

**THE NERVE GROWTH
FACTOR AND ITS ROLE IN
EXPERIMENTAL
HYPERTROPHY AND
DESTRUCTION OF
SYMPATHETIC NERVOUS
SYSTEM**

I. M. RODIONOV

The discovery, history and basic results of studies of the Nerve Growth Factor (NGF) are described. The NGF is the protein that is important for the development and sustenance of the sympathetic neurons and some of the structures of the central nervous system.

В статье изложена история и основные результаты исследований, которые привели к открытию белка, регулирующего развитие и поддержание жизнеспособности клеток симпатической системы и некоторых структур центральной нервной системы – фактора роста нервов (ФРН).

**ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ,
ГИПЕРТРОФИЯ И ДЕСТРУКЦИЯ
СИМПАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

И. М. РОДИОНОВ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

Двигательная активность, связанная с сокращением поперечно-полосатых мышечных волокон, то есть всех скелетных мышц, управляется соматической нервной системой. Нервные клетки (нейроны) соматической системы лежат в передних рогах спинного мозга, их двигательные отростки (аксоны), проводящие нервные импульсы, выходят по передним корешкам спинного мозга и в составе нервных стволов идут иногда на большое расстояние к скелетным мышцам, сокращение которых они вызывают.

Помимо соматической, в организме существует вегетативная нервная система, управляющая деятельностью внутренних органов. Вегетативная нервная система состоит из двух анатомически обособленных систем – симпатической и парасимпатической. Эти системы объединены одной анатомической особенностью: нейроны, от которых идет аксон к управляемому органу, расположены вне центральной нервной системы в симпатических и парасимпатических скоплениях нервных клеток (ганглиях). Симпатические ганглии расположены вдоль позвоночника, по одному в каждом сегменте, а также частично в брюшной полости. Парасимпатические ганглии находятся внутри ткани того органа, который иннервирует парасимпатическая система. Деятельность нервных клеток в ганглиях регулируется так называемыми преганглионарными нейронами, расположенными в центральной нервной системе и связанными с ганглиями нервными проводниками. Обе системы регулируют диаметр зрачка, управляют слюноотделением, влияют на сокращение всех гладких мышц: кровеносных сосудов, кишечника, мочевого пузыря и других, вызывают многие метаболические реакции (расщепление жира на глицерин и жирные кислоты и поступление продуктов расщепления в кровь, расщепление гликогена на молекулы глюкозы).

Влияние симпатической и парасимпатической систем на один и тот же орган часто бывает противоположно направленным (антагонистическим). Так, симпатическая система активизирует, а парасимпатическая тормозит деятельность сердца,

парасимпатическая система усиливает двигательную активность кишечника, а симпатическая обладает обратным влиянием. Однако не следует рассматривать эти системы только как системы-антагонисты, когда одна из систем смещает функцию в одну сторону, а другая — в другую (как сгибатель и разгибатель сустава). Известно немало примеров, когда эти системы действуют однонаправленно. Например, и та, и другая активируют деятельность слюнных и желудочных желез, хотя состав секретиремого сока отличается при действии каждой из этих систем. Симпатическую и парасимпатическую системы нельзя рассматривать как антагонистов еще и потому, что в процессе эволюции они возникают неодновременно. Так, у низших позвоночных — миксин и миног — парасимпатическая система хорошо развита, но нет и зачатков симпатической системы. Симпатическая система полностью развита только у амфибий. Поэтому ясно, что эти системы не могут рассматриваться как антагонисты. Парасимпатическая система — жизненно важный регулятор таких функций, как адаптация диаметра зрачка в зависимости от светового потока, выделения слюны, желудочного сока, моторики желудочно-кишечного тракта. Все эти функции практически перестают осуществляться в отсутствие парасимпатической иннервации. При устранении симпатических влияний ни одна из функций не выпадает полностью. Какие функции выполняет и зачем нужна симпатическая система? Это один из вопросов, на который мы попытаемся ответить в этой статье.

