синапсов с помощью электронного микроскопа. Однако в принципе это открытие не отрицало межнейронного синцития. Сегодня выявлен ряд фактов, не соответствующих нейронной доктрине: наличие в нервной системе помимо синапсов еще и высокопроницаемых мембранных контактов с межклеточными порами, несовпадение с клеточной теорией и др. Эти данные требуют дополнения и видоизменения нейронной доктрины. Остается нерешенным главный вопрос: существует ли цитоплазматическая синцитиальная связь между нейронами. Наличие такой связи между гигантскими клетками и волокнами у моллюсков, ракообразных, полихет и других беспозвоночных давно доказано. В статье впервые обобщены данные о синцитиальной связи нейронов позвоночных в коре большого мозга, гиппокампе и автономной нервной системе позвоночных. Показано, что они развиваются при дефиците глиального покрытия нейронов, на щелевых или плотных контактах. Приведено описание синцитиальных пор и широких перфораций спаренных мембран нейронов, а также слияние их тел у эмбрионов крыс. Впервые описан способ целенаправленного экспериментального слияния нейронов.

Ретикулярная теория всеобщей синцитиальной цитоплазматической связи отростков нейронов как принцип организации нервной системы была известна еще German Joseph von Gerlach. Она поддерживалась почти всеми неврологами XIX столетия и страстно отстаивалась знаменитым Camilo Golgi [22].

У теории нервной сети были свои «привлекательные и удобные объяснения» [22]. Предполагая всеобщую цитоплазматическую связь нервных волокон, она рассматривала нервные сети подобно анастомозам, окольным путям кровеносных сосудов и позволяла сравнительно легко объяснить относительно быстрое восстановление функций при мозговом инсульте. Ретикулярная теория предполагала не дискретное одиночное, а групповое функционирование нейронов, что в настоящее время кажется более реалистичным [20, 39]. Однако теория не имела под собой самого главного – абсолютных научных фактов. Замечательный метод нейрогистологии, изобретенный С. Golgi (*teazione nera*) и прославленный С. Рамон-и-Кахалем, не мог компенсировать низкую разрешающую способность светового микроскопа. Нередко наложения нервных отростков друг на друга принимались за их слияние и формирование сети. Ретикулярной теории суждено было быть замененной нейронной доктриной.

Сотников Олег Семенович – д-р биол. наук, профессор Института физиологии РАН, зав. лабораторией функциональной морфологии и физиологии нейрона; e-mail: sotnikov@kolt.infran.ru

Счастливые находки моховидных и лазающих волокон в мозжечке, сделанные С. Рамон-и-Кахалем, убедительно доказали наличие нервных терминалей и возможность индивидуального существования нейронов. Затем С. Рамон-и-Кахалем и его сторонниками были получены множественные препараты в различных отделах нервной системы, которые убедили научное общество в правоте нейронной доктрины В. Вальдейера и С. Рамон-и-Кахалю [43, 44]. Дебаты Кахалю и Гольджи представляли собой одно из крупнейших столкновений идей в развитии биологической мысли [39].

Дискуссия нейрогистологов была весьма эмоциональной. С. Рамон-и-Кахаль считал, что «гипотеза сети – это страшный враг», «зараза ретикуляризма», а К. Гольджи вызывающе эмоционально противопоставлял ему свои воззрения в Нобелевской лекции [22].

Казалось, что открытие синапсов с помощью электронного микроскопа [46] стало абсолютным и последним доказательством победы нейронной доктрины. У большинства нейробиологов сложилось ошибочное мнение об отсутствии в принципе синцитиальной связи в нервной системе. Однако доказательство наличия синапсов, строго говоря, не является доказательством отсутствия синцитиальной межнейронной связи. Это типичная логическая ошибка (паралогизм), обычное ухищрение в дискуссиях софистов IV до н. э. [4]:

1. Все нейроны имеют синапсы (неполная посылка);
2. Синапс – форма связи нейронов;
3. Следовательно, форма связи всех нейронов – синапс.

Как ретикуляристы, так и нейронисты предполагали исключительно один способ связи в нервной системе. И те и другие в принципе не допускали совмещения теорий. Это было характерно как для С. Рамон-и-Кахалю, так и для К. Гольджи (*Neuronismo o Reticularismo*), или нейронная или ретикулярная теория [21]. Однако этот классический прием в дискуссиях: «или–или» уже тогда мог быть заменен подходом «и–и», так как существовало и третье мнение. Некоторые исследователи, придерживаясь нейронной доктрины, отмечали возможность существования межнейронного синцития в конкретных местах и при некоторых условиях [26, 33]. Даже К. Гольджи распространял теорию сети только на организацию аксонных ветвлений, а дендриты, по его мнению, заканчивались свободно [22].

Современные проблемы нейронной доктрины

Прошло более 50 лет после электронно-микроскопического описания синапсов. Накоплено много новых морфологических и физиологических фактов, которые не

укладываются в положения ортодоксальной нейронной доктрины. Ее незыблемость, отстаиваемая нейроанатомами прошлого, поколеблена [48]. Некоторые положения доктрины должны быть ревизованы в свете с новой информации [20]. Оказалось, что в нервной системе, помимо химических синапсов, есть и другие структуры, способные осуществлять иную форму межнейронной коммуникации [28]. Электрические мембранные контакты образуют комплекс пор, которые могут быть проницаемы не только для ионов и мелких молекул, но и для олигопептидов. Ряд авторов готовы именовать этот биологический феномен «синцитием» [44]. Вопреки исходной нейронной доктрине, утверждавшей исключительно контактную взаимосвязь одиночных нейронов, высказано мнение о том, что проницаемость щелевого контакта противоречит нейронной доктрине [36]. Gap junction обеспечивает «цитоплазматическую непрерывность» и соединяет группы нейронов в функциональный синцитиум [18, 20].

Было показано, что в нервной системе существует обмен информацией между нейронами и сетью глиоцитов, экстрасинаптическое выделение медиаторов, нейромодуляторное воздействие, медленные электрические потенциалы, импульсы, рождающиеся в дендритах, и другие факты, не согласующиеся с нейронной доктриной [20, 35, 39]. A. Verkhratsky (2009) считает, что взаимообмен многочисленными сигнальными молекулами, метаболитами и модуляторами объединяет нейроны, глиоциты и капилляры в особые единицы, которые, благодаря межглиальным электрическим контактам, формируют сложный функциональный синцитиум многоуровневой интеграции, напоминающий сети К. Гольджи. Такие циклы взаимодействия, по автору, сглаживают противоречия между ретикулярной и нейронной теориями организации мозга [53].

Противоречат нейронной доктрине и хорошо известные нейробиологам «дистантные», неконтактные «синапсы» в автономной нервной системе с широко диффундирующим медиатором между преганглионарным аксоном и несколькими гладкомышечными волокнами [1].

Особо следует отметить, что нейронная доктрина в современном виде не согласуется с клеточной теорией. Если клеточная теория достаточно быстро ассимилировала факты синцитиальных связей эпителиев и слияния миобластов, то нейронная доктрина до настоящего времени отрицает или игнорирует возможность синцития нейронов [29].

Многие современные данные не соответствуют ортодоксальной нейронной доктрине, но сближают нас с представлениями о диффузном взаимодействии нейронных сплетений между собой и с глиальными сетями. Это позволяет некоторым авторам заключить, что С. Рамон-и-Кахаль «поддерживал действующие принципы, которые выжили различными способами и в различных временных пределах. Все вместе они отражают корни нашего современного понимания нервного взаимодействия» [35].

