

М.М. Завадовский и утверждение принципа обратных связей в биологии

О.П. БЕЛОЗЕРОВ

Институт истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН, Москва, Россия;
o.belozеров@inbox.ru

Обратные связи имеют широкое распространение в технике и живой природе, и их изучение способно пролить свет на важные аспекты функционирования живого. В данной статье будет рассмотрен тот вклад, который внес в утверждение принципа обратных связей в биологии Михаил Михайлович Завадовский (1891–1957). Один из ведущих советских эндокринологов и специалистов в области биологии развития 1920–1940-х гг., в 1930–1940-х гг. он опубликовал серию работ, из которых наиболее важными были статья «Некоторые закономерности в гуморальном взаимодействии органов и тканей развивающегося организма. Принцип плюс-минус взаимодействия в развитии особи (предварительное сообщение)» (1933) и книга «Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного. Предварительное сообщение» (1941), в которых он сформулировал, используя в качестве экспериментальных иллюстраций данные из области эндокринологии, основанные на обратных связях принципы функционирования биологических систем (сам Завадовский обратные связи называл плюс-минус взаимодействиями или взаимно противоречивыми взаимодействиями). И хотя Завадовский не был первым, кто выдвинул идею о существовании в биологических системах обратных связей, или первым, кто экспериментально обнаружил их в эндокринной системе, он стал, по сути, главным советским проponentом использования принципа обратных связей для объяснения функционирования биологических систем, хотя за пределами СССР его работы по данной теме, насколько можно судить, остались неизвестными.

Отдельной задачей статьи стала реконструкция источниковой базы идей Завадовского о плюс-минус взаимодействиях, поскольку в своих работах «плюс-минус цикла» он практически не приводит ссылок на работы других ученых, на которые опирался при создании своей концепции.

Ключевые слова: М.М. Завадовский, Н.А. Белов, К. Мур, Д. Прайс, обратные связи, плюс-минус взаимодействия, гормоны, эндокринология, биологические системы.

Введение

В технике и живой природе широкое распространение имеют обратные связи — феномен, состоящий в том, что результат какого-либо процесса оказывает влияние на протекание этого самого процесса. Начало использования принципа обратных связей в технических устройствах относится еще ко временам Античности, например, это имело место в устройствах механиков того времени Ктесибия, Филона и Герона. Ярким примером подобного устройства Нового времени является центробежный регулятор, среди прочего адаптированный Дж. Уаттом для регулирования хода паровой машины, а примеры современного использования обратных связей в технике неисчислимы¹.

Сам термин «обратная связь» (англ. *feedback*, нем. *Rückkopplung*, фр. *rétroaction*) входит в технический обиход в 1910-х гг.² и используется в последующее десятилетие преимущественно в сфере радиотехники. В частности, этот термин в значении «положительная обратная связь» употребляется при описании конструкций регенеративных радиоприемников — особого класса радиоприемных устройств — и с конца 1920-х гг. в значении «отрицательная обратная связь» при описании усилителей с обратной связью, изобретенных Г. Блэком в 1927 г.³ В дальнейшем он нашел широкое применение во многих областях науки и техники.

Осознание наличия в живых организмах механизмов саморегуляции, включавших и обратные связи, пришло к биологам гораздо позже, чем к техникам, — в XIX в. Так, шотландский врач и физиолог Ч. Белл предполагал возможность существования обратной связи (без использования этого термина) между мышцами и нервной системой для реализации «шестого чувства» — способности человека правильно ощущать положение своего тела в пространстве (в настоящее время это качество называется кинестезией, или проприоцепцией) (Bell, 1834, p. 220). Позднее Ч.С. Шеррингтон подвел доказательную базу под эту идею, продемонстрировав, что примерно две трети нервных волокон, подходящих к скелетным мышцам, связаны с проприоцепторами мышц и сухожилий и являются афферентными (передающими сигналы от рецепторов в центральную нервную систему) (Sherrington, 1894, p. 247)⁴.

И.М. Сеченов проводил прямые параллели между работой регулирующих технических устройств с обратной связью и регулирующих систем живого организма. Так, встав перед необходимостью: «<...> помирить... два факта — необходимость нервных толчков для нормальной деятельности железы и мышцы и в то же время известную независимость тех и других от нервных влияний»,

он сделал вывод, что:

¹ Более подробно об истории использования обратных связей в технике см.: Мауг, 1970; Bennett, 1979, 1993, 1996; Mindell, 2002.