Связи нервных центров с эффекторными органами чрезвычайно сложны. Например, клетки определенных зон двигательной коры посылают свои аксоны к скелетным мышцам строго локально — существуют участки, связанные с мотонейронами руки, ноги или лицевой мускулатуры. Как при развитии организма, в процессе роста, нейрон узнает тот “адрес”, по которому он направляется? Пока нет универсального ответа на этот вопрос. Однако при исследовании действия “фактора роста нервов”, о котором мы будем говорить далее, в этом направлении были получены весьма существенные данные, имеющие общебиологическое значение. Эти данные получены на примере исследования развития функции симпатической системы.

В последние десятилетия с симпатической системой связано несколько важных открытий. Одно из них касается механизма развития и направленности иннервации органов и тканей симпатической системой. Открыты механизмы, с помощью которых можно либо увеличивать число клеток в симпатических ганглиях, либо резко уменьшать их количество вплоть до полного исчезновения. Обнаруженные при этом механизмы имеют общебиологическое значение, что выходит далеко за рамки вопросов, связанных только с симпатической системой. Американской исследовательнице Леви-Монтальчини, открывшей белок, определяющий развитие симпа-

тической нервной системы, присвоена Нобелевская премия.

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ

В 40 — 50-х годах в Америке работал эмбриолог Виктор Хамбургер. Он одним из первых заинтересовался вопросом о том, как связаны между собой развитие органа и иннервирующего его центра. Опыты ставились на куриных эмбрионах. Хамбургер либо удалял закладку задней конечности у эмбриона, либо подсаживал дополнительную рядом с его собственной. Поскольку на ранних этапах развития тканевой несовместимости нет, конечность приживалась. Удаление конечности сопровождалось уменьшением размеров всех частей спинального нервного аппарата, имеющего отношение к иннервации данной конечности, то есть передних и задних рогов спинного мозга, спинальных и симпатических ганглиев. Подсадка дополнительной конечности приводила к обратному явлению — увеличению размеров этих нервных центров. Изменение объема нервной ткани было связано с увеличением количества клеток и их размеров. Решающие эксперименты были поставлены Леви-Монтальчини. В ее опытах вместо дополнительной конечности подсаживались клетки опухоли саркомы. Конечно, такой эмбрион нежизнеспособен, он рано или поздно погибнет, но те явления, которые наблюдаются после трансплантации, представляют первостепенный интерес. На саркому реагируют только два типа клеток — клетки спинальных и симпатических ганглиев. И те, и другие начинают интенсивно делиться, происходит также бурный рост их аксонов. Периферия оказывается насыщенной и чувствительными и, главным образом, симпатическими окончаниями. Пучки симпатических волокон прободают кожу и образуют кисточки в среде, наружной по отношению к эмбриону. Симпатическая иннервация обнаруживается в тканях, где она обычно отсутствует.

Для выяснения механизма влияния саркомы на клетки ганглиев спинальных ганглий, взятый у эмбриона на 7 — 9-й день развития, инкубировали в культуре рядом с кусочком саркомальной ткани. При этом наблюдался интенсивный рост аксонов ганглия уже через 18 часов инкубации (рис. 1). В контрольном ганглии роста аксонов практически не наблюдалось. Стало ясно, что эффект роста обусловлен каким-то веществом, выделяемым клетками опухоли. Одно из предположений состояло в том, что это вещество — нуклеопротеид, и поэтому решили исследовать действие змеиного яда на эффект роста, поскольку змеиный яд содержит фермент, расщепляющий нуклеопротеиды. Результат оказался неожиданным: змеиный яд сам по себе вызывал интенсивный рост аксонов в культуре. Этот эффект свойствен яду многих видов змей. Поскольку ядовитая железа змей является гомологом подчелюстной