Находки синцитиальной связи в нервной системе

Однако в литературе уже представлены неопровержимые факты наличия в нервной системе настоящей цитоплазматической синцитиальной межнейронной связи у гигантских аксонов. Некоторые исследователи при известии об абсолютных фактах слияния нервных отростков у беспозвоночных готовы были скорее признать гигантские нейроны ненервными клетками, чем согласиться с фактами их синцитиальной связи [38, 56]. Невозможно игнорировать обнаружение синцитиальной связи у моллюсков, ракообразных, полихет и других беспозвоночных [12, 30, 31, 40, 41, 54, 55]. Все эти работы прежде всего представляют абсолютные доказательства того, что межнейронный синцитиум в нервной системе в принципе существует.

Данные о «слившихся нейронах, которые представляют гигантские аксоны, являются примером ситуации, которая противоречит строгому смыслу нейронной доктрины, но может легко соответствовать клеточной теории» [29]. Оказывается, в природе наличие химических синапсов у животных вполне совместимо при решении специальных задач с присутствием цитоплазматической синцитиальной связи. В природе факты нейронной доктрины и структурные элементы ретикулярной теории совместимы.

Принципиально важны данные о том, что синцитиальные связи также могут формироваться между культиями прерванного волокна при его регенерации путем врастания центральной культы волокна в периферическую [19, 25, 32]. На примере формирования гигантского аксона земляного червя была продемонстрирована даже справедливость в некоторых случаях «цепочечной теории» – Calenary theory [30], которая являлась вариантом теории синцитиального слияния нейронов и предполагала формирование нервных волокон путем слияния в цепочки отдельных нервных клеток. Этой теории придерживался один из столпов нейронизма – van Gehuchten [22].

Новые данные о цитоплазматической синцитиальной связи между нейронами

Несмотря на то, что положения ортодоксальной нейронной доктрины не соответствуют многим современным морфологическим и физиологическим фактам, противоречат клеточной теории и не учитывают прямые доказательства образования цитоплазматического синцития в гигантских волокнах или при регенерации, все-таки большинство исследователей придерживается мнения о том, что в нервной системе существует только синаптическая форма межнейронной взаимосвязи. Действительно, как бы ни были сближены функциональные представления нейронистов и ретикуляристов, остается главный морфологический вопрос: есть ли в нервной системе, помимо гигантских волокон беспозвоночных, цитоплазматические синцитиальные межнейронные связи (синцитиум и слияние нейронов) у позвоночных.

В 1988 г. из стана искренных нейронистов, из столицы нейронной теории Мадрида, вышла статья с

рисунком, подтверждающим электронно-микроскопически наличие межнейронного синцития, наряду с химическим синапсом в коре большого мозга кошки [47]. Эта работа была расценена авторами как Excerptum. Поэтому она не вызвала ни поддержки, ни дискуссии. Нами впервые синцитиальные связи нервных отростков были обнаружены случайно в энтеральном нервном сплетении у 1–2-месячных поросят [5, 13]. Это также было расценено как исключение из нейронной доктрины. Однако целенаправленный поиск межнейронных синцитиальных связей помог обнаружить их в симпатических ганглиях [11, 17] и в культуре нейронов [23, 49, 50, 52], в гиппокампе и мозжечке [10, 14, 42, 51]. При гипоксии они показаны в коре большого мозга [2]. Слияние пре- и постсинаптических волокон в синапсе при валлеровской дегенерации обнаружено в симпатических ганглиях [12]. Материалы о слиянии тел нейронов недавно опубликованы А.А. Пальциным и др. [6, 7]. Слияние «клеток мозга» с образованием multinucleated giant клеток выявлено при СПИДе, лейкоэнцефалите и других инфекциях, а также при интоксикациях [9, 16, 24, 37].

Многочисленные факты наличия цитоплазматического синцития и слияния нейронов позволили обобщить основные закономерности этого процесса (рис. 1). Возможность синцития появляется только при слабом развитии или отсутствии глии: при формировании нервной системы, между зернистыми клетками мозжечка или в гиппокампе, где тела нейронов непосредственно прилегают друг к другу. В других отделах нервной системы межнейронный синцитиум встречается гораздо реже, а возможно, вообще отсутствует. Структура спаренных мембран смежных нейронов, видимо, испытывает определенную нестабильность, так как часто отмечается их сближение с локальным истончением межклеточной щели и образованием мембранных контактов, напоминающих gap junction и tight junction [51]. Контакты могут быть продленными и точечными (10–200 нм). Синцитиальные поры и перфорации образуются только на основе межклеточных контактов.

При патологии (валлеровская дегенерация, механическая травма, гипоксия) количество контактов и синцитиальных перфораций вначале существенно увеличивается. В дальнейшем увеличение их числа сопровождается уменьшением числа мембранных контактов. Это подтверждает наше представление о формировании перфораций на месте контактов [8]. Как правило, в просвете перфораций имеются остаточные мембранные образования в форме везикул (рис. 1, а, г–е). Увеличение ширины синцитиальной перфорации сопровождается увеличением числа остаточных телец [14]. Края перфораций и остаточных телец представляют собой остатки контактов или округлые контуры слившихся смежных мембран, как это всегда бывает при слиянии липидных мембран [Козлов, Маркин, 1989] (рис. 1, б–г).

В качестве наглядного примера формирования синцитиальных пор, перфораций и слияний нейронов

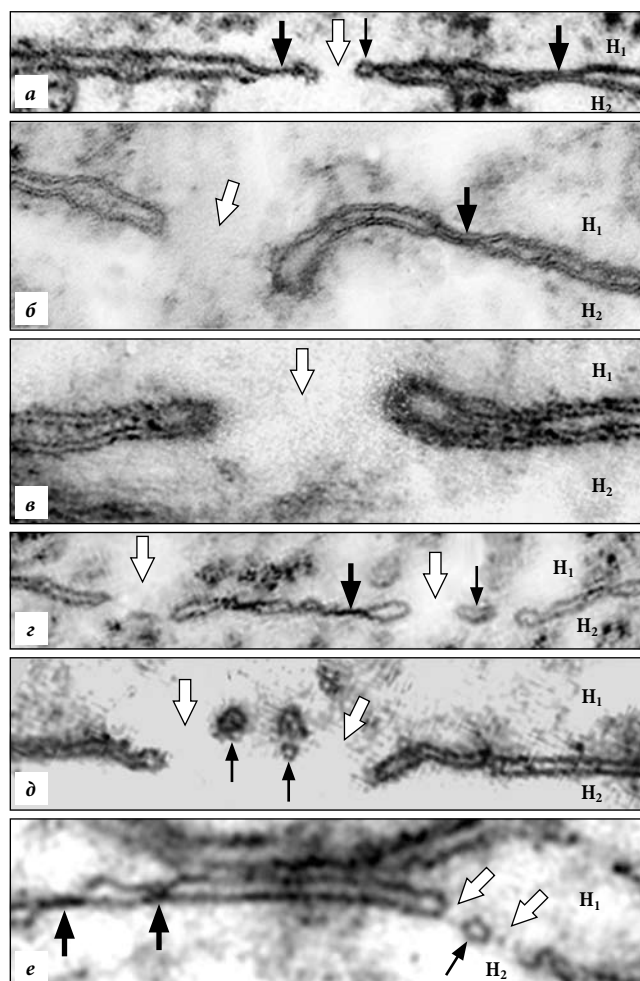


Рис. 1. Анализ структуры синцитиальных межнейронных перфораций:

