

К столетию нобелевского лауреата Роже Гиймена. Гиймен и его влияние на советских нейроэндокринологов

М.М. КЛАВДИЕВА

Институт истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН, Москва, Россия;
mariamk2007@yandex.ru

Роже Гиймен — лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины 1977 г. за открытие продуцирования пептидных гормонов мозгом, и один из самых известных пионеров нейроэндокринологии, чей столетний юбилей будет отмечаться 11 января 2024 г. Гиймен родился в Дижоне, изучал медицину в Лионском Университете и даже участвовал в движении Сопrotивления в 1944 г. Вдохновленный идеями и личностью Ганса Селье, Гиймен с 1948 г. проводил исследования и в 1953 г. защитил диссертацию на степень доктора философии в его Институте экспериментальной медицины и хирургии в Университете Монреаля. В том же году Гиймен переехал в Хьюстон, где в Медицинском колледже Бэйлора ему удалось получить первый фундаментальный результат, имевший огромное значения для истории нейроэндокринологии — выделение и определение первичной структуры первого гипоталамического нейрoгормона тиролиберина в 1969 г. В 1970 г. Гиймен возглавил новую лабораторию нейроэндокринологии в Институте Солка в Ла-Холье (Сан-Диего) В 1971 г. группа Гиймена определила первичную структуру второго гипоталамического нейрoгормона — люлиберина, а в 1973 г. — соматостатина. Работы Гиймена были известны исследователям во всем мире — в том числе и в СССР — и вдохновляли многих из них. Советские исследователи цитировали работы Гиймена, начиная с 60-х гг. В то время в СССР исследования в области нейроэндокринологии/нейросекреции (в основном морфологические, гистохимические, цитологические, электронно-микроскопические и физиологические) шли практически вровень с мировым уровнем и были известны международному научному сообществу в данной области. Среди советских ученых, цитировавших работы Гиймена, был А.А. Галоян, чьи исследования хотя и относились к сфере нейроэндокринологии, но траектория их развития выделялась среди работ других советских ученых в данной области. Исследования Гиймена, возможно, оказали на Галояна самое большое влияние, и они были лично знакомы друг с другом. Армен Анушаванович Галоян (1929–2012) был выдающимся нейробиологом, пионером нейроэндокринологии и нейроиммуноэндокринологии основателем нейрoхимической научной школы, академиком АН АрмССР / НАН РА с 1986 г. и иностранным членом РАН с 2011 г. Его

основные достижения включают открытие кардиоактивных нейрогормонов гипоталамуса, открытие эндокринного сердца, открытие новых цитокинов мозга, а также концепцию нейроэндокринной кардиологии и иммунологии. Роже Гиймен неоднократно высказывал высокое мнение о новизне и важности открытий и идей Армена Галояна.

Ключевые слова: Роже Гиймен, Roger Guillemin, нейроэндокринология, Армен Галоян, Armen Galouan, нейроиммуноэндокринология, нейрогормоны.

Роже (Роджер) Гиймен (Roger Guillemin, французское произношение [ʁoʒe ɡijmɛ̃]) — лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины 1977 г. за открытие продукции пептидных гормонов мозгом и один из пионеров нейроэндокринологии¹. Его жизнь являет собой яркий исторический срез своего времени и заслуживает достаточно подробного рассмотрения. Одиннадцатого января 2024 г. научный мир будет отмечать столетний юбилей Роже Гиймена. Он родился в Бургундии в городе Дижоне (Франция). Его мать происходила из семьи мелких фермеров, а отец выучился на слесаря-инструментальщика и всю жизнь работал на производстве отделочных инструментов. Тем не менее, отец Р. Гиймена был разносторонней личностью, обладал хорошими голосовыми данными, пел в мужском хоре, писал стихи и судил боксерские поединки.

Роже с детства интересовался наукой — он знал названия нескольких сотен видов дикорастущих растений и грибов, увлекался зоологией (в том числе «резал лягушек»), а также электроникой — был радиолюбителем-коротковолновиком, собирал детекторные приемники и радиопередатчики. Он учился в государственных школах (лицах), где получил хорошее образование по классической программе, включавшей 5 лет изучения французской литературы и латыни, 4 года греческого и 5 лет немецкого языка. По окончании среднего образования Гиймен сдал два бакалаврских экзамена по литературе и математике, что позволяло ему поступить в университет. Перед ним стоял выбор — медицина или техническое образование, и он выбрал медицину. Ему было 18 лет, на дворе стоял 1942 г. Франция проиграла войну Гитлеру еще в мае 1940 г., и с тех пор Дижон был оккупирован немцами. Люди могли узнавать о том, что происходит в мире, только из запрещенных немцами передач Британской радиовещательной корпорации (British Broadcasting Corporation, BBC) на французском языке, и 18 июня Роже слушал по радио знаменитое выступление

¹ Нейроэндокринология (НЭ) — это область знаний, изучающая взаимодействие нервной и эндокринной систем в процессе регуляции функций и процессов, происходящих в организме. С начала развития НЭ ее главным объектом изучения являлась гипоталамо-гипофизарная система и особые нейросекреторные клетки у различных классов животных. Гипоталамус — это небольшая область промежуточного мозга, чьи функции включают регуляцию секреции гормонов гипофиза. Гипофиз — эндокринная железа, лежащая в основании черепа в небольшом костном кармане («турецкое седло»), окруженная твердой оболочкой и отделенная от других структур мозга диафрагмой турецкого седла. Он соединяется с гипоталамусом воронкой (ножка гипофиза), проходящей через отверстие в диафрагме, и состоит из двух долей — аденогипофиза (передняя доля) и нейрогипофиза (задняя доля). В аденогипофизе синтезируются тропные гормоны: гормон роста (соматотропин); тиротропин, аденокортикотропный гормон (АКТГ); гонадотропные гормоны ФСГ (фолликулостимулирующий) и ЛГ (лютеотропный); пролактин; меланоцитостимулирующий гормон (МСГ). Гормоны вазопрессин и окситоцин вырабатываются в гипоталамусе и по аксонам его нервных клеток транспортируются в гипофиз.

Шарля де Голля из Лондона, в котором тот призвал всю «сражающуюся Францию» к сопротивлению. Свободное владение немецким языком с южно-немецким акцентом несколько раз сослужило ему добрую службу, когда его задерживали немецкие патрули. В 1943 г. девятнадцатилетний Роже окончил первый курс Медицинской школы и, как все его ровесники, получил предписание от немецкой комендантуры через 48 часов явиться на вокзал для отправки на немецкий военный завод под Мюнхеном. Гиймен разорвал это предписание и принял решение уйти в подполье. Он отправился на велосипеде в Безансон, расположенный в Юрских горах, где у него были друзья, которые, как он надеялся, принимали участие в движении Сопротивления. По дороге его задерживал и даже арестовывал патруль, но — хотя у него, естественно, не было никакого соответствующего разрешения — ему удалось с помощью своего немецкого языка сочинить достаточно убедительную историю, и его отпускали. В лесах под Безансоном под прикрытием лагеря для сотни детей, привезенных по линии Красного Креста из парижских предместий, часто подвергавшихся бомбежкам, молодой Роже занимался переправкой в Швейцарию тех, кто бежал от немецкой армии, гестапо и вишистской французской милиции, включая сбитых американских летчиков и даже министра вишистского правительства, направлявшегося в Лондон к де Голлю. Гиймен занимался этим вплоть до самого освобождения Франции в 1944 г. Немецкий язык и тут помогал ему выпутываться из серьезных неприятностей с немецкими патрулями. Когда пришли американские танки, произошла перестрелка с немцами, и шрапнелью сильно оцарапало череп Роже (Guillemin, 1998; Guillemin, Lemke, 2013).

В конце 1944 г. Гиймен вернулся в Дижон, чтобы продолжить свое обучение в местной медицинской школе, и, закончив ее, стал практикующим врачом. Как пишет сам Гиймен в своей автобиографии (Guillemin, 1978; 1998), обучение было ориентировано исключительно на медицинскую практику и включало 3 года чередующейся интернатуры. Никаких лабораторий в Дижоне не было, за исключением лаборатории макроскопической анатомии, где он 2 года проработал прозектором (помощником преподавателя). Тем не менее, его увлекла эндокринология, возможно потому, что его любимые преподаватели клинической медицины П. Этьенн-Мартен (P. Etienne-Martin) и Жак Шарпи (Jacques Charpy) интересовались ранними эндокринологическими теориями и теми возможностями, которые эта область знаний могла открыть для лечения больных. Гиймен писал, что ему всегда хотелось работать в лаборатории. Во Франции выпускники медицинских школ могли заниматься медицинской практикой уже по завершении пятилетней учебы, а степень доктора медицины получали только после защиты диссертации, которая обычно была формальной работой. Гиймен, однако, решил, что будет работать над темой, которая ему интересна, и надеялся, что хотя бы часть этой работы будет проводиться в лаборатории (рис. 1).

Итак, Роже Гиймен — молодой врач в маленьком старинном городке Сен-Сен-л'Аббе (Saint-Seine-l'Abbaye). Как он рассказывал в беседе с профессором Греггом Лемке (Guillemin, Lemke, 2013), его работа была наполненной эмоционально, но не интеллектуально, так как в его распоряжении для лечения пациентов было всего три препарата, включая аспирин. Шел 1948 г. После окончания Второй мировой войны медицинские журналы начали понемногу поступать в Европу из США, и Гиймен прочитал о теории реакции стресса Ганса Селье из Монреаля, которая его особенно заинтересовала, а вскоре он узнал, что сам Селье прочтет в госпитале



Рис. 1. Роже Гиймен (из открытого доступа)

Gig.1. Roger Guillemin

Питье в Париже три лекции о стрессе и болезнях адаптации. Договорившись о замене, молодой врач поехал в Париж, чтобы послушать Селье, который читал лекции по-французски, что было важно. Первая же лекция произвела на Гиймена неизгладимое впечатление. Он вспоминал, что Селье, которому тогда было 43 года, обладал колоссальным магнетизмом, и его идеи открыли Гиймену совершенно другой мир. Селье рассказывал о реакции на стресс: независимо от источника стресса, организм реагирует активацией надпочечников, которые начинают продуцировать больше стероидов, структуру и функции которых в то время только недавно начали понимать. Селье утверждал: «что мы до сих пор не понимаем, так это какой механизм запускает реакцию секреции [стероидов] надпочечниками. Мы только знаем, что это должно иметь отношение к гипофизу, но не знаем как» (цит. по Guillemin, Lemke, 2013, с. 5). Помимо прочего, Роже впервые в жизни увидел цветные слайды! После третьей лекции он подошел к Селье и попросился приехать к нему на год в Монреаль для работы над своей диссертацией. После продолжительной беседы Селье согласился и предложил Гиймену приехать через 3 месяца в его недавно созданный (в 1945 г.) Институт экспериментальной медицины и хирургии в Университете Монреаля, и молодому небогатому врачу даже пришлось обратиться за помощью к младшему брату, чтобы купить билет до Монреаля. Селье выделил ему скромное содержание в 120 долларов из собственных средств.