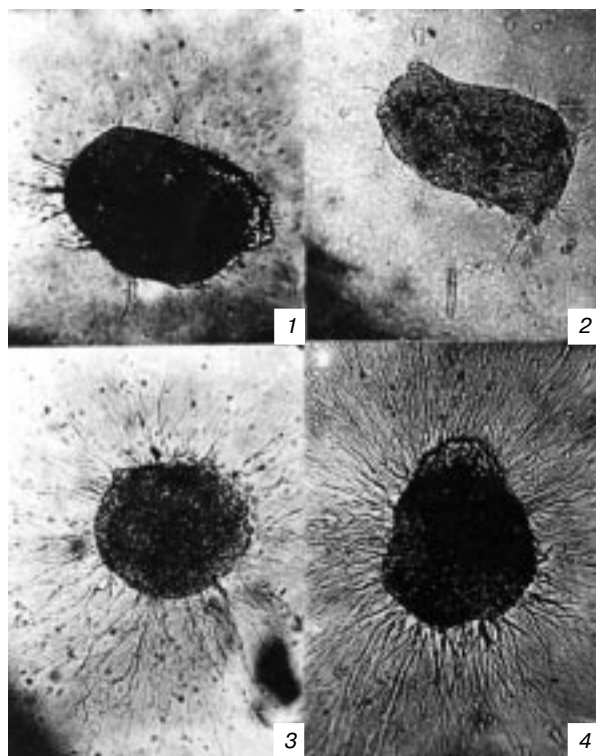


Рис. 1. Влияние фактора роста нервов на рост аксонов клеток симпатического ганглия, инкубируемого в культуре в течение 18 часов.

1 – контроль (без добавления фактора роста нервов); 2 – 4 – в инкубационную среду добавлялся фактор роста нервов в нарастающих концентрациях. Фото из работы Леви-Монтальчини и соавторов, 1954 г.

слюнной железы теплокровных, было исследовано действие гомогената подчелюстной слюнной железы мышей на рост аксонов в культуре. Оказалось, что подчелюстные железы мышей являются еще более богатым источником вещества, вызывающего рост аксонов. Вещество это было названо фактором роста нервов (ФРН). Интересно отметить роль случайности в этих интереснейших открытиях. Случайно был открыт ФРН в змеином яде. Отсюда был сделан вывод о возможном наличии его в подчелюстных слюнных железах мышей, которые являются гомологом ядовитой железы змей. Оказалось, что исследователям необычайно повезло: мышь – единственный известный вид, у которого содержание ФРН в слюнных железах столь высоко. У других видов содержание его в сотни и тысячи раз меньше.

ФРН выделили. Оказалось, что это белок. В слюнной железе мышей он состоит из пяти субъединиц: две – альфа, одна – бета и две – гамма. Ответственна за эффект роста аксонов только бета-субъединица. Функциональное значение альфа- и гамма-субъединиц неясно. ФРН из змеиного яда

содержит только бета-субъединицу, сходную по строению, но не идентичную аналогичной молекуле из слюнной железы. Расшифрована последовательность аминокислот в субъединицах ФРН. Оказалось, что в бета-субъединице 50% аминокислот стоят в тех же положениях, что и в молекуле инсулина, что указывает на генетическое родство этих двух молекул.

Сейчас известно, что слюнные железы – наиболее богатый, но отнюдь не единственный источник ФРН в организме. Исследование синтеза ФРН, его наличие в данной клетке, ведется на уровне отдельных клеток методами генной инженерии. Участок генома, ответственный за синтез ФРН, выделяется из клеток железы и встраивается в геном бактерии *Escherichia coli* (кишечной палочки). Это позволяет не только получать сам ФРН в больших количествах, но и дает материал для выделения фрагмента ДНК, ответственного за синтез этого белка. Фрагмент ДНК метится и вводится в исследуемую клетку. Если клетка синтезирует ФРН, то с рибосомами связаны нити мРНК, ответственной за синтез этого белка. Введенная в клетку меченая ДНК комплементарно присоединяется к мРНК, проходящей через рибосому. Рибосомы связаны с шероховатым эндоплазматическим ретикулулом, поэтому наличие в достаточно большом количестве метки на ретикулуле служит критерием синтеза белка в данной клетке.