а – перфорация, формирующаяся на основе мембранного контакта и отпочковывающаяся остаточная структура, рядом еще один мембранный контакт; б – крупная синцитиальная перфорация с закругленными краями слившихся мембран нейронов зубчатой извилины и мембранным контактом, расположенным рядом; в – крупная межмембранная перфорация с закругленными краями слившихся мембран соседних нейронов; г – перфорации с закругленными краями, мембранные контакты и остаточная структура внутри перфорации; д – множественные остаточные структуры в просвете перфорации, расположенной вблизи межнейронных контактов. Белая стрелка – перфорации, толстая черная стрелка – мембранные контакты, черная тонкая стрелка – остаточные структуры; H_1 , H_2 – тела нейронов. Электронограммы; а, г, д – $\times 40\,000$, б, в, е – $\times 80\,000$.

целесообразно привести новые данные электронно-микроскопических исследований сенсомоторной коры и хвостатого ядра зародышей крыс 14–22 суток развития (подробнее – см. методику у Боголепова и др. [2]).

Межнейронные синцитиальные связи у эмбрионов

Нервные клетки в исследуемый период имеют сравнительно тонкий слой нейроплазмы, окружающий ядро с гетерохроматином, и слаборазвитые отростки глии, которые редко отделяют тела нейронов друг от друга. Отсутствие глии способствует тому, что нейроны вплотную прилегают друг к другу и нередко образуют мембранные контакты. В ряде случаев у смежных клеток обычно ровная межклеточная щель приобретает

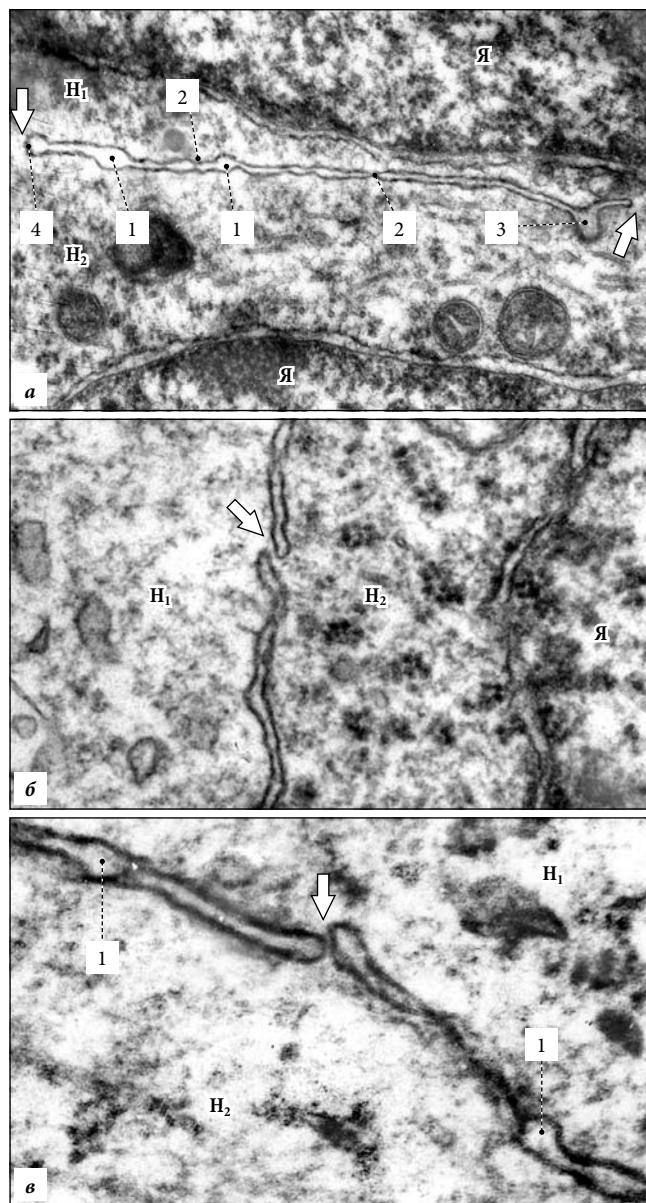


Рис. 2. Варикозные деформации межклеточной щели (а) и порообразные межнейрональные перфорации спаренных наружных клеточных мембран (б, в):

а, в - сенсорная кора, эмбрион, 18-е сутки; б - хвостатое ядро, эмбрион, 18-е сутки; 1 - варикозности межклеточной щели; 2 - точечные мембранные контакты; 3 - эндоцитоз; 4 - закругленный конец прерванной мембраны. Стрелки - мембранные перфорации смежных нейронов, H_1 , H_2 - нейроны, Я - ядро. Электронограммы; а, б - $\times 40\,000$, в - $\times 75\,000$.

множественные чередующиеся локальные сужения, типа точечных контактов и расширений. Возникает своеобразная картина варикозных деформаций щели (рис. 2, а). Нередко в области сужений, напоминающих точечные щелевые или плотные контакты, возникают перфорации, сообщающие нейроплазму контактирующих клеток (рис. 2, б, в).

В начале это едва заметные поры, которые, постепенно расширяясь, образуют крупные цитоплазматические перфорации между соединенными нейронами. Обращает на себя внимание то, что края перфораций - не простые разрывы мембран, а округлые образования слившихся мембран смежных клеток (рис. 2, б, в).

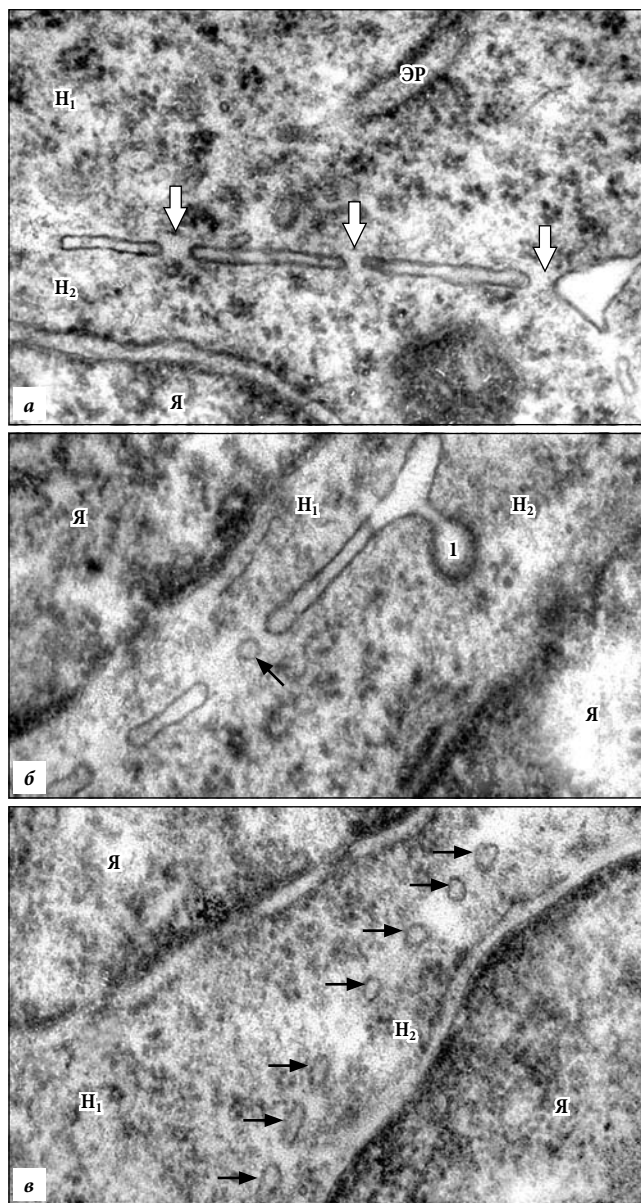


Рис. 3. Фрагментация спаренных мембран смежных нейронов в сенсорной коре (эмбрион, 14-е сутки):