Легко представить, какими чувствами был преисполнен молодой врач, отправляясь в Монреаль. Однако там его ждало разочарование. Хватило пары месяцев работы бок о бок с молодыми исследователями из других стран, чтобы понять, что он сильно переоценил свои возможности и никогда не сможет достичь их уровня теоретических знаний и навыков экспериментальных лабораторных исследований. Он

решил для себя, что этот год работы в лаборатории Селье станет для него уникальным опытом («эскападой»), а потом он вернется в Бургундию и займется медицинской практикой. Будучи великолепным, вдохновляющим лектором, Селье, однако, не тратил время на то, чтобы конкретно что-то показывать аспирантам и другим молодым исследователям. Как пишет Гиймен, Селье предоставлял им необходимые инструменты и благоприятные условия работы, а остальное было за ними, и поэтому для них были очень важны личные контакты, совместные дискуссии и сотрудничество друг с другом. Там Гиймен подружился с аспирантом Клодом Фортье (Claude Fortier), будущим известным канадским физиологом, и позже неоднократно отмечал, что интерес к этой области исследований возник у него в результате профессионального общения и личной дружбы с Фортье.

Селье поручил Гиймену разработать методику, с помощью которой крысы, у которых удалены обе почки, могли бы оставаться живыми в течение длительного времени на перитонеальном диализе, чтобы проверить, будут ли у таких крыс большие дозы минералокортикоида дезоксикортикостерона приводить к поражениям сердечно-сосудистой системы, так как он (Селье) ранее показал, что минералокортикоиды вызывают подобные поражения у крыс с удаленной одной почкой. Это и стало темой диссертации Гиймена на степень доктора медицины, которую он защитил в 1949 г. на медицинском факультете университета в Лионе. Тогда же Гиймен решил вернуться в Монреаль к Селье, который полностью одобрил его решение. Он провел в лаборатории Селье еще 4 года.

Несколько раз в год Ганс Селье приглашал видных ученых читать лекции. В 1949 г. в институт приехал Джеффри Харрис (Госпиталь Модсли, Лондон), чьи работы чрезвычайно заинтересовали Гиймена. Харрис провел серию экспериментов преимущественно на хорьках и кроликах и установил, что с помощью имплантации электродов в различные отделы мозга можно изучать функции эндокринных желез, в частности гипофиза (Guillemin, Lemke, 2013, с. 6). Он опубликовал несколько статей, в которых показал, что воздействие высокочастотным током на гипоталамус стимулирует секрецию того или иного из известных гормонов гипофиза, а при повреждении гипоталамуса секреция данного гормона прекращается. Для Гиймена это явилось совершенно новой главой в физиологии, однако в то время никто не понимал, как именно сигнал от гипоталамуса активирует секрецию гормонов передней доли гипофиза (аденогипофиза, АГ), поскольку нервные волокна из гипоталамуса туда не идут. В то же время из работ Винсента дю Виньо в Нью-Йорке было известно, что задняя доля гипофиза (нейрогипофиз, НГ) секретирует пептиды окситоцин и вазопрессин, присутствующие и в гипоталамусе, и в нервных волокнах, идущих из него в НГ. Однако эти нервные волокна не доходили до АГ, который секретировал гормон, активирующий реакцию надпочечников на стресс. По словам Гиймена, Селье во время своих ежедневных обходов лаборатории и на еженедельных семинарах настаивал на необходимости выяснения химической природы «первого медиатора», побуждающего аденогипофиз секретировать АКТГ².

Кроме того, было известно — и Харрис также сыграл важнейшую роль в развитии этого знания, — что «очень странные, очень необычные» капиллярные сосуды со-

² Пептидный гормон АКТГ был выделен С.Н. Ли и G. Sayers в Беркли в 1943 г. Ли приехал в лабораторию Селье, и Гиймен даже помогал ему выделять АКТГ из экстрактов гипофиза.

единают основание гипоталамуса с АГ (Guillemin, Lemke, 2013, с. 7), проходя через гипофизарную воронку (ножку), но не достигая НГ. При этом оставался открытым вопрос о направлении кровотока в этих капиллярах, т. е. из гипофиза в мозг или из мозга в гипофиз. Харрис с Дорой Якобсон провели серию экспериментов с перерезкой ножки гипофиза и помещением специальной пластинки в место разреза для предотвращения срастания двух частей ножки и регенерации капилляров и доказали, что в этом случае АГ перестает секретировать гормоны, но секреция восстанавливается, если убрать пластинку. Было очевидно, что гипоталамус выделяет некие вещества, которые, по всей видимости, по этим портальным сосудам достигают АГ и стимулируют его активность. Идеи Харриса произвели на Гиймена глубокое впечатление. Работая с Селье, который был убежден, что первый медиатор происходит из гипоталамуса, но не имел никакого представления о том, что это может быть, он задался целью установить природу этого медиатора.

Гиймену стало известно о том, что идеи Харриса также заинтересовали Клода Фортье, занимавшегося исследованием механизмов физиологического контроля секреции АКТГ, которая, как установил Селье, является одной из первичных звеньев реакции организма на стресс. Фортье удалял АГ у крыс и имплантировал его в переднюю камеру глазного яблока, а затем смотрел, что будет происходить с секрецией гормонов надпочечников. Гипофиз в глазу прекрасно рос, но АКТГ не секретировал. Так возникли все предпосылки, и была подготовлена почва для погони за «первым медиатором» и прихода Роже Гиймена в нейроэндокринологию. Его первой нейроэндокринологической работой стала небольшая публикация с Клодом Фортье, в которой они показали, что гистамин не является тем самым первым медиатором в гипоталамо-гипофизарной реакции на стресс (Guillemin, Fortier, 1953), а впоследствии установили, что им не был ни один из классических нейротрансмиттеров.

При всем своем уважении и огромной благодарности к Селье Гиймен понимал, что он — исследователь совсем другого типа и должен следовать своим путем (Guillemin, 1998); кроме того, в лаборатории Селье не было необходимых приборов и инструментов для поиска и выделения неизвестного вещества, поэтому Гиймен решил сменить место работы после защиты в 1953 г. диссертации на степень доктора философии.

К тому времени у него уже появилась семья. В 1952 г. Гиймен женился на Люсьен Бийяр. Так случилось, что незадолго до этого трое молодых исследователей из лаборатории Селье почти одновременно заболели острым туберкулезом. Один из них умер, второму удалили часть легкого, а у Гиймена был диагностирован туберкулезный менингит. К счастью, к тому времени Зельманом Ваксманом и Альбертом Шатцем уже был открыт стрептомицин и дигидрострептомицин (ДГСМ) и показана его эффективность в лечении туберкулеза (хотя в 1952 г. Нобелевскую премию по медицине за это открытие получил один Ваксман). Гиймен в течение месяца ежедневно получал субарахноидальные инъекции ДГСМ (а также большие дозы кортизона, открытого еще позже), выжил и женился на ухаживавшей за ним медсестре Люсьен Бийяр в 1952 г., а в октябре того же года у них родился первый ребенок — дочь Шанталь (всего у них было шестеро детей) (Guillemin, 1998). История Люсьен Бийяр также заслуживает отдельного упоминания. Она родилась в Париже в 1921 г., в трехлетнем возрасте потеряла мать от туберкулеза и затем Люсьен и ее старшая сестра воспитывались бабушкой по матери (отец жил во Французской Канаде). Когда

Люсьен было 16 лет, ее сестра умерла от туберкулезного менингита. Через два года началась война, Люсьен во время войны работала секретарем в Лионе и прятала евреев в своей квартире. В 27 лет она переехала в Канаду, чтобы быть ближе к отцу, выучила английский и выучилась на медицинскую сестру в Монреале (Frausto, 2021; Lucienne Guillemin Obituary, 2021). В этой истории туберкулез сыграл роковую роль (и также можно сделать вывод о его распространенности в то время). Они прожили с Гийменом 69 лет. Люсьен Гиймен умерла в 2021 г. почти через месяц после своего столетнего юбилея.

Хотя в 1953 г. Гиймену, которому тогда было 29 лет, предложили работу на кафедре физиологии в Йельском университете, он принял предложение занять пост Assistant Professor (доцента) на кафедре физиологии менее престижного, т.е. не принадлежащего к Лиге плюща, Медицинского колледжа Бэйлора в Хьюстоне (Техас). Гиймен писал, что он полетел в Хьюстон, где встретился с заведующим кафедры Хеббелом Хоффом (Hebbel E. Hoff) и кардиохирургом Майклом ДеБэйки, который тогда пришел заведовать кафедрой хирургии в Бэйлоре. В Бэйлоре были «простор, деньги, невероятно открытое будущее, а также азалии и виргинские дубы. Каким-то образом я почувствовал, что все это значит больше, чем Лига плюща. Я никогда не пожалел о своем решении» (Guillemin, 1998, с. 103). В сентябре 1953 г. Гиймен начал преподавать эндокринологию в Бэйлоре, а на грант в 50 000 долларов от John & Mary R. Markle Foundation, который он получил ранее, немедленно приступил к реализации своего исследовательского проекта. Он проработал в Бэйлоре до 1970 г. и своего первого триумфального успеха в выделении гипоталамических рилизинг-факторов добился именно там.

Гиймен писал, что Хофф оказался таким руководителем, о котором можно было только мечтать. Он создал на кафедре благоприятную атмосферу и предоставлял Гиймену все возможности для исследовательской работы, не перегружая его преподаванием. Хофф увлек Гиймена своим интересом к истории физиологии и медицины, и они опубликовали несколько работ о ранних экспериментах по переливанию крови, о неопубликованных рукописях Клода Бернара и пр. (Hoff, Geddes, Guillemin, 1957; Hoff, Guillemin, Geddes, 1958; Hoff, Guillemin 1963; Hoff, Guillemin, Sakiz, 1964, 1965), а также перевели на английский язык язык «Лекции о жизненных явлениях, общих для животных и растений» Клода Бернара, причем соавтором перевода стала Люсьен Гиймен (Bernard, 1974). Хофф, как писал Гиймен, революционизировал преподавание современной физиологии: например, еще в начале 50-х гг. ввел простые электронные приборы (физиограф) для регистрации физиологических сигналов организма вместо кимографа Людвиг с барабаном, обернутым закопченной бумагой³. Гиймен в своей автобиографии высказывал огромную благодарность Хоффу.