ФРН ускоряет рост аксонов, причем этот рост направленный, поскольку аксоны симпатических клеток обладают хемотаксисом, что было продемонстрировано на индивидуальном аксоне в культуре. Направление роста аксона в течение короткого времени удавалось изменить, перемещая пипетку, из которой поступал раствор ФРН. Таким образом, иннервация данной ткани симпатической системой зависит от того, способна ли эта ткань синтезировать и выделять ФРН. ФРН является указателем для роста симпатических аксонов, определяющим наличие или отсутствие симпатической иннервации данной ткани. В свете этих данных становится понятным необычное распределение симпатических волокон после трансплантации саркомы. Поскольку опухоль выделяет ФРН, организм оказывается насыщенным этим белком, исчезают существующие в норме градиенты и определяемая ими направленность роста аксонов.

ФРН выделяется и клетками центральной нервной системы (ЦНС). Наиболее интенсивный его синтез происходит в гиппокампе, хотя клетки и многих других отделов ЦНС способны его синтезировать и выделять. В ЦНС на ФРН реагируют клетки не адренергической природы, а клетки, выделяющие другие медиаторы, в частности ацетилхолин. Впервые это было продемонстрировано, когда в желудочки мозга ввели пипетку, из которой в небольших количествах постоянно поступал раствор ФРН. При этом аксоны клеток симпатических ганглиев

начинали расти не по направлению к периферии, а по направлению к спинному мозгу, а затем в составе боковых столбов спинного мозга начинали расти вверх. Причина роста — градиент концентрации ФРН от головного мозга к спинному, который воспринимается аксонами клеток симпатических ганглиев. То же наблюдается при пересечении всех афферентных путей к одной из структур мозга — гиппокампу, осуществляемом с помощью специальной операции. Причина этого явления состоит в том, что клетки гиппокампа в большом количестве выделяют ФРН. В норме выделяющийся клетками гиппокампа ФРН поглощается аксонами клеток некоторых областей коры и подкорковых структур, образующих синаптические контакты с клетками гиппокампа. Поглощаемый ФРН транспортируется в тело клетки. Перерезка аксонов, подходящих к гиппокампу, ведет к исчезновению “потребителей” ФРН и накоплению его в значительном количестве в области гиппокампа. Позже было обнаружено, что синтез и выделение ФРН, хотя и в меньшем количестве, чем в гиппокампе, осуществляются и многими другими (но не всеми) структурами центральной нервной системы. Таким образом, внутри центральной нервной системы ФРН является также одним из факторов, определяющих топографию связей между разными отделами.

Как регулируется выделение ФРН клетками, способными его синтезировать? Идет ли это выделение постоянно и равномерно или существуют стимулы, способные ускорить или замедлить его выделение? Вопрос недостаточно изучен, и полной картины регуляции выделения этого белка не существует. Однако Леви-Монтальчини и ее соавторы сообщили об одном крайне интересном факте. Существует линия мышей, склонных под влиянием внешних воздействий проявлять бурно выраженную агрессивную реакцию. Оказалось, что во время приступа ярости в крови у таких животных значительно повышается содержание ФРН. Эти результаты ставят много интересных вопросов. Влияет ли и как влияет избыток ФРН на клетки-потребители этого белка? Существуют ли другие факторы, способные влиять на концентрацию ФРН в крови?

В свете этих данных не выглядит чрезмерно смелым предположение, что не только особенности структуры и функции центральной нервной системы определяют поведение, но и поведенческие акты, в свою очередь, способны оказывать существенное влияние на особенности структуры и функции центрального аппарата, реагирующего на нервные воздействия.