а - множественные межнейронные перфорации (белые стрелки); б - везикулярное остаточное тельце (тонкая черная стрелка) в межнейрональной синцитиальной перфорации; в - множественные везикулярные остаточные тельца (тонкие черные стрелки) на месте бывших спаренных мембран слившихся смежных нейронов; 1 - эндоцитоз, ЭР - эндоплазматический ретикулум, H_1 , H_2 - нейроны, Я - ядро. Электронограммы; $\times 40\,000$.

Возможно образование нескольких перфораций, которые располагаются в один ряд (рис. 3, а). Между фрагментами перфорированных мембран образуются везикулярные остаточные тельца. Они могут быть одиночными (рис. 2, в) или множественными (рис. 3, в).

Выявление таких картин фактически свидетельствует о полном слиянии нейронов. Везикулярные остаточные тельца со временем, видимо, лизируются, а на препаратах выявляются двуядерные клетки без пограничных мембран между ними (рис. 4). Следует подчеркнуть, что сливающиеся нейроны не имеют признаков повреждения клеточных органелл. Отмечается значительная концентрация свободных рибосом (рис. 2, б; 3;

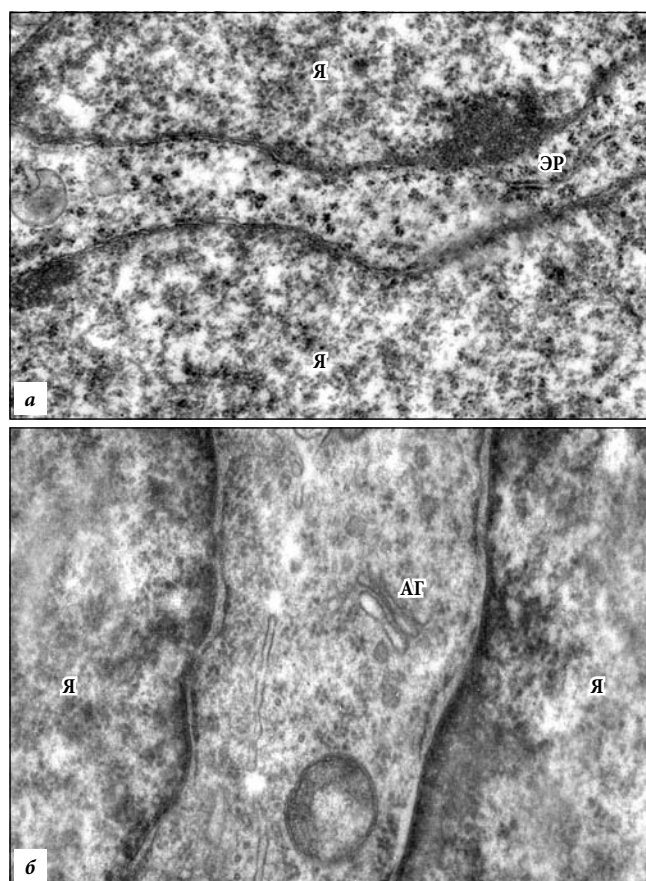


Рис. 4. Варианты слившихся двуядерных нейронов (а, б): АГ – аппарат Гольджи, ЭР – эндоплазматический ретикулум, Я – ядро. Электронограммы, $\times 40\,000$.

4, а), нормальные ядра, гранулярный эндоплазматический ретикулум (рис. 3, а; 4, а), аппарат Гольджи (рис. 4, б), митохондрии (рис. 2, а), микротрубочки. У нейронов сохранена и способность к эндоцитозу.

Таким образом, на основании электронно-микроскопических исследований мозга эмбрионов крыс 14–22-го дня развития, извлеченных со всеми возможными предосторожностями у самок, имевших нормальную беременность, можно сделать следующие заключения. Во-первых, синцитиальные связи и слияния нейронов не являются характерной чертой только патологии нервной системы, но имеют место как закономерность и на определенных стадиях нормального онтогенеза. Эти данные делают вполне естественными и более редкие находки синцития в нервной системе у взрослых нормальных животных [17, 51]. Двуядерные и многоядерные клетки в нервной системе нормальных позвоночных описывались неоднократно [3, 15], и теперь появляется убеждение в том, что, по-видимому, часть из них образована путем слияния нейронов в норме. Во-вторых, тот факт, что синцитиальная связь и слияние клеток нередко встречаются в мозгу нормальных животных на ранних стадиях онтогенеза, наряду с отсутствием в исследуемый период у эмбрионов химических синапсов и наличием значительного числа авезикулярных контактов [2], свидетельствует об ином, по сравнению со взрослыми особями, способе

межнейронных взаимосвязей у них. В центральной нервной системе в это время должны присутствовать или даже преобладать электрические межклеточные взаимодействия. Примечательно, что при патологии организм снова частично возвращается к электрической форме межнейронного общения. Полученные данные фактически затрагивают принципиально новый класс нейрофизиологических явлений и поэтому заслуживают дальнейшего углубленного исследования.

Межнейронные синцитиальные связи и слияние нейронов в эксперименте

Для более детального исследования процесса синцитиального слияния нейронов, естественно, необходим метод его целенаправленного экспериментального воспроизведения. Таким методом можно считать впервые разработанный нами способ получения синцитиального слияния нейронов в культуре ткани.

Ранее экспериментальное слияние проводилось между клетками различных тканевых типов кроме нейронов [45]. При нашем способе нейроны вначале освобождали от соединительно-тканной капсулы ганглия и сателлитной глии с помощью протеолитической обработки. Затем их исследовали в культуральной среде Игла MEM (Sigma) в течение пяти суток (подробнее методику см. у Kostenko et al. [34]). Часть клеток с помощью центрифугирования (3000 об./мин, 15 мин) агрегировали и сохраняли в таком виде в культуральной среде в течение двух суток. Затем с помощью стандартной трансмиссионной электронной микроскопии (подробнее методику см. у Парамоновой и Сотникова [42]) исследовали ультраструктуру границ контактирующих нейронов.

При этих условиях живые нейроны формировали парные или многоклеточные агрегаты. В культуре ткани на вторые сутки культивирования у нейронов начинали расти отростки, с помощью которых они контактировали и, сокращаясь, сближались друг с другом. Контактующие тела нейронов формировали 8-образные структуры, которые отделялись вакуолеподобными образованиями (рис. 5). С помощью компьютерной обработки изображения вакуолеподобные структуры на границе клеток становились отчетливыми.