Выбор правильных физиологических методов исследования и качественной и количественной оценки биологической активности играл огромную, может быть решающую, роль. Однажды Гиймен посетил лабораторию тканевых культур Чарльза Померата (Charles Romerat), познакомившего его со студентом Барри Розенбергом (Barry Rosenberg), который занимался культурами клеток АГ. Клетки росли, но гормоны не секретировали. Гиймен предположил, что все дело в отсутствии гипота-

³ Для сравнения: на кафедре физиологии животных МГУ студенты использовали кимограф еще в 70-х гг.

ламуса и вещества, которые он выделяет. Померат не впечатлился, но по просьбе Гиймена направил к нему Розенберга, который показал Гиймену способ получения культуры ткани на покровном стекле, разработанный еще А. Каррелем (A. Carrel). Для определения АКТГ Гиймен использовал пробу Сэйерса — снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках под действием АКТГ. Гиймен писал, что вечером того дня, когда он впервые увидел эффект добавления ткани гипоталамуса в культуру клеток гипофиза *in vitro* и наблюдал падение уровня аскорбиновой кислоты у всех экспериментальных животных, доказавшее появление АКТГ в культуре, он сказал жене: «Сегодня я сделал наблюдение такого значения, что тебе никогда не придется беспокоиться по поводу нашего будущего в академической медицине» (Guillemin, 1998, с. 5). Статья за авторством Гиймена и Розенберга была опубликована в 1955 г. (Guillemin, Rosenberg, 1955). Начало было положено⁴.

Гиймен был убежден в том, что для понимания механизмов функционирования гипоталамо-гипофизарной системы необходимо установить природу гипоталамических факторов, и полагал, что эти гипотетические факторы скорее всего являются небольшими пептидами, такими как вазопрессин и окситоцин, за выделение и установление первичной структуры которых В. дю Виньо получил Нобелевскую премию в 1957 г. В то же время Гиймен пришел к выводу, что для выделения этих веществ ему необходимо работать в сотрудничестве с биохимиком. Как-то после семинара в Бэйлоре, на котором Гиймен рассказывал об этих исследованиях, к нему подошел Уолтер Хирн (Walter Hearn) с кафедры биохимии и предложил вместе выделять гипофизиотропные факторы гипоталамуса. С 1954 г. Гиймен с Хирном работали вместе в течение двух лет над выделением и очисткой КРФ (corticotropin-releasing factor — так назвали неизвестный фактор, стимулирующий секрецию АКТГ в гипофизе) (Guillemin, Hearn, 1955). Сначала Хирн был уверен, что это будет относительно просто сделать и что для этого понадобится всего лишь несколько десятков гипоталамусов, однако очень скоро стало ясно, что этого катастрофически мало, и что самая большая проблема — это сбор исходного материала в количествах, достаточных для выделения. Необходимо было собрать сотни тысяч свежих неповрежденных гипоталамусов, что само по себе было тяжелейшей задачей и требовало значительного времени, больших денег и серьезной организации работы. В конечном итоге, на бойнях удалось собрать несколько миллионов фрагментов овечьих гипоталамусов, каждый из которых представлял собой трехсантиметровый кубик с торчащей из него ножкой гипофиза. Гиймену часто задавали вопрос, почему он выбрал именно овец. Дело в том, что он сравнил строение черепа у различных животных, и оказалось, что именно у овец анатомия турецкого седла позволяет удалять мозг, не повреждая гипоталамус. Второй важнейшей проблемой был выбор или разработка наиболее специфичного и быстрого метода определения биологической активности (bioassay) для использования при очистке экстрактов. Некоторые из таких методов приводили к результату только через месяц, а если результат можно было получить за два дня, это считалось очень хорошо. Это, конечно, сильно замедляло процесс очистки. При очистке КРФ применяли вышеупомянутый (и непрямой) метод Сэйерса, в котором использовались гипофизэктомированные кры-

⁴ Практически одновременно с этой статьей была опубликована работа М. Саффрана и Э. Шелли.

сы. Например, чтобы получить одну точку на графике, нужно было 100 таких крыс (Guillemin, 1988, с. 10).

На самом деле, хотя идеи Селье и вдохновили очень многих нейроэндокринологов, выбор именно КРФ, а не другого гипоталамического рилизинг-фактора, регулирующего секрецию другого гормона аденогипофиза, сыграл с исследователями злую шутку, так как именно КРФ оказался самым неподдающимся и был выделен и охарактеризован бывшим постдокторантом и коллегой Гиймена только в 1981 г. (Bale, Chen, 2012; Vale, Spiess, Rivier, Rivier, 1981). Если бы не затянувшаяся безрезультатная погоня за КРФ, нейроэндокринология двигалась бы вперед быстрее.

Ну а в тот период фракции с активностью КРФ выделяли из экстрактов гипоталамуса и нейрогипофиза. Разные исследователи получали противоречивые результаты, сформировались две школы. Последователи «вазопрессиновой школы» с С.М. МакКэнном (McCann, 1978) во главе считали, что «первичным медиатором» Селье является вазопрессин. Другая школа — «школа КРФ» — полагала, что это не может быть вазопрессин, так как для достижения эффекта требовались слишком высокие дозы этого гормона, и что КРФ — это что-то другое. Хирн и Гиймен с помощью бумажной хроматографии отделили от вазопрессина некую гипоталамическую «фракцию D», вызывавшую секрецию АКТГ. В конце концов, в 1959 г. МакКэнн и Гиймен согласились на том, что вазопрессин — не единственное вещество, способное стимулировать секрецию АКТГ.

В 1956 г. после отъезда Хирна Гиймен получил предложение от биохимика Эндрю Шелли (также будущего Нобелевского лауреата 1977 г.) объединиться и бросить все силы на выделение КРФ, и с 1957 г. они работали вместе вплоть до 1962 г. Как пишет Гиймен: «казалось, что выделение КРФ — это вопрос нескольких месяцев — и так каждые 6 месяцев в течение последующих 4 лет». Для работы по выделению и очистке КРФ нужно было оборудование, в частности огромные хроматографические колонки, для установки которых пришлось пробить потолок. История их сотрудничества, а затем соперничества, полная тяжелейшей, изматывающей работы на износ, слишком длинная, чтобы излагать ее в этой статье (Klavdieva, 1995, 1996; Wade, 1981), поэтому расскажем о ней вкратце и только в части, касающейся Гиймена.

В 1960 г. Гиймен с семьей (жена, пять дочерей и сын в возрасте от 8 лет до 1 месяца) переехал во Францию, где получил должность замдиректора (associate director) Лаборатории экспериментальной эндокринологии в Коллеж де Франс (Париж). По настоянию Хоффа Гиймен сохранил за собой лабораторию в Бэйлоре, где Шелли продолжал активно заниматься очисткой КРФ (работа финансировалась из средств, предоставленных Национальными институтами здоровья, и частных средств Хьюстонского фонда (Houston Foundation), в то время как Гиймен постоянно ездил из Парижа в Хьюстон (куда семья вернулась через три года из-за разногласий с руководством в Париже).

В 1959 г. был открыт Сефадекс (Sephadex) — новый гель на основе декстрана для гель-фильтрации, открывавший новые возможности для очистки веществ, и в 1961 г. Гиймен отправил Шелли на стажировку в Стокгольм в лабораторию Виктора Мутта⁵ в Каролинском институте (Jörnvall, 2008). Шелли также посетил

⁵ Виктор Мутт (1923–1988) — шведский ученый эстонского происхождения, в 1959 г. выделил гормон секретин из кишечника, а впоследствии — большое число биоактивных пептидов из кишечника, многие из которых также присутствуют в мозге и в коже. Его стратегия

Институт биохимии в Упсале, где изучал технику фракционирования на Сефадексе у Дж. Пората (Porath, Schally, 1962). Из Швеции Шелли привез в Хьюстон целый фунт Сефадекса, половину которого Гиймен взял с собой во Францию. В то время как Шелли пытался выделить КРФ в Бэйлоре, Гиймен в своей парижской лаборатории решил переключить внимание на ТРФ — рилизинг-фактор тиротропина (в Париже он работал с химиком Marian Jutisz). Гиймен разработал методику определения биологической активности ТРФ с использованием радиоизотопа йода, позволявшую получить результат уже через 4 часа, что было огромным преимуществом. По мнению Гиймена, самым важным результатом трехлетней работы его лаборатории в Париже было первое неоспоримое доказательство присутствия ТРФ в гипоталамических экстрактах, его очистка и первое исследование его механизма действия (Guillemin et al., 1962, 1963) (рис. 2).



Рис.2. Роже Гиймен (Images from the History of Medicine, фото в открытом доступе)

Fig.2. Roger Guillemin (Images from the History of Medicine)

В Париже Гиймен закупил полмиллиона овечьих гипоталамусов, которые привез с собой в лиофилизированном виде, возвращаясь обратно в Хьюстон. К моменту возвращения Гиймена Шелли покинул Бэйлор, чтобы организовать собственную лабораторию в Госпитале Администрации ветеранов в Новом Орлеане и выделять КРФ и другие гипоталамические факторы из свиных гипоталамусов.

В начале 60-х гг. затянувшаяся история с КРФ привела к чрезвычайно скептическому отношению со стороны нейроэндокринологического сообщества. В 1960 г. группа Гиймена сообщила о выделении α - и β -КРФ (Schally, Andersen, Lipscomb, Long, Guillemin, 1960), а на следующий год стало уже три КРФ (Schally, Lipscomb, Guillemin, 1962). КРФ даже сравнивали с чудовищем из Лох-Несса и снежным человеком (в это время другие группы исследователей занимались поисками других гипоталамических рилизинг-факторов). На Гиймена также давила финансирующая организация NIH, которая за свои деньги хотела видеть реальные результаты.

исследований заключалась прежде всего в очистке тканей в промышленных масштабах для выделения биоактивных соединений, присутствовавших в тканях в очень малых количествах.

Еще в Париже группа Гиймена подтвердила наличие биоактивности ЛРФ (рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона) в экстрактах гипоталамуса и приступила к выделению ТРФ и ЛРФ, уже в 1962 г. подтвердив активность *in vivo* и *in vitro* ТРФ, очищенного гель-фильтрацией на Сефадексе G-25 (Guillemin, Yamazaki, Jutisz, Sakiz, 62), и показав, что ЛРФ и ТРФ являются пептидами. Стало ясно, что пришло время опять собирать гипоталамусы в огромных количествах. С 1964 по 1967 г. в Хьюстоне было собрано более 5 миллионов, или 50 тонн, гипоталамусов, причем каждый фрагмент ткани проверялся в лаборатории на предмет того, действительно ли это гипоталамус, затем ткань замораживали, лиофилизировали и экстрагировали. В 1965 г. из-за проблем с тест-системой Гиймен решил отложить выделение ЛРФ до лучших времен, когда появится тест с большей чувствительностью и специфичностью, и сосредоточил внимание на ТРФ (Guillemin, 1998).