ФРН — компонент, необходимый для жизнедеятельности симпатических нервных клеток. Клетки в культуре (то есть выращиваемые вне организма) не могут существовать, если в среду не внесен ФРН. Более того, оказалось, что введение животному (мыши, крысе) антител к ФРН в течение несколь-

ких недель, начиная с рождения, ведет к гибели большей части нервных клеток в симпатических ганглиях.

ИММУНОХИМИЧЕСКАЯ И ХИМИЧЕСКАЯ ДЕСИМПАТИЗАЦИЯ

При введении новорожденному крысенку антител к ФРН, начиная с первого дня рождения, в течение двух недель в симпатических ганглиях гибнет более 90% нервных клеток. Животное оказывается почти полностью лишенным симпатической иннервации. На этом основан метод иммунохимической десимпатизации. Причины гибели клеток неясны. Морфологически в клетке при действии антител зарегистрирован лизис ядерной оболочки и некоторые другие изменения. При отсутствии ФРН (действии антител) наблюдается гибель значительной части клеток не только у новорожденного, но и у взрослого животного. Эти результаты открывают широкие возможности дальнейших исследований. Одним из важнейших результатов, полученных с помощью ФРН, является открытие механизма направленного роста, своего рода “адрес”, в соответствии с которым происходит (или не происходит) иннервация тех или иных тканей симпатической системой.

Постоянная потребность клеток симпатической системы в ФРН свидетельствует еще об одной важной функции этого белка. ФРН — не только фактор морфогенеза, то есть анатомической структуры и связей, раз и навсегда установленного в начальном периоде развития. Источник ФРН и потребитель этого белка — динамическая система, функционирующая в течение всей жизни организма, поскольку недостаток ФРН ведет к морфологическим перестройкам и у взрослого животного.

Антитела к фактору роста — первый из открытых, но не единственный способ избирательного разрушения клеток в симпатических ганглиях. Транцер и Тоенен обнаружили, что избирательное разрушение клеток симпатических ганглиев вызывает 6-оксидофамин, аналог предшественника норадреналина дофамина, с дополнительной ОН-группой у шестого углеродного атома в бензольном кольце. При внутривенном введении взрослым животным 6-оксидофамин накапливается в окончаниях симпатических нервов. Благодаря отличию в структуре от дофамина, фермент, превращающий дофамин в норадреналин, не может “работать” с 6-оксидофамином. Накапливаясь в больших количествах и обладая значительной окислительной способностью, 6-оксидофамин приводит к гибели симпатических окончаний. Тело клетки при этом не повреждается значительно, поскольку синтез норадреналина и его захват из внешней среды у вполне развитого, “взрослого” нейрона происходит только в нервных окончаниях. Через несколько недель разрушенные нервные окончания вырастают вновь и иннервация восстанавливается. При

введении 6-оксидофамина новорожденным животным происходит необратимая десимпатизация — гибель клеточных тел в ганглиях.

Другим веществом, вызывающим необратимую десимпатизацию, то есть гибель клеток симпатической системы, является гуанетидин — вещество, истощающее запасы катехоламинов в клетках, используемое в малых дозах как антигипертензивное средство. При введении животным гуанетидина в течение трех недель со дня рождения можно получить животных, у которых в симпатических ганглиях остается менее 1% нервных клеток, то есть наблюдается практически полная десимпатизация. Механизм действия гуанетидина, причины гибели нервных клеток при действии этого вещества неясны. Известно лишь, что при действии этого вещества наблюдается набухание митохондрий, однако аналогичное явление возникает и при действии других веществ, не ведущих к разрушению клеток.

Иммунохимическую и химическую десимпатизацию можно осуществлять на мелких лабораторных животных (крысах и мышах) и получать десимпатизированных животных в достаточно большом количестве, что открывает большие возможности для исследования функций симпатической системы.

ЗАЧЕМ НУЖНА СИМПАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА?