На полутонких срезах удалось обнаружить образование вдоль контактирующих краев нейронов множественных выпячиваний (цитоплазматических ножек), которые плотно прилегли к «ножкам» смежной клетки. Спаренные ножки отделены друг от друга крупными вакуолеподобными «пустыми» образованиями, которые представляют собой локально резко расширенные фрагменты межклеточного пространства (рис. 6). Чередующиеся «ножки» и вакуолеподобные образования располагаются четко по границам клеток и могут служить достоверным ориентиром этих границ под световым микроскопом, особенно при использовании компьютерной программы ACDSee (рис. 5, б). Именно «ножки» представляют собой цитоплазматические связи, объединяющие смежные клетки.

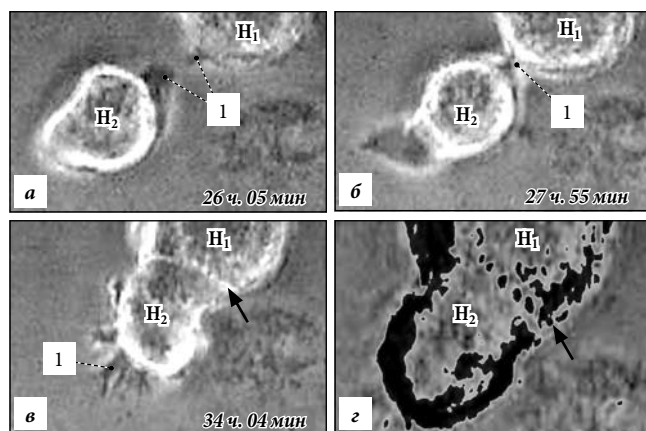


Рис. 5. Формирование синцитиальной связи двух изолированных нейронов в культуре ткани:

а-в – сближение и слияние нейронов, выявленных в фазовом контрасте; г – вакуолеподобные структуры, выявленные с помощью компьютерного эффекта Solarise (те же нейроны, что на рис. 5, в). 1 – нервные отростки; H_1 , H_2 – нейроны; стрелки – вакуолеподобные структуры. Время – от начала съемки; $\times 1000$.

С помощью электронного микроскопа это действительно подтверждается (рис. 7). Хотя на некоторых электронных снимках ножки двух контактирующих нейронов могут быть разделены их наружными мембранами (рис. 7, б), большинство мембран, разграничивающих цитоплазму соседних клеток в области ножек, оказываются разрушенными (рис. 7, в, г). Вместо наружных клеточных мембран, разграничивающих цитоплазму нейронов, обнаруживаются только их короткие остаточные фрагменты, местами сохранившие межклеточные щели шириной около 20 нм. В остальных местах нейроплазмы смежных клеток непосредственно переходят друг в друга (рис. 8).

Таким образом, в этих опытах впервые удалось смоделировать синцитиальную связь между нейронами *in vitro*, доказать их слияние и тем самым подтвердить принципиальное сходство нейронов с другими ненервными клетками в вопросе межклеточных взаимоотношений. Кроме того, результаты этих экспериментов, по нашему мнению, решают главный вопрос дискуссии о принципиальной возможности или невозможности синцитиальной связи нейронов. Продемонстрированы неначальные мелкие мембранные поры и перфорации, а показано почти полное разрушение мембран спаренных нейронов и слияние их цитоплазмы.

Однако следует отметить, что как полученные нами ранее данные, так и многочисленные замечания по поводу недостатков нейронной теории, высказанные Т.Н. Bullok et al., R.W. Guillery и другими, никак не отменяют нейронной теории. Они только дополняют и расширяют ее. Так что эмоциональная составляющая дискуссии может быть снята, и необходимо сосредоточиться на получении новых данных об участии синцитиальной связи в патологии нейронов, взаимосвязи образования высокопроницаемых межклеточных контактов с синцитием и физиологическом значении последнего.

Представленные данные, по нашему мнению, подтверждают и укрепляют представление о принципиаль-

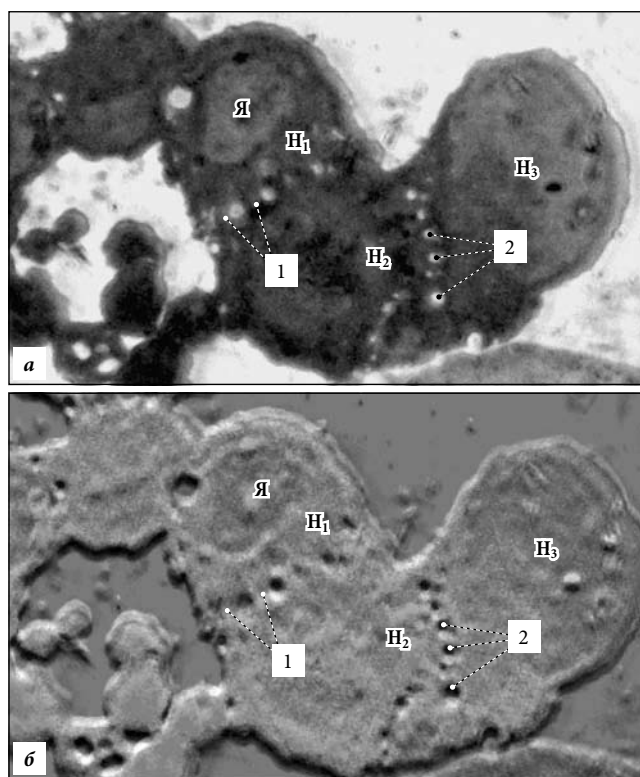


Рис. 6. Формирование цитоплазматических ножек при синцитиальном слиянии нейронов:

а – полутонкий срез, докраска толуидиновым синим, фазовый контраст; б – компьютерный эффект Emboss (те же нейроны); 1 – цитоплазматические ножки; 2 – вакуолеподобные расширения межклеточной щели. H_1 – H_3 – смежные нейроны, Я – ядро; $\times 1000$.

ной возможности присутствия в нервной системе кроме химической синаптической и контактной электрической еще и цитоплазматической синцитиальной межнейронной связи. Остаются проблемы частоты встречаемости синцития, его связи с патологией клетки, но сам факт наличия третьей формы межнейронного взаимодействия кажется реальным. В этой статье нет попытки оправдать или поддержать заблуждения ретикуляристов, основанные на исследованиях с помощью световых микроскопов со слабой разрешающей способностью. Представленный материал практически не имеет никакого отношения к препаратам К. Гольджи и его соратников. Естественно, высказанные положения никак не разрушают основы нейронной доктрины. Они не могут восприниматься и как подтверждение ретикулярной теории. Это только некоторое дополнение к нейронной доктрине.

Наше мнение совпадает со словами J.Z. Young [56]: «Важно признать, что наличие такого слияния (нейронов – О.С.) в любом случае не делает недействительной нейронную теорию вообще». В то же время признание реальности межнейронного синцития и возможности слияния нейронов снимает проблему несоответствия нейронной доктрины клеточной теории. «Будет признано, что неврология является частью (клеточной – О.С.) биологии и не состоит вне ее со своими специальными правилами» [29].