Очистка и определение химической структуры ТРФ заняли 7 лет и увенчались успехом в 1969 г., когда лаборатории Гиймена и Шелли практически одновременно установили структуру овечьего и свиного ТРФ, соответственно (они оказались идентичными). Это была первая победа! Работа лаборатории Гиймена в Хьюстоне почти полностью финансировалась NIH, и, по подсчетам Гиймена, исходя из средств, затраченных на получение 1 мг очищенного нативного овечьего ТРФ, стоимость 1 кг такого ТРФ в 2,5 раза превышала стоимость 1 кг лунного грунта, доставленного миссией Apollo XI (Guillemin, 1978, с. 98). Огромную роль в дальнейшей работе сыграло использование метода радиоиммуноанализа (Соломон Берсон и Розалин Ялоу), за разработку которого Ялоу разделила Нобелевскую премию 1977 г. с Гийменом и Шелли.

После завершения работы над ТРФ Гиймен получил несколько предложений принять заведование кафедрой физиологии в различных университетах, однако он выбрал предложение Джонаса Солка, основателя некоммерческого научно-исследовательского Института биологических исследований в Ла-Холье (Сан-Диего, Калифорния). В июне 1970 г. вся группа Гиймена перебазировалась в Институт Солка, где заняла только что созданную Лабораторию нейроэндокринологии, которую Гиймен оснастил как высокоэффективную многоцелевую лабораторию, одна половина которой была физиологической, а другая — химической (Latour, Woolgar, 1986). Еще в последний год работы над ТРФ Гиймен вновь обратился к выделению овечьего ЛРФ из уже имевшихся фракций гипоталамических экстрактов, однако здесь его группу на два месяца опередила группа Шелли, установившая первичную структуру свиного ЛРФ (она тоже оказалась идентичной структуре овечьего ЛРФ) в 1971 г. Это открытие было особенно важным, так как открывало широчайшие перспективы для медицины и ветеринарии.

Затем группа Гиймена сосредоточила внимание на выделении рилизинг-фактора соматотропного гормона (соматотропина или гормона роста), разработав для этого новый высокочувствительный и высокоспецифичный метод РИА для соматотропина крысы, однако обнаружила, что вместо стимуляции секреции соматотропина экстракты вызывали ее подавление (такой эффект наблюдал Л. Крулих из Праги в лаборатории МакКэнна еще в 1967–1968 гг. (Krulich, Dhariwal, McCann, 1968)). Эти результаты никто серьезно не воспринял — ни МакКэнн, ни Шелли, ни вначале сам Гиймен. Тем не менее, группа Гиймена вскоре выделила пептид, полностью обладавший ингибирующей активностью экстракта, и определила его первичную структуру уже в 1973 г. (пептид назвали соматостатином) (Brazeau, Vale, Burgus,

Ling, Butcher, Rivier, Guillemin, 1973). Так была установлена первичная структура первых трех гипоталамических факторов (или гормонов, как они еще именуется). С открытием соматостатина связано еще одно бурно развивавшееся направление исследований — идентификация в периферических тканях пептидов, изначально обнаруженных в мозге, и наоборот (клетки, секретирующие соматостатин, были независимо обнаружены в островках Лангерганса поджелудочной железы двумя группами исследователей во Франции и в Швеции (Dubois, Barry, Léonardelli, 1974; Hökfelt, Efendic, Johansson, Luft, Arimura, 1974)). Следует отметить, что СРФ человека был выделен группой Гиймена только в 1982 г. и совершенно неожиданным образом. Осенью 1980 г. на ежегодном заседании Французского эндокринологического общества в Париже Гиймен читал пленарную лекцию о регуляции роста и в ней упомянул редкие случаи акромегалии, при которой отсутствовала аденома гипофиза, но могла иметь место опухоль периферических тканей, которая служила бы источником гормона роста или вещества, вызывающие его секрецию. Гиймен обратился к аудитории с просьбой сообщить ему, если кто-то столкнется в своей практике с подобным случаем акромегалии, поскольку такая опухоль может быть источником СРФ, и уже через несколько месяцев он получил письмо из Лиона о таком пациенте. Гиймен отправил в Лион свою сотрудницу, которая организовала сбор опухолевой ткани в операционной и через два дня привезла ее в Ла Холью. Некоторые участки этой опухоли оказались богатыми соматостатином, а другие показали очень высокую активность в стимуляции секреции гормона роста. Это вещество оказалось полипептидом, состоящим из 44 аминокислотных остатков (Guillemin, Brazeau, Bohlen, Esch, Ling, Wehrenberg, 1982). Вскоре полипептид с такой же структурой был выделен из мозга человека.

Весной 1975 г. Роже Гиймен познакомился с результатами работы Джона Хьюза из Абердинского Университета по выделению из мозга низкомолекулярного пептида, обладавшего морфиноподобной активностью (Hughes, 1975) — эндогенного лиганда опиатных рецепторов — и с другими работами в этой новой области. Уже в декабре 1975 г. Хьюз с соавторами опубликовали первичную структуру энкефалина, как назвали этот пептид, состоящего из смеси двух пентапептидов, отличающихся С-концевой аминокислотой (Hughes, Smith, Kosterlitz, Fothergill, Morgan, 1975) — met- и leu-энкефалина. Гиймен заинтересовался этими исследованиями, особенно в связи с тем, что морфин стимулирует секрецию гормона роста, и уже осенью 1976 г. его группа выделила из экстрактов свиных гипоталамусов и охарактеризовала α - и γ -эндорфин, обладавшие опиатной активностью (Ling, Burgus, Guillemin, 1976). В том же году Ли и Чанг выделили из гипофиза верблюда β -эндорфин, пептид, состоящий из 31 аминокислоты и представляющий собой С-концевой фрагмент гипофизарного гормона липотропина (Li, Chung, 1976).

За свои достижения в 2015 г. Роже (или Роджер, как его называют в англоязычном мире) Гиймен был удостоен звания командора ордена Почетного легиона — высшей национальной награды Франции, а в 2021 г. Университет Бургундии в Дижоне, где когда-то молодой Роже Гиймен учился в Медицинской школе, дал его имя Университетской библиотеке (Bibliothèque Universitaire Roger Guillemin). Работы Гиймена были широко известны во всем мире, особенно после установления его группой первичной структуры ТРФ. Известны они были и советским ученым, чьи исследования относились к области нейроэндокринологии и нейросекреции (рис. 3).



Рис. 3. Прием в мэрии Дижона в честь профессора Гиймена, только что получившего Нобелевскую премию, 17 декабря 1977 г. (Фотоархив LBP)
Справа от Гиймена — мэр Дижона Робер Пужад (Robert Poujade)

Fig. 3. Reception at the town hall of Dijon in honor of Professor Roger Guillemin, who has just received the Nobel Prize in Medicine. Robert Poujade, Mayor of Dijon, is to the right of Guillemin (Photo archive LBP)

Первые наблюдения морфологического и функционального сходства элементов нервной и железистой ткани были сделаны еще в 1914 г. Дж.Ф. Гаскеллом (J.F. Gaskell) — у пиявок, и Ульриком Далгреном (U. Dahlgren) — у электрического ската, а в 1919–1922 гг. К.К. Спейдел (C.C. Speidel) показал, что эти клетки у скатов действительно являются секреторными, в то время как С. Копец (S. Корец) в физиологических экспериментах с перевязок гусениц шелкопрядов установил, что их мозг производит гормон окукливания.

В те годы эти работы внимания не привлекли, и открытие нейросекреторных систем фактически началось с работы Эрнста Шэррера, который обнаружил в вакуолизированных клетках преоптического ядра промежуточного мозга голяна коллоидные включения в цитоплазме и сделал вывод о железистой функции этих нервных клеток (статья была опубликована в 1928 г.). Выводы Шэррера были подвергнуты критике, и он поставил своей целью изучить феномен нейросекреции у представителей разных видов животных и доказать его существование. Сам Шэррер начал исследовать нейросекреторные клетки у позвоночных, а его жена Берта Шэррер — у беспозвоночных. Несмотря на скептическое отношение значительной части научного сообщества, к началу 50-х гг. XX в. сложились представления о нейросекреции в основном благодаря работам Э. и Б. Шэррер, В. Баргманна, Б. Ханстрома, Ф. Ноулса, М. Габа и многих других. Данные были настолько многообразны и убедительны, что в 1953 г. по инициативе Баргманна и супругов Шэррер был созван первый международный симпозиум по нейросекреции, прошедший на Зоологической станции в Неаполе. II, III и IV симпозиумы по нейросекреции состоялись в Лунде в 1957 г., в Бристоле в 1961 г., и в Страсбурге в 1966 г., соответственно (Klavdieva, 1995, 1996).

Развитие исследований нейросекреции в СССР шло практически вровень с мировым уровнем. В 50-е гг. сформировалось несколько нейросекреторных школ

видных советских ученых: школа Бориса Владимировича Алешина (1901–1992) в Харькове; школа Анатолия Анатольевича Войткевича (1908–1971) в Обнинске (до этого в Воронеже); школа Бориса Григорьевича Новикова (1909–1986) в Киеве; школа Михаила Семеновича Мицкевича (1903–1995) в Москве; школа сравнительной и эволюционной нейроэндокринологии Андрея Львовича Поленова (1925–1996), ученика выдающегося советского биолога Николая Львовича Гербильского (1900–1967), в Ленинграде. В декабре 1961 г. в Ленинграде состоялся Всесоюзный симпозиум по проблемам нейросекреции. Многие из работ советских исследователей в данной области были хорошо известны международному научному сообществу. Приведем лишь несколько примеров: А.А. Войткевич опубликовал статьи о нейросекреции у амфибий в журнале “General and Comparative Endocrinology” (Voitkevich, 1963a, 1963b), А.Л. Поленов с соавторами опубликовал в журнале “Nature” две статьи в 1965 и 1966 гг. (Polenov, Belenky, 1965; Polenov, Senchik, 1966). В международном сборнике по важным проблемам нейроэндокринологии, изданном Монреальским университетом в 1964 г., был представлен доклад Б.В. Алешина (Aleshin, 1964). Одна из основоположников представлений о нейросекреции Берта Шэррер в своей статье 1967 г. (Scharrer, 1967) цитировала статью Поленова 1965 г., а в статье У. Турмонда 1967 г. (Thurmond, 1967) цитируется публикация Войткевича и Г.А. Овчинниковой 1963 г. Из зарубежных периодических изданий советские нейроэндокринологи печатались в таких журналах, как “Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie”, “Cell and Tissue Research”, “General and Comparative Endocrinology”, “Zeitschrift für Mikroskopisch-Anatomische Forschung”, “Acta endocrinologica”, “Nature” и др., из отечественных — в следующих журналах: «Bulletin of Experimental Biology and Medicine / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», «Доклады Академии наук СССР», «Фармакология и экспериментальная терапия», «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии», «Цитология», «Проблемы эндокринологии и гормонотерапии», «Журнал общей биологии», «Журнал неврологии и психиатрии», «Кардиология», «Вопросы медицинской химии» и других. VII Международный симпозиум по нейросекреции прошел в 1976 г. уже в Ленинграде.