Избирательное разрушение клеток симпатических ганглиев с помощью антител к ФРН, а также методы десимпатизации 6-оксидофамином и гуанетидином открывают новые возможности исследования роли симпатической системы в организме. Исследование роли симпатической системы началось задолго до создания этих методов. Еще в 1927 году Уолтер Кеннон осуществил хирургическое удаление симпатической системы. Эти эксперименты дали важные результаты для понимания функции симпатической системы как целого. Однако хирургическое удаление симпатической системы — это сложная операция, которая осуществима только на крупных животных (кошки, собаки) и очень трудоемка. Симпатические цепочки расположены вблизи позвоночника, вдоль всего тела. Во время операции доступ к цепочкам осуществляется со спины (это менее травматично). Сначала удаляется одна цепочка, после заживления раны — другая.

Удивительный факт, обнаруженный Кенноном с соавторами и другими авторами, повторившими этот эксперимент, состоял в том, что десимпатизированное животное на первый взгляд не отличалось от контрольного. Оперированные животные ели, пили, у них поддерживали уровень артериального давления и температуру тела близкими к нормальным, и они даже были способны размножаться. Однако уже в первой работе Кеннон, а вслед за ним и другие исследователи, повторившие эту операцию, обнаружили отличия между оперированными и контрольными животными. Десимпатизированные

животные оказались значительно менее выносливыми в стрессовых ситуациях, независимо от того, какой причиной был вызван стресс. Интенсивная физическая нагрузка, голод и жажда, охлаждение или перегрев, минимальные шоковые дозы инсулина — по отношению ко всем этим воздействиям десимпатизированные животные оказались значительно менее выносливыми, чем контрольные. На основании этих данных был сделан вывод, что симпатическая система — это система, расширяющая диапазон выносливости организма при экстремальных воздействиях.

Иммунохимическая и химическая десимпатизация открывает дополнительные возможности для исследований, поскольку экспериментатор не ограничен ни размерами исследуемых объектов, ни их количеством. Один из интересных вопросов — исследование реакции десимпатизированных животных на возбуждение внешними стимулами, которые сами по себе не влияют на параметры внутренней среды организма. Изменение этих параметров возникает лишь как ответ самого организма на внешние воздействия.

В качестве объекта исследования использовали крыс линии КМ, выведенной на Биологическом факультете МГУ Л.В. Крушинским и сотрудниками. Эти животные при действии сильного звука развивают бурную двигательную активность, которая заканчивается эпилептиформным судорожным приступом. При кратковременном действии звука (в течение нескольких минут) лишь в редких случаях наблюдается нарушение движений, вызванное кровоизлиянием в мозг. Десимпатизированные животные оказались очень чувствительными к действию звонка: 80% их гибли уже в первые минуты действия звука. Никаких признаков кровоизлияния в мозг у этих животных обнаружено не было. Причина гибели оказалась совсем иной — свертывание крови в полостях сердца. Причины свертывания и именно такой его локализации неясны. Однако если причиной гибели является свертывание, его легко предотвратить: достаточно ввести животному перед опытом антикоагулянт — вещество, предотвращающее свертывание крови. У таких животных, как и следовало ожидать, образования тромбов не наблюдалось. Однако это не исключило гибели животных при действии звука. Причина гибели была другой — обширное кровоизлияние в легкие. Эти данные дают возможность заключить, что у животных, лишенных симпатической нервной системы, ослаблены регуляторные механизмы, функционирующие не только при непосредственных влияниях на параметры внутренней среды организма (изменение температуры, кровопотеря и др.), но и при стрессовых ситуациях, вызванных, например, такими воздействиями, как громкий звук.