Электронно-микроскопические исследования позволяют установить тесную взаимосвязь мембранных

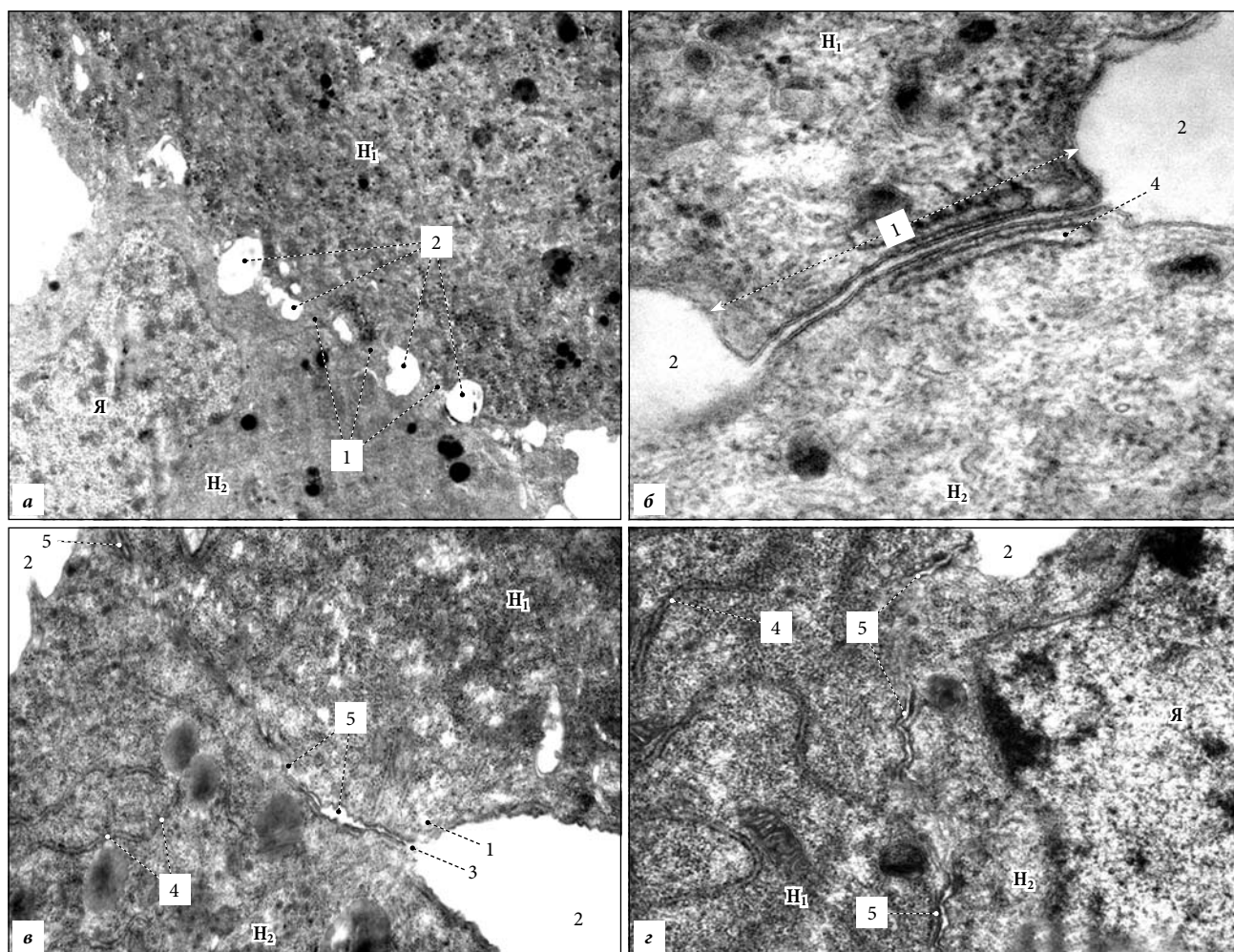


Рис. 7. Границы сливающихся нейронов:

a – множественные образования цитоплазматических ножек и вакуолеподобных расширений межклеточной щели между двумя контактирующими нейронами; *б* – сохранившиеся наружные клеточные мембраны на границе цитоплазматических ножек двух нейронов; *в, г* – варианты разрушенных границ между сливающимися двумя нейронами в области цитоплазматических ножек. 1 – цитоплазматические ножки контактирующих нейронов, 2 – вакуолеподобные расширения межклеточной щели, 3 – межклеточная щель, 4 – цистерна эндоплазматической сети, 5 – остаточные фрагменты разрушающихся мембран на границе двух нейронов; H_1 , H_2 – смежные нейроны, Я – ядро. Электронограммы; *a* – $\times 40\,000$, *б-г* – $\times 80\,000$.

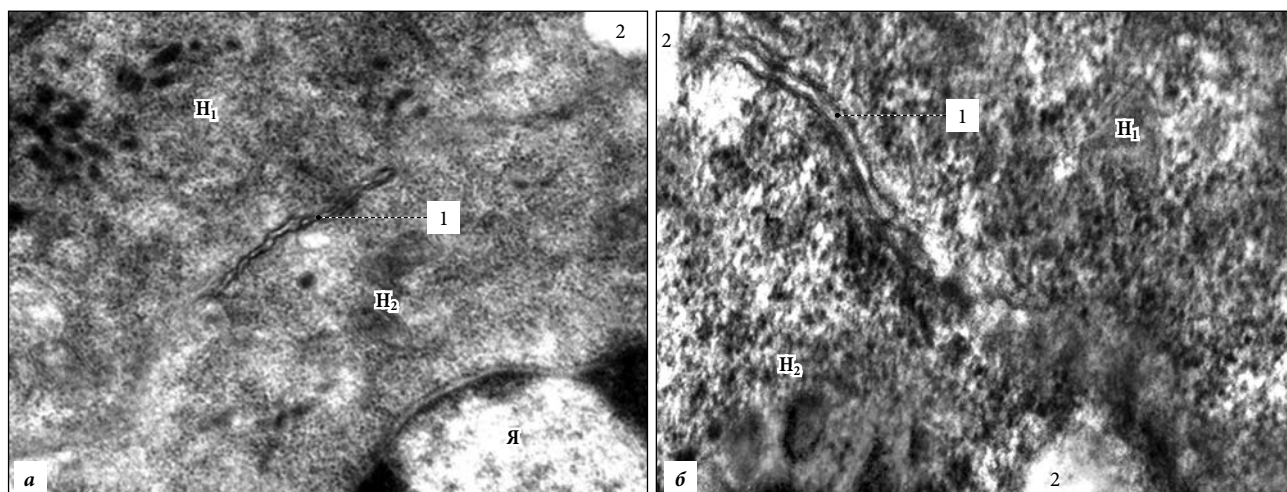


Рис. 8. Остаточные фрагменты разрушающихся наружных клеточных мембран в области ножек смежных нейронов:

a, б – варианты фрагментов; 1 – остатки смежных мембран с закругленными концами; 2 – вакуолеподобные расширения на месте межклеточной щели. H_1 , H_2 – смежные нейроны, Я – ядро. Электронограммы; $\times 40\,000$.

контактов типа gap junction и tight junction с генезом синцитиальных мембранных пор и перфораций. Если мы признаем существование таких контактов, то не можем отрицать возможность их изменения. Известно, что мембранные поры контактов – очень подвижные образования. Малые по величине, они могут принимать «закритические размеры» [27]. Возможно, этот процесс и приводит к образованию видимых в электронном микроскопе пор и синцитиальных перфораций [14].