Как уже упоминалось, отечественные нейроэндокринологи были знакомы с работами Гиймена. Анализ «Индекса цитирования» (Science Citation Index, SCI), выпускавшегося Институтом научной информации США с 1964 г. — даже при том, что SCI охватывал далеко не все советские периодические и другие научные издания, что не все и не всегда международные научные издания были доступны для советских ученых и что анализировалось цитирование только тех публикаций, в которых Гиймен был первым автором, — показывает, что публикации Гиймена за 1953–1985 гг. цитировались советскими нейроэндокринологами в период с 1955 по 1990 г. В 60-е гг. в СССР были напечатаны несколько сборников и монографий по проблемам нейросекреции/нейроэндокринологии, и в этих книгах также присутствуют ссылки на статьи Гиймена. Так, в сборнике материалов Всесоюзного симпозиума по проблемам нейросекреции, прошедшего в Ленинграде в 1961 г., ссылки на публикации Гиймена присутствуют в статьях А.А. Войткевича «Гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система и экспериментальные пути ее исследования» (2 ссылки) и Б.В. Алешина «Значение нейросекреции в гипоталамической регуляции эндокринных функций» (8 ссылок) (Гербильский, 1964). В книге Войткевича «Нейросекреция», изданной в 1967 г. (Войткевич, 1967), на-

ходим 6 ссылок на работы Гиймена, и в книге Поленова «Гипоталамическая нейросекреция» 1968 г. (Поленов, 1968) тоже есть такая ссылка. Среди советских ученых, цитировавших работы Гиймена, был Армен Анушаванович Галоян, чьи работы хотя и относились к сфере нейроэндокринологии, но двигались в несколько ином русле, чем исследования других советских ученых в данной области. Исследования Гиймена, возможно, оказали на него самое большое влияние, и они были лично знакомы друг с другом.

Армен Анушаванович Галоян (1929–2012) (рис. 4) был выдающимся нейробиологом, пионером нейроэндокринологии и основателем нейрохимической научной школы, академиком АН АрмССР / НАН РА с 1986 г. и иностранным членом РАН с 2011 г. (с 22.12.2011).



Рис. 4. Армен Анушаванович Галоян

Fig. 4. Armen Galoyan

Армен Галоян окончил с отличием лечебный факультет Ереванского медицинского института им. М. Гераци в 1953 г. и уже в 1956 г. защитил кандидатскую диссертацию по биохимии мозга в Москве в Институте биологии развития АН СССР под руководством выдающегося физиолога академика АН АрмССР и чл.-корр. АН СССР Х.С. Коштойнца. В 1957–1958 гг. Галоян стажировался в лаборатории гистохимии Института мозга АН СССР в Москве, а затем, вернувшись в Армению, пришел в Институт биохимии АН Армянской ССР, с которым связал всю свою дальнейшую жизнь в науке, пройдя путь от младшего научного сотрудника до директора института.

Заниматься исследованиями гипоталамо-гипофизарной системы А.А. Галоян начал в 1958 г. в связи с изучением действия солей тяжелых металлов на условно-рефлекторную деятельность животных. Он обнаружил поражение гипоталамо-гипофизарной системы под действием ионов кадмия и уже в этой первой нейроэндокринологической работе среди прочих зарубежных работ ссылается на доклад Гиймена на XX Международном физиологическом конгрессе в Брюсселе в 1956 г.

(Галоян, 1959, 1960). В 1962 г. Галоян опубликовал статью, в которой описал свое абсолютно новаторское открытие — хроматографическое выделение из экстрактов гипоталамуса крыс двух веществ (по-видимому, полипептидов), воздействующих на коронарное кровообращение: одно из них обладало сосудосуживающим действием, второе — сосудорасширяющим (Галоян, 1962) — и это в то время, когда вопрос о существовании гипоталамических факторов еще оставался открытым. В 1963 г. Галоян предположил, что эти пептиды могут выделяться из крупного белка-предшественника, и в 1964 г. выделил носитель этих пептидов, который также оказался их предшественником. В дальнейшем из гипоталамуса были выделены и изучены кардиоактивные нейрогормоны К, С и G.

В 1964 г. Армен Анушаванович защитил докторскую диссертацию на тему «Регуляция нейросекреции и гормоны гипоталамо-нейрогипофизарной системы» (Галоян, 1964). В 60–70-х гг. Галоян участвовал во многих международных конгрессах и конференциях, начиная с X Международного конгресса по клеточной биологии в Париже (X Congrès International de Biologie Cellulaire, Paris, 1960), и часто публиковал свои работы в международных журналах.

Еще в 1965 г. Галоян сформулировал новаторскую для своего времени мысль об органотропном действии гипоталамических нейрогормонов: «<...> нейросекреция как необходимое условие гормонообразования важна тем, что химические агенты, образуемые нейросекреторными клетками, попадая в общую циркуляцию, оказывают стимулирующее действие как на гормонопоэз аденогипофиза, так и на функции ряда органов» (Галоян, 1965). Эта идея впервые получила подтверждение только в 1973 г. в отношении соматостатина, и в личном письме Галояну от 28.11.1973 (из личного архива Галояна в Ереване) Гиймен сообщил ему о блестящем подтверждении его идей, а в 1975 г., вскоре после открытия соматостатина и установления, что этот пептид *in vitro* подавляет секрецию глюкагона β - и α -клетками поджелудочной железы, Гиймен писал в статье, опубликованной в журнале «Вопросы биохимии мозга» (АН Армянской ССР): «Остается выяснить, является ли соматостатин нормальным физиологическим регулятором секреции гормона роста, глюкагона или инсулина у млекопитающих, в частности у человека. <> Неожиданные экстрагипофизотропные эффекты соматостатина — пептида, происходящего из головного мозга и оказывающего периферическое влияние на секрецию глюкагона и инсулина — составляет, возможно, самый перспективный результат этих исследований. Это наблюдение согласуется с предположениями, высказанными Галояном несколько лет назад, о том, что гипоталамические пептиды помимо вазопрессина и окситоцина могут обладать периферическим органотропным действием», цитируя при этом три статьи Галояна (Guillemin, 1975, с. 118).

Во второй половине 60-х гг. Галоян обнаружил феномен нейросекреторного гормонообразования предсердий и в 1967 г. сформулировал концепцию функциональной системы нейросекреторный гипоталамус — эндокринное сердце (Галоян, 1967; Galoyan, 2012).

С начала 90-х гг. Армен Анушаванович начал разрабатывать новаторскую концепцию о существовании иммунной системы мозга, дав начало еще одному новому направлению нейробиологии — нейроэндокринной иммунологии. В соответствии с концепцией Галояна, пептиды и цитокины, секретлируемые определенными ядрами гипоталамуса, выступают в роли не только компонентов эндокринной системы, но также функционируют как модуляторы иммунной системы и обладают сильным нейротропным и антибактериальным действием. Группа Галояна выделила из

гипоталамуса ряд новых иммуномодуляторов и семейство новых цитокинов мозга — пептидов, обогащенных пролином (PRP), продуцируемых нейросекреторными клетками гипоталамуса и обладающих широким спектром защитных свойств (Vitali, 2015, Galoian, 2012). Галоян стал одним из ведущих ученых в области нейроиммуноэндокринологии, сигнальных молекул иммунной системы мозга (Galoian, 2004; Galoian, 2012). Так, в 2008 г. он выступил в качестве соредатора с крупным ученым-иммунологом и одним из основоположников нейроиммунологии Хьюго Беседовски (Hugo Besedovsky) тома “Neuroimmunology [Нейроиммунология]” многолетнего издания “Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology” под общей редакцией выдающегося американского нейрохимика венгерского происхождения Эйбела Лайта (Abel Lajtha), а так же автора предисловия к тому и главы 7 «Иммунная система мозга: химия и биология сигнальных молекул» (Galoian, 2008). С 1994 г. Галоян развивал исследования в области нейроэндокринной иммунорегуляции в Армении и РФ, возглавив совместную лабораторию биохимии нейрогормонов Института биохимии им. Г. Бунятына НАН РА в Ереване и Института биохимии им. А.Н. Баха РАН в Москве.

Мы не ставим здесь задачу полностью раскрыть тему всех научных и научно-организационных заслуг Галояна и их признания международным научным сообществом, однако необходимо отметить одну из важнейших сторон научно-организационной деятельности Армена Анушавановича. С 1982 г. начал издаваться основанный им журнал «Нейрохимия» как совместный орган АН СССР и АН Армянской ССР, сыгравший большую роль в развитии нейробиологических наук в СССР, прежде всего в Армении и России. Галоян оставался бессменным главным редактором журнала до своей смерти в 2012 г. В 1984–1992 гг. журнал переводился на английский язык, что способствовало ознакомлению зарубежных ученых с работами ученых из России, Армении и других республик СССР. Англоязычная версия журнала под названием “Neurochemical Journal” («Наука/Интерпериодика» и “Springer”) стала издаваться вновь с 2007 г. В своем письме, обращенном к академику А. Галояну по поводу его 80-летия в 2009 г., президент Российской академии наук академик Ю.С. Осипов пишет: «...в самые трудные для наших стран и науки 90-е годы Вам удалось путем невероятных усилий сохранить журнал “Нейрохимия”, уникальность которого состоит еще и в том, что он издается под эгидой двух академий — Российской и Армянской» (цит. по Армен Анушаванович Галоян..., 2014, с. 21). В этом же письме упоминаются «тесные профессиональные и дружеские связи» Армена Анушавановича с Роже Гийменом.