Снижение выносливости к стрессу после разрушения симпатической системы можно наблюдать и

при воздействиях, более близких к естественной ситуации. При объединении мышей в одной клетке у животных также возникает стрессовая ситуация. Это связано с установлением иерархии в группе животных. Примерно через сутки устанавливаются иерархические отношения: выделяется доминант, который занимает наиболее удобное место в клетке. Прочие члены сообщества уступают ему место при кормлении и т.д. Если в клетку подсаживается “чужак”, доминант кидается на него первым. Представлялось интересным посмотреть, как будут устанавливаться иерархические отношения в сообществе десимпатизированных животных. Десимпатизацию проводили с помощью 6-оксидофамина, который вводили за неделю до эксперимента. Как отмечалось выше, 6-оксидофамин разрушает симпатические окончания. При объединении в группу десимпатизированных этим методом мышей уже в первые сутки наблюдалась гибель одной трети животных. Причины гибели в этом случае остались неясными. Такие результаты получены на животных, десимпатизированных 6-оксидофамином во взрослом состоянии, то есть с уже сформировавшимся стереотипом поведения. При десимпатизации с рождения при использовании гуанетидина в качестве действующего вещества результаты получаются иные. Такие животные, будучи объединены в группу, в возрасте 4 – 6 недель отказываются от борьбы за доминирующее положение. Не возникает конфликтов, не выделяется доминант в группе. Происходит перестройка поведения, соответствующая возможностям организма таких животных.

Таким образом, описанные методы десимпатизации дают возможность судить о роли симпатической системы в регуляции функций организма. Исследования Кеннона и соавторов показали, что симпатическая система играет большую роль в регуляции постоянства внутренней среды организма при значительных отклонениях ее от нормы. Исследования с помощью иммунохимической и химической десимпатизации показали, что стрессовые состояния, вызванные афферентными воздействиями, могут привести к смертельному исходу, если регуляторные влияния симпатической нервной системы ограничены или отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие фактора роста нервов и механизмов его действия – одно из фундаментальных открытий последних десятилетий. Это открытие дает начало исследованию одной из сложнейших проблем эмб-

риологии и нейрофизиологии – механизмов установления нервных связей между управляющими центрами и эффекторами в пределах нервной системы и на периферии. Получаемые в результате действия фактора роста нервов, антител к нему, других веществ, подавляющих развитие симпатической системы, уникальные модели открывают широкие возможности как для исследования функций симпатической системы, так и для анализа ряда нарушений регуляции, существенных для клинической практики. Данный обзор не претендует на полноту изложения всей проблемы, связанной с ФРН и различными методами десимпатизации. Количество работ, публикуемых по этим проблемам ежегодно, исчисляется многими сотнями. Исследование действия ФРН и десимпатизации связано с множеством проблем. Так, по отношению к ФРН обнаружено два типа рецепторов, выполняющих разные функции в клетке. Одни необходимы для проведения сигнала в нервную клетку, а другие ускоряют миграцию Шванновских клеток, окутывающих нервное волокно, то есть играют существенную роль при росте аксонов. ФРН участвует в регуляции выделения гормонов гипофиза. ФРН предотвращает токсическое действие антиканцерогенных препаратов на сенсорные нейроны, играет роль в пластичности нервных клеток при перестройке зрительного восприятия. Это лишь немногие примеры развития проблемы, история возникновения и некоторые аспекты развития которой изложены в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эккерт Р., Ренделл Д., Огастин Дж. Физиология животных. М.: Мир, 1991.
2. Албертс Б., Брей Д. Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994. Т. III. С. 358 – 361.
3. Родионов В.М., Родионов И.М., Ярыгин В.Н. Фактор роста нервов // Успехи соврем. биологии. 1973. Т. 76. С. 310.
4. Родионов И.М., Ярыгин В.Н., Мухаммедов А.А. Иммунохимическая и химическая десимпатизация. М.: Наука, 1988.
5. Калюнов В.Н. Биология фактора роста нервной ткани. Минск: Наука и техника, 1986.

* * *

Иван Михайлович Родионов, профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Область научной работы – физиология кровообращения и вегетативной нервной системы. Автор 250 научных работ, опубликованных в отечественных и зарубежных журналах, и одной монографии.