Допуская «немыслимое» – обнаружение в будущем синцитиальной связи между нервными волокнами, С. Рамон-и-Кахаль писал, что открытые им факты терминалей не могут превратиться в вымысел, потому что это анатомические факты. «...Только факты составляют наше неоспоримое достояние» [22]. В этой статье нами также представлены анатомические факты.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ: № 09-01-00473, № 10-04-90000-Bel_a.

Литература

References

- Babmindra V.P. The structural plasticity of interneuronal synapses. L.: LGU, 1972. 181 p.
- Bogolepov N.N., Jakovleva N.I., Frumkina L.E., Koroleva S.K. Different types of non-specific cell-cell contacts in the developing rat brain, *Arh. anat.* 1986. V. 40. P. 45–53.
- Ivanova V.F. Multinucleated cells (the formation, structure, biological significance), *Arh. anat.* 1984. V. 87. P. 80–86.
- Makoveckij A.N. Sophists. No. 1–2. Baku, 1940–1941.
- Malashko V.V., Sotnikov O.S. The ultrastructural analysis of postnatal enteric nervous system of pigs, *Morfogenez i reaktivnaja perestrojka nervnoj sistemy: trudy Sankt-Peterburgskogo obwestva estestvoispytatelej.* 1996. Vol. 76. P. 30–40.
- Palcyn A.A., Kolokolchikova E.G., Konstantinova N.B. et al. The heterokaryons formation as a way to regenerate neurons under postischemic cerebral cortex damaged of rats, *Bjull. jeksper. biol. med.* 2008. Vol. 146. P. 407–410.
- Palcyn A.A., Konstantinova N.B., Romanova G.A. et al. The role of cell fusion in physiological and reparative regeneration of the cerebral cortex, *Bjull. jeksper. biol. med.* 2009. Vol. 148. P. 580–583.
- Paramonova N.M., Sotnikov O.S. The interneuron membrane contacts and syncytial perforations in the CA2 hippocampal under traumatic brain injury, *Bjull. jeksper. biol. med.* 2010. V. 150. P. 113–116.
- Samosudova N.V., Larionova N.P., Chajlahjan L.M. Pathological fusion frog cerebellar granule cells under the influence of L-glutamate in vitro, *Doklady RAN.* 1994. V. 336. P. 406–409.
- Sotnikov O.S. The statics and structural kinetics of living asinapteskih dendrites. SPb.: Nauka, 2008. 397 p.
- Sotnikov O.S., Archakova L.I., Novakovskaja S.A., Soloveva I.A. The problem of communication syncytial neurons in the pathology, *Bjull. jeksper. biol. med.* 2009. Vol. 147. P. 207–210.
- Sotnikov O.S., Kamardin N.N., Rybakova G.I., Soloveva I.A. Cytoplasmic syncytial interneuronal connection in molluscs, *Zh. jevol. biohim. fiziol.* 2009. Vol. 45. P. 223–232.
- Sotnikov O.S., Lagutenko Ju.P., Malashko V.V. et al. The kinetics of vesicle interneuronal membrane contacts, *III Sezda anatomov, gis-tologov i jembriologov Rossijskoj Federacii.* Tjumen, 1994. P. 189.
- Sotnikov O.S., Paramonova N.M. The cytoplasmic syncytial communication – as one of the three forms of interneuronal connections, *Uspehi fiziol. nauk.* 2010. V. 41. P. 45–57.
- Jarygin N.E., Jarygin V.N. The pathological changes in the adaptive neuron. M.: Medicina, 1973. 191 p.
- Aguzzi A., Wagner E.F., Netzer K.O. et al. Human foamy virus proteins accumulate in neurons and induce multinucleated giant cells in the brain of transgenic mice, *Am. J. Pathol.* 1993. Vol. 142. P. 1061–1071.
- Archakova L.I., Sotnikov O.S., Novakovskaya S.A. et al. Syncytial cytoplasmic ganglion cells in adult cats, *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010. Vol. 40. P. 447–450.
- Bennett M.V.L., Zukin R.S. Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain, *Neuron.* 2004. Vol. 41. P. 495–511.
- Birse S.C., Bittner G.D., Regeneration of giant axons in earthworms, *Brain Res.* 1976. Vol. 113. p. 575–581.
- Bullock T.H., Bennett M.V.L., Johnston D. et al. The neuron doctrine, redux, *Science.* 2005. Vol. 310. P. 791–793.
- Cajal S.R. y. Neuron theory or reticular theory? Objective evidence of the anatomical unity of nerve cells. *Cons. Sup. Invest. Scientif. Ins. "Ramon y Cajal", XIII, Madrid.* 1954.
- Cajal S.R. Recollection of My Life. M.: Medicina, 1985. 271 p.
- Chen K.A., Laywell E.D., Marshall G. et al. Fusion of neural stem cells in culture, *Exp. Neurol.* 2006, Vol. 198. P. 129–135.
- Chen M.F., Westmoreland S., Ryzhova E.V. et al. Simian immunodeficiency virus envelope compartmentalizes in brain regions independent of neuropathology, *J. Neurovirol.* 2006. Vol. 12. P. 73–89.
- Derimer S.A., Elliot E.J., Macagno E.R., Muller K.J. Morphological evidence that regeneration axons can fuse with axon segment, *Brain Res.* 1983. Vol. 272. P. 157–161.
- Dogiel A.S. К вопросу об отношении нервных клеток друг к другу // Гистологические исследования. Вып. I. Томск: Типо-литография П.И. Мокушина, 1893. С. 1–15.
- Evans E., Rawicz W. Entropy-driven tension and bending elasticity in condensed-fluid membranes, *Phys. Rev. Letters.* 2003. Vol. 64. P. 2094–2097.
- Furshpan E.J., Potter D.D. Mechanism of nerve impulse transmission at a crayfish synapse, *Nature.* 1957. Vol. 180. P. 342–343.
- Guillery R.W. Relating the neuron doctrine to the cell theory. Should contemporary knowledge change our view of the neuron doctrine? *Brain Res. Rev.* 2007. Vol. 55. P. 411–421.
- Günter J. Neuronal syncytia in the giant fibres of earthworms, *J. Neurocytol.* 1975. Vol. 4. P. 55–62.
- Hagiwara S., Morita H., Naka K. Transmission through distributed synapses between the giant axons of a sabellid worm, *Comp. Biochem. Physiol.* 1964. Vol. 13. P. 453–460.
- Hoy R.R., Bittner G.D., Kennedy D. Regeneration in crustatian motoneurons evidence for axon fusion, *Science.* 1977. Vol. 156. P. 251–252.
- Jabonero V. Studien über die Synapsen des periferen vegetativen Nervensystems III. Das distale nervosa Synzytium und die plexiforme Synapse auf Distanz, *Z. mikr.-anat. Forsch.* 1956. Bd 62. S. 407–451.
- Kostenko M.A., Sotnikov O.S., Chistyakova I.A., Sergeeva S.S. Methods and methodological approaches to studies of isolated neurons of brain from adult animals (*Lymnaea stagnalis*) in tissue culture, *Neurosci. Behav. Physiol.* 1999. Vol. 29. P. 455–459.
- Krüger L., Otis T.S. Wither withered Golgi? A retrospective evaluation of reticularist and synaptic constructs, *Brain Res. Bull.* 2007. Vol. 72. P. 201–207.
- Loewenstein W.R. Junctional intercellular communication. The cell-to-cell membrane channel, *Physiol. Rev.* 1981. Vol. 61. P. 829–913.
- Marotti J.D., Savitz S.L., Kim W.K. et al. Cerebral amyloid angiitis processing to generalized angiitis and leucoencephalitis, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2007. Vol. 33. P. 474–479.
- Maximov A.A., Bloom W. A Textbook of Histology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1938. 668 p.
- Mazzarello P. Net without nodes and vice versa, the paradoxical Golgi-Cajal story: a reconciliation? *Brain Res. Bull.* 2007. Vol. 71. P. 344–346.
- Nicol J.A.C. Giant axons of *Eudistylia vancouveri* (Kinberg), *Transact. Roy. Soc. Canada, XIII, (III).* 1948. P. 107–124.