Гиймен впервые встретился с Галояном в 1972 г. в Ереване во время Международного симпозиума по нейрохимии, на котором Галоян рассказывал о своих результатах. В своем эмоциональном некрологе он называет Галояна дорогим другом и пишет, что познакомился с его публикациями о кардиотропном действии экстрактов гипоталамуса (1962–1964) еще в начале 60-х гг., когда сам Гиймен и его коллеги активно занимались выделением гипоталамических гипофизиотропных пептидов (Guillemin, 2012). Когда Галоян и Гиймен встретились в 1972 г. в Ереване, они широко обсуждали друг с другом вопросы о том, какие методы и оборудование будут нужны Галояну для продолжения работы по выделению и определению первичной структуры кардиотропных пептидов гипоталамуса. Затем по приглашению Гиймена Галоян провел месяц в его лаборатории в Институте Солка в 1973 г. К тому времени в лаборатории Гиймена только что завершилась работа по расшифровке первичной структуры соматостатина. В своем отчете о командировке Галоян (1974)

описывает основные методы биологического тестирования *in vitro* и *in vivo*, используемые Гийменом и его коллегами, а также какие группы имеются в его лаборатории (группа масс-спектрометрии, группа химического синтеза, группа радиоиммуноанализа, производственная группа по сбору материала и т. д.). Зная по книге Бруно Латура (Latour, Woolgar, 1986), какой была лаборатория Гиймена, как она была прекрасно оснащена, легко представить, какое впечатление все это произвело на советского ученого в 1973 г.

В 1999 г. Гиймен написал рецензию на книгу Галояна "Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system neurosecretory hypothalamus-endocrine heart" (М.: Nauka, 1997), в которой отмечает, что это четко написанная монография:

Впечатляющая сводка дела его жизни и его представлений. Армен Галоян стал предтечей, предположив, что олигопептиды, биосинтезируемые в гипоталамусе и высвобождаемые из него в ходе некоего нейросекреторного процесса, могут участвовать в контроле тонуса коронарного кровотока и функций эндокринной части поджелудочной железы. Он также первым предположил существование молекул, синтезируемых в сердце и обладающих действием на сердечно-сосудистую систему, задолго до того, как были выделены и охарактеризованы хорошо известные теперь пептиды предсердий [речь идет об atrial natriuretic peptide. — Прим. М.К.] (Guillemin, 1999).

В некрологе Гиймен пишет, что открытия Галояна:

Стали вехами в развитии совершенно новых концепций и демонстрации на молекулярном уровне кардиоактивных пептидов гипоталамического (1978) и предсердного (1979) происхождения, новых цитокинов из гипоталамуса как уникальных регуляторов иммунокомпетентных клеток в костном мозге. Первичная структура этих <...> иммуномодуляторов была полностью установлена (2001), их основными компонентами оказались богатые пролином полипептиды (PRP). Галоян ввел понятия нейроэндокринной иммунной системы и нейроэндокринной иммунологии. Затем он со своей группой продемонстрировал и широко освещал в своих публикациях антибактериальные, иммуностропные, нейропротекторные и даже противоопухолевые свойства этих PRP и их аналогов для лечения инфекционных, иммунных, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний (2001–2009).

Гиймен также упоминает пионерские исследования группы Галояна в области нейроиммуноэндокринологии, касающиеся иммунофиллинов, кальцинейрина и их механизмов действия в иммунной системе, и отмечает, что некоторые из этих исследований, проводившихся в последние 30 лет жизни Галояна, велись в очень тяжелых личных и политических реалиях. Эти слова перекликаются с кратким некрологом, подписанным редакторами журнала "Neurochemical Research" (соредактором которого был Галоян), напечатанный там же сразу после некролога Гиймена и цитирующий слова Абея Лайты: «Вызывает восхищение то, что Галоян смог достичь так многого в условиях, которые не всегда были благоприятными и поэтому требовали немалой изобретательности, воображения и таланта» (Lajtha, 2010, с. 836). В заключение Гиймен даже пишет, что ему известно о том, что за последние несколько лет имя Армена Галояна как минимум дважды предлагалось номинирующему комитету Нобелевской премии по физиологии и медицине (Guillemin, 2012).

В заключение хочется привести слова Эйбела Лайта:

Галоян, сочетающий медицинский, химический, эндокринологический и иммунологический подходы в своих исследованиях, являет собой редкостную личность, будучи одним из очень немногих, кто в наше время способен быть создателем и новатором в сложной, комплексной области. Достижения, полученные в его исследованиях, являются более чем впечатляющими — это серьезный прорыв. Мы приветствуем видного, ведущего представителя сообщества нейронаук (Lajtha, 2010, с. 836).

Благодарность

Благодарю профессора Михаила Иосифовича Агаджанова за поддержку, полезные советы и помощь с некоторыми источниками.

Литература

- Армен Анушаванович Галоян (к 85-летию со дня рождения) // *Нейрохимия*. 2014. Т. 31, № 3. С. 260–264.
- Войткевич А.А.* Нейросекретия. Л.: Медицина, 1967. 368 с.
- Галоян А.А.* Об участии системы гипоталамус-гипофиз в угнетающем действии ионов кадмия на условнорефлекторную деятельность крыс. Сообщение I // *Проблемы эндокринологии и гормонотерапии*. 1959. Т. 5, № 6. С. 37–42.
- Галоян А.А.* Об участии системы гипоталамус-гипофиз в угнетающем действии ионов кадмия на условнорефлекторную деятельность крыс. Сообщение II // *Проблемы эндокринологии и гормонотерапии*. 1960. Т. 6, № 1. С. 46–51.
- Галоян А.А.* О двух гормонах гипофиза, оказывающих действие на коронарное кровообращение // *Доклады Академии наук Армянской ССР*. 1962. Т. XXXIV, № 3. С. 109–111.
- Галоян А.А.* Регуляция нейросекретии и гормоны гипоталамо-нейрогипофизарной системы. Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. Ереван, 1964.
- Галоян А.А.* Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. Ереван: Аястан, 1965. 235 с.
- Галоян А.А., Ростомян М.А.* Нейросекретия сердца // *Биологический журнал Армении*. 1967. Т. 20, № 9. С. 3–7.
- Галоян А.А.* Отчет о командировке в США. АН СССР. ВИНТИ. М., 1974. 19 с.
- Нейросекреторные элементы и их значение в организме / Отв. ред. Н.Л. Гербильский. М.-Л.: Наука, 1964. 240 с.
- Поленов А.А.* Гипоталамическая нейросекретия. Л.: Наука, 1968. 159 с.
- Aleshin B.V.* The Effect of the Sympathetic Impulses on the Anterior Pituitary Functions // *Major Problems in Neuroendocrinology. An international symposium* / E. Bajusz, G. Jasmin, Eds. S. Karger, Basel/New York, 1964. P. 62–81.
- Bale T.L., Chen A.* Minireview: CRF and Wylie Vale: A Story of 41 Amino Acids and a Texan with Grit // *Endocrinology*. 2012. Vol. 153, No. 6. P. 2556–2561.
- Bernard, Claude.* Lectures on the phenomena of life common to animals and plants/ Translation by Hebbel E. Hoff, Roger Guillemin, Lucienne Guillemin. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1974. XXXV, 288 p.
- Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R.* Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // *Science*. 1973. Vol. 179, No. 4068. P. 77–79.

Dubois M.P., Barry J., Léonardelli J. Mise en évidence par immunofluorescence et répartition de la somatostatine (SRIF) dans l'éminence médiane des Vertébrés (Mammifères, Oiseaux, Amphibiens, Poissons) // Comptes rendus de l'Académie des Sciences Paris. 1974. Vol. 279. P. 1899–1902.

Frausto E. 'I never think about my age': La Jollan Lucienne Guillemin reflects on a century of loss, love and music. By. Feb. 8, 2021. URL: <https://www.lajollalight.com/news/story/2021-02-08/i-never-think-about-my-age-la-jollan-lucienne-guillemin-reflects-on-a-century-of-loss-love-and-music> (дата обращения: 25.08.2023).

Galoyan A.A. Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival., N.Y.: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2004. 188 p.

Galoyan A.A. The brain's immune system: chemistry and biology of the signal molecules // Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neuroimmunology, 3rd Ed. N.Y.: Springer, 2008. P. 151–195.

Galoyan A.A. Brain Immune System Signal Molecules in Protection from Aerobic and Anaerobic Infections // Advances in neurobiology. Vol. 6. N.Y.: Springer, 2012. XV, 198 p.

Guillemin R. Significance of somatostatin, newcomer from the hypothalamus // Вопросы биохимии мозга. 1975. Т. X. С. 117–121.

Guillemin R. Pioneering in neuroendocrinology 1952–1969 // J. Meites, B.T. Donovan, S.M. McCann, eds. Pioneers in neuroendocrinology II. Perspectives in neuroendocrine research. 1978. N. Y., London: Plenum Press. P. 219–239.

Guillemin R. The history of neuroscience in autobiography. Vol. 2. L.R. Squire, ed. San Diego: Academic Press, 1998. P. 94–131.

Guillemin R. Review of the reference book A.A. Galoyan "Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system «neurosecretory hypothalamus-endocrine heart»" (M.: Nauka Publishers, 1997) // Нейрохимия. 1999. Т. 16, № 1. С. 70.

Guillemin R. Armen Galoyan, In memoriam... (1929–2012) // Neurochemical Research. 2012. Vol 37. P. 2868–2869.

Guillemin R., Brazeau P., Bohlen P., Esch F., Ling N., Wehrenberg W. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly // Science. 1982. Vol. 218 (4572). P. 585–587.

Guillemin R., Fortier C. Role of histamine in the hypothalamo-hypophyseal response to stress // Transactions of the New York Academy of Sciences. 1953. Vol. 15 (5 Series II). P. 138–140.

Guillemin R., Hearn W.R. ACTH release by in vitro pituitary. Effect of Pitressin and purified arginine-vasopressin // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1955. Vol. 89. No. 3. P. 365–367.

Guillemin R., Lemke G. A conversation with Roger Guillemin // Annual Review of Physiology. 2013. Vol. 75. P. 1–22.

Guillemin R., Rosenberg B. Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures // Endocrinology. 1955. Vol. 57. No. 5. P. 599–607.

Guillemin R., Yamazaki E., Jutisz M., Sakiz E. Présence dans un extrait de tissus hypothalamiques d'une substance stimulant la sécrétion de l'hormone hypophysaire thyroïdienne (TSH). Première purification par filtration sur gel Sephadex // Comptes rendus de l'Académie des Sciences Paris. 1962. Vol. 255. P. 1018–1020.

Guillemin R., Yamazaki E., Gard D.A., Jutisz M., Sakiz E. In vitro secretion of thyrotropin (TSH): stimulation by a hypothalamic peptide (TRF) // Endocrinology. 1963. Vol. 73. P. 564–572.

Hoff H.E., Geddes L.A., Guillemin R. The anemograph of Onsen-Bay: an early self-registering predecessor of the kymograph with translations of original description and a biography of the inventor // Journal of the History of Medicine and Allied Sciences. 1957. Vol. 12. No. 4. P. 424–448.

Hoff H.E., Guillemin R. The first experiments on transfusion in France // Journal of the History of Medicine and Allied Sciences. 1963. Vol. 18. No. 2. P. 103–124.

Hoff H.E., Guillemin R., Geddes L.A. An 18th century scientist's observation of his own aphasia // Bulletin of the History of Medicine. 1958. Vol. 32. No. 5. P. 446–450.

Hoff H.E., Guillemin R., Sakiz É. Claude Bernard on experimental medicine — some unpublished notes // *Perspectives in Biology and Medicine*. 1964. Vol. 8. No. 1. P. 30–49.

Hoff H.E., Guillemin R., Sakiz É. Claude Bernard on animal heat — an unpublished manuscript and some original notes // *Perspectives in Biology and Medicine*. 1965. Vol. 8 (3). P. 347–368.

Hökfelt T., Efendic S., Johansson O., Luft R., Arimura A. Immunohistochemical localization of somatostatin (growth hormone release-inhibiting factor) in the guinea pig brain // *Brain Research*. 1974. Vol. 80. No. 1. P. 165–169.

Hughes J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine // *Brain Research*. 1975. Vol. 88. P. 295–308.

Hughes L., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill L.A., Morgan B.A. Identification of two pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity // *Nature*. 1975. Vol. 258. P. 577–579.

Jörnvall H., Agerberth B., Zaslouff M. Chapter 6. Viktor Mutt: A Giant in the Field of Bioactive Peptides // V.P. Skulachev, G. Semenza (Eds.). *Stories of Success—Personal Recollections*. 2008. Vol. XI. P. 397–416.

Klavdieva M.M. The history of neuropeptides I // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1995. Vol. 16. P. 293–321.

Klavdieva M.M. The history of neuropeptides II // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1996. Vol. 17. P. 126–153.

Kulich L., Dhariwal A.P.S., McCann S.M. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro // *Endocrinology*. 1968. Vol. 83. No. 4. P. 783–790.

Lajtha A. Special Issue in Honor of Professor Armen Galoyan // *Neurochemical Research*. 2010. Vol. 35. P. 835–836.

Latour B., Woolgar S. Laboratory life. The construction of scientific facts. Princeton University Press, Princeton, 1986. 294 p.

Li C.H., Chung D. Isolation and structure of an untriacontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1976. Vol. 73. P. 1145–1148.

Ling N., Burgus R., Guillemin R. Isolation, primary structure, and synthesis of α -endorphin and γ -endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophysial origin with morphinomimetic activity // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1976. Vol. 73. P. 3942–3946.

Lucienne Guillemin Obituary, 2021. URL: <https://www.legacy.com/us/obituaries/lajollalight/name/lucienne-guillemin-obituary?id=6683502> (дата обращения: 25.08.2023).

McCann S.M. In search of hypothalamic hormones // J. Meites, B.T. Donovan, S.M. McCann (Eds.). *Pioneers in neuroendocrinology II. Perspectives in neuroendocrine research*. 1978. Plenum Press: New York, London. P. 267–285.

Polenov A.L., Belenky M.A. Electron microscope observations of neurosecretory elements in the neurointermediate lobe in skates // *Nature*. 1965. Vol. 208. P. 94–95.

Polenov A.L., Senchik J.I. Synapses on Neurosecretory Cells of the Supra-optic Nucleus in White Mice // *Nature*. 1966. Vol. 211. P. 1423–1424.

Porath J., Schally A.V. Gel-filtration of posterior pituitary hormones // *Endocrinology*. 1962. Vol. 70, No. 5. P. 738–742.

Roger Guillemin // *The history of neuroscience in autobiography*. Vol. 2. L.R. Squire, ed. San Diego: Academic Press, 1998. P. 94–131.

Schally A.V., Andersen R.N., Lipscomb H.S., Long J.M., Guillemin R. Evidence for the existence of two corticotrophin-releasing factors, α and β // *Nature*. 1960. Vol. 188. P. 1192–1193.

Schally A.V., Lipscomb H.S., Guillemin R. Isolation and amino-acid sequence of $\alpha 2$ -corticotropin-releasing factor ($\alpha 2$ -CRF) from hog pituitary glands // *Endocrinology*. 1962. Vol. 71, No. 2. P. 164–173.

Scharrer B. The neurosecretory neuron in neuroendocrine regulatory mechanisms // *American Zoologist*. 1967. Vol. 7. P. 161–169.

Thurmond W. Hypothalamic chromatophore-stimulating activity in the amphibians *Hyla regilla* and *Ambystoma tigrinum* // *General and Comparative Endocrinology*. 1967. Vol. 8. No. 2. P. 245–251.

Vale W., Spiess J., Rivier C., Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin // *Science*. 1981. Vol. 213. P. 1394–1397.

Vitali A. Proline-rich peptides: multifunctional bioactive molecules as new potential therapeutic drugs // *Current Protein and Peptide Science*. 2015. Vol. 16. P. 147–162.

Voitkevich A.A. Peculiarities of the amphibian hypothalamo-hypophyseal neurosecretory system in relation to different rates of metamorphosis, with special reference to acidophil genesis in the adenohypophysis // *General and Comparative Endocrinology*. 1963a. Vol. 3. No. 4. P. 452–457.

Voitkevich A.A. On the relation of neurosecretion to growth and cell differentiation in the amphibian adenohypophysis // *General and Comparative Endocrinology*. 1963b. Vol. 3, No. 5. P. 554–567.

Wade N. The Nobel duel. Two scientists' 21-year race to win the world's most coveted research prize. Garden City, New York: Doubleday, 1981. XI, 321 p.

Towards the centenary of the birth of Nobel Prize winner Roger Guillemin: Guillemin and his impact on soviet neuroendocrinologists

MARIA M. KLAVDIEVA

S.I. Vavilov Institute for the History of Science and Technology the Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia; mariamk2007@yandex.ru

Roger Guillemin, whose centenary will be celebrated on 11 January 1977, is the winner of the Nobel Prize in Physiology or Medicine 1977 for his discoveries concerning the peptide hormone production of the brain (shared with Andrew V. Schally) and one of the most prominent pioneers in neuroendocrinology. Guillemin was born in Dijon, Burgundy, France, in 1924, studied medicine at the Université de Lyon (MD in 1949), and even participated in the Resistance movement in 1944. Inspired by Hans Selye's articles and lectures on stress and disorders of adaptation (Paris, 1948), Guillemin became interested in experimental endocrinology and, on Selye's invitation, went to the Université de Montréal's new Institute of Experimental Medicine and Surgery of which Hans Selye was director. Guillemin received his PhD in Montreal in 1953 and moved to the Department of Physiology at Baylor University College of Medicine in Houston, Texas, where he stayed for 17 years and made his first groundbreaking discovery in neuroendocrinology, the isolation, characterisation and sequencing of the first hypothalamic hormone, the elusive TRF, or TRH (thyrotropin-releasing factor or hormone), in 1969. In 1970, Guillemin joined the Salk Institute for Biological Studies at La Jolla, California, to chair the newly-established Laboratory for Neuroendocrinology, where his group isolated and determined the amino acid sequence of the second and the third hypothalamic neurohormones, LRF (GnRH, gonadotropin-releasing hormone) in 1971 and somatostatin in 1973. In 1976, Guillemin's group isolated from a partially purified extract of porcine hypothalamus-neurohypophysis and determined the primary structure of two peptides with morphinomimetic activity, α -endorphin and γ -endorphin. In 2015, Guillemin received France's highest distinction, the rank of Commandeur in the Légion d'honneur.

Guillemin's works were well known to the researchers all over the world, including in the USSR, and inspired many of them. Soviet scientists have been citing Guillemin since the 1960s. At that

time studies in the field of neuroendocrinology/neurosecretion in the USSR (mostly morphological, histochemical, cytological, electron microscopic, and physiological) were practically on a par with the international studies in this area, and many of their findings were known to the international scientific community. In the 1950s, several neurosecretion schools emerged in the USSR, founded by the prominent scientists: Boris Aleshin in Kharkov, Anatoly Voitkevich in Voronezh and Obninsk, Boris Novikov in Kiev, Mikhail Mitskevich in Moscow, and Andrey Polenov in Leningrad. The first All-Union Symposium on Neurosecretion was held in Leningrad in 1971 and the VII International Symposium on Neurosecretion was also held in Leningrad in 1976. Analysis of Science Citation Index and the reference lists of Soviet omnibuses on neurosecretion shows that Guillemin's publications (1953–1985) were cited by Soviet researchers in 1955–1990. Among them was Armen Galoyan whose pioneering studies, while pertaining to neuroendocrinology / neurosecretion, pursued a different trajectory which made them stand out among the works of other Soviet neuroendocrinologists of the time. Guillemin's works probably had the biggest influence on Galoyan and they knew each other personally. A.A. Galoyan (1929–2012) was a Soviet/Armenian pioneer in neuroendocrinology and neuroimmunoendocrinology, a prominent neurobiologist and the founder of the unique neurochemical scientific school, full member of the Academy of Science of the Armenian SSR/National Academy of Sciences of the Republic of Armenia since 1986 and foreign member of the Russian Academy of Sciences since 2011. Galoyan began to study the hypothalamohypophyseal system in 1958. His major contributions include the discoveries of hypothalamic cardioactive neurohormones, the endocrine heart, new brain cytokines, and the concepts of neuroendocrine cardiology and immunology. Guillemin had several times expressed his appreciation of the novelty and importance of Galoyan's discoveries and ideas.

Keywords: Roger Guillemin, neuroendocrinology, neurosecretion, Armen Galoyan, neuroimmunoendocrinology, neurohormones.

References

- Aleshin, B.V. (1964) The effect of the sympathetic impulses on the anterior pituitary functions. In: E. Bajusz, G. Jasmin, Eds. *Major Problems in Neuroendocrinology. An international symposium*. Basel/New York: Karger, 62–81.
- Armen Anushavanovich Galoyan (k 85–letiyu so dnya rozhdeniya) [Armen Anushavanovich Galoyan (in commemoration of the 85th anniversary of his birth)]. (2014) *Neirokhimiya*, 31(3), 260–264 (in Russian).
- Bale, T.L., Chen, A. (2012) Minireview: CRF and Wylie Vale: A story of 41 amino acids and a Texan with grit. *Endocrinology*, 153(6), 2556–2561.
- Bernard, Claude. (1974) Lectures on the phenomena of life common to animals and plants/ Translation by Hebbel E. Hoff, Roger Guillemin, Lucienne Guillemin. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas.
- Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J., Guillemin, R. (1973) Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*, 179(4068), 77–79.
- Dubois, M.P., Barry, J., Léonardelli, J. (1974) Mise en évidence par immunofluorescence et répartition de la somatostatine (SRIF) dans l'éminence médiane des Vertébrés (Mammifères, Oiseaux, Amphibiens, Poissons). *Comptes rendus de l'Académie des Sciences Paris*, 279, 1899–1902.
- Frausto, E. (2021) 'I never think about my age': La Jollan Lucienne Guillemin reflects on a century of loss, love and music. By. Feb. 8, 2021. Retrieved from: <https://www.lajollalight.com/news/story/2021-02-08/i-never-think-about-my-age-la-jollan-lucienne-guillemin-reflects-on-a-century-of-loss-love-and-music>.