41. Nicol J.A.C., Young J.Z. Giant nerve fibre of *Myxicola infundibulum* (Grube), *Nature*. 1946. Vol. 158. P. 167–168.
42. Paramonova N.M., Sotnikov O.S., Cytoplasmic syncytial connections between neuron bodies in the CNS of adult animals, *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010. Vol. 40. P. 73–77.
43. Peters A. Golgi, Cajal, and fine structure of the nervous system, *Brain Res. Rev.* 2007. Vol. 55. P. 256–263.
44. Piccolino M. Cajal and the retina: a 100-year retrospective, *Trends Neurosci.* 1988. Vol. 11. P. 521–525.
45. Ringertz N.R., Savage R.E. Hybrid Cells. Moscow: Mir, 1979. 347 p.
46. Robertis E.D., Bennett E. Electron microscope observations on synaptic vesicles in synapses of the retinal rods and cones, *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1955. Vol. 1. P. 47–58.
47. Santander R.G., Cuadrado G.M., Saez M.R. Exceptions to Cajal's neuron theory: communicating synapses, *Acta Anat.* 1989. Vol. 132. P. 74–76.
48. Sheperd G. M. Foundations of the Neuron Doctrine. New York: Oxford University Press, 1991. 352 p.
49. Sotnikov O.S., Malashko V.V., Rybakova G.I. Fusion of nerve fibers, *Dokl. Biol. Sci.* 2006. Vol. 410. P. 361–363.
50. Sotnikov O.S., Malashko V.V., Rybakova G.I. Syncytial coupling of neurons in tissue culture and early ontogenesis, *Neurosci. Behav. Physiol.* 2008. Vol. 38. P. 223–331.
51. Sotnikov O.S., Paramonova N.M., Archakova L.I. Ultrastructural analysis of interneuronal syncytial perforations, *Cell Biol. Int.* 2010. Vol. 34. P. 361–364.
52. Sotnikov O.S., Rybakova G.I., Solovieva I.A. The question of the fusion of neuron processes, *Neurosci. Behav. Physiol.* 2008. Vol. 38. P. 839–843.
53. Verchratsky A. Neuronismo y reticulismo: neuronal-glia circuits unify the reticular and neuronal theories of brain organization, *Acta Physiol.* 2009. Vol. 195. P. 111–122.
54. Young J.Z. Structure of nerve fibres and synapses in some invertebrates, *Cold Spring Harbor. Symp. Quant. Biol.* 1936. Vol. 4. P. 1–6.
55. Young J.Z. The functioning of the giant nerve fibres of the squid // *J. Exper. Biol.* 1938. Vol. 85. P. 170–185.
56. Young J.Z. Fused neurons and synaptic contacts in the giant nerve fibres of Cephalopods, *Physiol. Transact. Roy. Soc. London.* (Ser. B). 1939. Vol. 229. P. 465–503.

Поступила в редакцию 26.02.2011.

RECOVERING TRANS-NEURONAL SYNCYTIAL TIES IN NERVOUS SYSTEM

O.S. Sotnikov¹, L.E. Frumkina², V.N. Mayorov¹, N.M. Paramonova¹, A.A. Laktionova¹, N.N. Bogolepov¹

¹I.P. Pavlov Institute of Physiology, RAS (6 Makarova Nab. Saint-Petersburg 199034 Russian Federation), ²Research Centre of Neurology, RAMS (80 Volokolamskoye Sh. Moscow 125367 Russian Federation)

Summary – The discussions between neuronists and reticularists have been characterized by complete mutual flat rejection of the opposite theory. The neuron doctrine relies on the discovery of synapses via electronic microscope but this discovery in principle does not deny transneuronal syncytium. Today, there are factors that are inconsistent with the neuron doctrine. These are: presence of highly porous membrane contacts with intracellular pores, inconsistency with cell theory, etc. These data require the neuron doctrine to be supplemented and modernised. The key question, whether there are cytoplasmic syncytial ties between neurons, remains unanswered. These ties between giant cells and fibres in molluscs, crustaceans, polychaetes, and other invertebrates have been proved a long time ago. The paper first summarises data about syncytial ties of vertebrates' neurons in the cortex of cerebrum, hippocampus and autonomous nervous system of vertebrates. As reported, it results from the deficit in glial neuron cover, on gap or tight junctions. The authors describe syncytial pores and wide perforations of conjugated neuronal membranes and their fusion in rats' embryos and indicate a method of targeted experimental fusion of neurons.

Key words: reticular theory, neuron doctrine, syncytium, neuronal fusion.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 2, p. 75–83.

УДК 597.2/.5:591.185.34:591.18

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МОРСКИХ РЫБ: ЭКОЛОГО-ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

М.А. Дорошенко

Дальневосточный государственный технический рыбохозяйственный университет (690950 г. Владивосток, ул. Луговая, 52а)

Ключевые слова: обоняние, хрящевые и костные рыбы, рецепторные клетки, секреторная система.

Приведен обзор результатов морфофункциональных исследований органов обоняния морских и проходных рыб в связи с их экологией и систематическим положением. Суммируются современные представления о жгутиковых и микровиллярных типах обонятельных рецепторов. Обсуждается секреторная система обонятельного эпителия, включающая у некоторых видов специализированные альвеолярные и трубчатые железы типа боуменовых, ее значение в первичных процессах обонятельной рецепции и защитной реакции при воздействии токсикантов. Анализ материалов по эволюции органов обоняния позволил выявить общую тенденцию к редукции суммарной поверхности и складчатости обонятельных розеток хрящевых и костных рыб как пример прогрессивного тренда эволюции – олигомеризации гомологичных органов. Показано также, что уровни гипер-, макро-, медии-, микросматии связаны с экологической спецификой, наблюдающейся у различных видов рыб.

Дорошенко Майя Андреевна – д-р биол. наук, профессор кафедры «Биоэкология» Дальрыбвтуза; e-mail: doroshenko@mail.primorye.ru

Хемокоммуникация, являясь одной из наиболее филогенетически древних форм общения, играет у рыб значительную роль в осуществлении важнейших поведенческих реакций – пищевых, оборонительных, стайных, репродуктивных, ориентировочных и др. Ведущее значение здесь принадлежит обонянию, которое у многих рыб достигает чрезвычайно высокого уровня развития и обеспечивает большой объем биологической информации. Исследования механизмов функционирования обонятельной системы рыб, исключительно разнообразных по таксономическому положению, организации и экологии, имеют более чем вековую историю, основные этапы которой изложены в работах отечественных и зарубежных ученых: Я.А. Винниковой, А.А. Бронштейна, Н.Г. Клеесерпер и др. [1, 2, 11, 21, 23].