Galoyan, A.A. (1959) Ob uchastii sistemy gipotalamus-gipofiz v ugnelayushchem deistvii ionov kadmiya na uslovnoreflektornuyu dyatel'nost krys. Soobshchenie I [On the participation of the hypothalamus-hypophysial system in the depressive action of cadmium ions on the conditioned reflex activity of rats. Communication I.] *Problemy endocrinologii i gormonoterapii*, 5(6), 37–42 (in Russian).

Galoyan, A.A. (1960) Ob uchastii sistemy gipotalamus-gipofiz v ugnelayushchem deistvii ionov kadmiya na uslovnoreflektornuyu dyatel'nost krys. Soobshchenie II [On the participation of the hypothalamus-hypophysial system in the depressive action of cadmium ions on the conditioned reflex activity of rats. Communication II.] *Problemy endocrinologii i gormonoterapii*, 6(1), 46–51 (in Russian).

Galoyan, A.A. (1962) O dvukh gormonakh gipofiza, okazyvayushchikh deistvie na koronarnoye krovoobrashchenie [On two hypophysial hormones, affecting coronary circulation]. *Doklady Akademii nauk Armyanskoi SSR*, 34(3), 109–111 (in Russian).

Galoyan, A.A. (1964) *Regulyatsia neurosekretnykh i gormony gipotalamo-neirogipofizarnoi sistemy*. Extended abstract of dissertation for the Doctor of Biological Sciences degree. Yerevan.

Galoyan, A.A. (1965) *Nekotorye problemy biokhimii gipotalamicheskoi regulyatsii* [Some Problems of the Biochemistry of Hypothalamic Regulation]. Erevan: Haiastan (in Russian)

Galoyan, A.A. (1974) Otchet o komandirovke v SShA [Report on the mission to the USA]. AN SSSR. VINITI. Moscow (in Russian).

Galoyan, A.A. (2004) *Brain neurosecretory cytokines: Immune response and neuronal survival*. N.Y.: Kluwer Academic / Plenum Publishers.

Galoyan, A.A. (2008) The brain's immune system: chemistry and biology of the signal molecules. In: *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neuroimmunology*, 3rd Ed. N.Y.: Springer, 151–195.

Galoyan, A.A. (2012) *Brain Immune System Signal Molecules in Protection from Aerobic and Anaerobic Infections. Advances in neurobiology. Vol. 6*. New York: Springer.

Galoyan, A.A., Rostomyan M.A. (1967) Neurosekretnykh serdtsa [Neurosecretion of the heart]. *Biologicheskii zhurnal Armenii*, 20(9), 3–7 (in Russian).

Gerbil'skii, N.L. (Ed). (1964) *Neurosekretnyye elementy i ikh znachenie v organizme* [Neurosecretory elements and their role in the organism]. Moscow, Leningrad: Nauka (in Russian).

Guillemin, R. (1975) Significance of somatostatin, newcomer from the hypothalamus. *Voprosy biokhimii mozga*, 10, 117–121.

Guillemin, R. (1978) Pioneering in neuroendocrinology 1952–1969. In: J. Meites, B.T. Donovan, S.M. McCann, eds. *Pioneers in neuroendocrinology II. Perspectives in neuroendocrine research*. New York, London: Plenum Press, 219–239

Guillemin, R. (1997) Review of the reference book A.A. Galoyan “Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system ‘neurosecretory hypothalamus-endocrine heart’” (M.: Nauka Publishers, 1997). *Neirokhiymiya*, 16(1), 70.

Guillemin, R. (2012) Armen Galoyan, In memoriam... (1929–2012). *Neurochemical Research* 37, 2868–2869.

Guillemin, R., Brazeau, P., Bohlen, P., Esch, F., Ling, N., Wehrenberg, W. (1982) Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science*, 218 (4572), 585–587.

Guillemin, R., Fortier, C. (1953) Role of histamine in the hypothalamo-hypophysial response to stress. *Transactions of the New York Academy of Sciences*, 15 (5 Series II), 138–140.

Guillemin, R., Hearn, W.R. (1955) ACTH release by in vitro pituitary. Effect of Pitressin and purified arginine-vasopressin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 89(3), 365–367.

Guillemin, R., Lemke, G. (2013) A conversation with Roger Guillemin. *Annual Review of Physiology*, 75, 1–22.

Guillemin, R., Rosenberg, B. (1955) Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures. *Endocrinology*, 57(5), 599–607.

Guillemin, R., Yamazaki, E., Jutisz, M., Sakiz, E. (1962) Présence dans un extrait de tissus hypothalamiques d'une substance stimulant la sécrétion de l'hormone hypophysaire thyroïdienne (TSH). Première purification par filtration sur gel Sephadex. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences Paris*, 255, 1018–1020.

Guillemin, R., Yamazaki, E., Gard, D.A., Jutisz, M., Sakiz, E. (1963) In vitro secretion of thyrotropin (TSH): stimulation by a hypothalamic peptide (TRF). *Endocrinology*, 73, 564–572.

Hoff, H.E., Geddes, L.A., Guillemin, R. (1957) The anemograph of Ons-en-Bay: an early self-registering predecessor of the kymograph with translations of original description and a biography of the inventor. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 12 (4), 424–448.

Hoff, H.E., Guillemin, R. (1963) The first experiments on transfusion in France. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 18 (2), 103–124.

Hoff, H.E., Guillemin, R., Geddes, L.A. (1958) An 18th century scientist's observation of his own aphasia. *Bulletin of the History of Medicine*, 32(5), 446–450.

Hoff, H.E., Guillemin, R., Sakiz, É. (1964) Claude Bernard on experimental medicine — some unpublished notes. *Perspectives in Biology and Medicine*, 8(1), 30–49.

Hoff, H.E., Guillemin, R., Sakiz, É. (1965) Claude Bernard on animal heat — an unpublished manuscript and some original notes. *Perspectives in Biology and Medicine*, 8 (3), 347–368.

Hökfelt, T., Efendic, S., Johansson, O., Luft, R., Arimura, A. (1974) Immunohistochemical localization of somatostatin (growth hormone release-inhibiting factor) in the guinea pig brain. *Brain Research*, 80(1), 165–169.

Hughes, J. (1975) Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Research*, 88, 295–308.

Hughes, L., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W., Fothergill, L.A., Morgan, B.A. (1975) Identification of two pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258, 577–579.

Jörnvall, H., Agerberth, B., Zasloff, M. (2008) Chapter 6. Viktor Mutt: A Giant in the Field of Bioactive Peptides. In: V.P. Skulachev, G. Semenza (Eds.). *Stories of success — personal recollections*. Vol. XI, 397–416.

Klavdieva, M.M. (1995) The history of neuropeptides I. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 16, 293–321.

Klavdieva, M.M. (1996) The history of neuropeptides II. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 17, 126–153.

Krulich, L., Dhariwal, A.P.S., McCann, S.M. (1968) Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology*, 83(4), 783–790.

Lajtha, A. (2010) Special issue in honor of professor Armen Galoyan. *Neurochemical Research*, 35, 835–836.

Latour, B., Woolgar, S. (1986) *Laboratory life. The construction of scientific facts*. Princeton: Princeton University Press.

Li, C.H., Chung, D. (1976) Isolation and structure of an untriantapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73, 1145–1148.

Ling, N., Burgus, R., Guillemin, R. (1976) Isolation, primary structure, and synthesis of α -endorphin and γ -endorphin, two peptides of hypothalamic-hypophysial origin with morphinomimetic activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73, 3942–3946.

Lucienne Guillemin Obituary, 2021. Retrieved from: <https://www.legacy.com/us/obituaries/lajollalight/name/lucienne-guillemin-obituary?id=6683502>

McCann, S.M. (1978) In search of hypothalamic hormones. In: J. Meites, B.T. Donovan, S.M. McCann (Eds.). *Pioneers in neuroendocrinology II. Perspectives in neuroendocrine research*. New York, London: Plenum Press, 267–285.

Polenov, A.A. (1968) *Gipotalamicheskaya neurosekretsia* [Hypothalamic neurosecretion]. Leningrad, Nauka (in Russian).

Polenov, A.L., Belenky, M.A. (1965) Electron microscope observations of neurosecretory elements in the neurointermediate lobe in skates. *Nature*, 208, 94–95.

Polenov, A.L., Senchik, J.I. (1966) Synapses on neurosecretory cells of the supra-optic nucleus in white mice. *Nature*, 211, 1423–1424.

Porath, J., Schally, A.V. (1962) Gel-filtration of posterior pituitary hormones. *Endocrinology*, 70(5), 738–742.

Roger Guillemin. (1998) In: L.R. Squire (Ed.) *The history of neuroscience in autobiography*. Vol. 2. San Diego: Academic Press, 94–131.

Schally, A.V., Andersen, R.N., Lipscomb, H.S., Long, J.M., Guillemin, R. (1960) Evidence for the existence of two corticotrophin-releasing factors, α and β . *Nature*, 188, 1192–1193.

Schally, A.V., Lipscomb, H.S., Guillemin, R. (1962) Isolation and amino-acid sequence of $\alpha 2$ -corticotropin-releasing factor ($\alpha 2$ -CRF) from hog pituitary glands. *Endocrinology*, 71(2), 164–173.

Scharrer, B. (1967) The neurosecretory neuron in neuroendocrine regulatory mechanisms. *American Zoologist*, 7, 161–169.

Thurmond, W. (1967) Hypothalamic chromatophore-stimulating activity in the amphibians *Hyla regilla* and *Ambystoma tigrinum*. *General and Comparative Endocrinology*, 8(2), 245–251.

Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., Rivier, J. (1981) Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin. *Science*, 213, 1394–1397.

Vitali, A. (2015) Proline-rich peptides: multifunctional bioactive molecules as new potential therapeutic drugs. *Current Protein and Peptide Science*, 16, 147–162.

Voitkevich, A.A. (1963a) Peculiarities of the amphibian hypothalamo-hypophyseal neurosecretory system in relation to different rates of metamorphosis, with special reference to acidophil genesis in the adenohypophysis. *General and Comparative Endocrinology*, 3(4), 452–457.

Voitkevich, A.A. (1963b) On the relation of neurosecretion to growth and cell differentiation in the amphibian adenohypophysis. *General and Comparative Endocrinology*, 3(5), 554–567.

Voitkevich, A.A. (1967) *Neirosekretsiya* [Neurosecretion]. Leningrad: Meditsyna (in Russian).

Wade, N. (1981) *The Nobel duel. Two scientists' 21-year race to win the world's most coveted research prize*. Garden City, New York: Doubleday.