² С. Беннетт относит начало использования термина «обратная связь» в технике к 1920-м гг. (см.: Bennett, 1979, p. 1; Bennett, 1996, p. 17), однако изучение электронных баз данных патентов показывает, что в документах этого типа данный термин используется уже начиная с 1910-х гг.

³ Примеры употребления термина «обратная связь» в этом контексте см., например, в: Кубаркин, 1929, с. 14–15; Black, 1934.

⁴ Подробнее об этом см.: Kim, 2001, p. 7–8.

Примирить это очень легко, если мышцы и железы, вместе с их нервными снарядами, приравнять машинам. Тогда мышцу, например, вне ее связи с нервами, можно рассматривать как существенную часть машины, предназначенной производить механическую работу, а нервный аппарат считать придатком, соответствующим тому, что в машинах называют обыкновенно регуляторами. При этом есть в машинах и такие регуляторы, которые заменяют руку машиниста, приходя в целесообразную деятельность, как говорится, сами собой, но в сущности под влиянием изменяющихся условий в ходе машины. Наиболее известным примером такого регулятора может служить предохранительный клапан в паровиках Уатта. По мере того как напряжение пара в котле возрастает за известный предел, клапан сам собою увеличивает отверстие для выхода пара вон, и наоборот. Таких приспособлен и известно множество, и все они носят название автоматических регуляторов.

В животном, как самодействующей машине, регуляторы, очевидно, могут быть только автоматическими, т. е. приходить в целесообразную деятельность под влиянием измененных условий в состоянии или ходе машины (курсив в оригинале. — Прим. О.Б.) (Сеченов, 1952, с. 564–565).

Под «предохранительным клапаном» у Сеченова наверняка подразумевается центробежный регулятор, и его функции в этом случае описаны неправильно, но прямое сопоставление механизма и живого организма очень красноречиво.

К. Бернар во второй половине XIX в. сформулировал идею постоянства внутренней среды организма, которая подразумевала наличие в последнем саморегуляции и обратных связей. Много позднее, на рубеже 1920–1930-х гг., опираясь на эту идею, У. Кэннон сформулировал концепцию гомеостаза — совокупности процессов, обеспечивающих динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды организма, — и ввел в 1929 г. сам этот термин⁵.

Одна из первых попыток концептуализации принципа обратных связей в биологии, т. е. постулирования обратных связей как универсального механизма, обеспечивающего функционирование биологических систем, была предпринята российским исследователем Н.А. Беловым в 1910-е гг. Он полагал, что в живом организме существуют гормоны, под которыми он понимал не секреты эндокринных желез, а определенные вещества, отделяемые всеми органами организма, — такое широкое понимание гормонов часто высказывалось в начале XX в. Действие гормонов на органы может быть как возбуждающим, так и тормозящим. В результате если орган А выделяет гормон, возбуждающий орган Б, а орган Б гормон, тормозящий орган А, то такое взаимообразное и разнонаправленное влияние приводит к установлению равновесия уровней этих двух гормонов; для обозначения такого равновесия Белов использует позаимствованный у Гиппократов термин «краза». Здесь, говоря современным языком, Белов описывает механизм обратных связей. Свои идеи Белов изложил в ряде работ 1910–1920-х гг. (Белов, 1911; Béloff, 1914; Белов, 1924), их подробный обзор сделан Л.А. Петрушенко (Петрушенко, 1968).

В данной статье будет рассмотрен тот вклад, который внес в утверждение принципа обратных связей в биологии Михаил Михайлович Завадовский (1891–1957). Один из ведущих советских эндокринологов и специалистов в области биологии развития 1920–1940-х гг., в 1930–1940-х гг. он опубликовал серию работ, в которых

⁵ Более подробно об идеях Бернара и Кеннона см.: Карлик, 1964, с. 136–137; Holmes, 1986; Wise, 2012.

сформулировал, используя в качестве экспериментальных иллюстраций данные из области эндокринологии, основанные на обратных связях принципы функционирования биологических систем (сам Завадовский обратные связи называл плюс-минус взаимодействиями или взаимно противоречивыми взаимодействиями). И хотя Завадовский не был первым, кто выдвинул идею о существовании в биологических системах обратных связей или первым, кто экспериментально обнаружил их в эндокринной системе, он стал, по сути, главным советским проponentом использования принципа обратных связей для объяснения функционирования биологических систем.

Формулирование М.М. Завадовским принципа плюс-минус взаимодействия

Незадолго до того, как появилась первая работа Завадовского, посвященная принципу плюс-минус взаимодействия, наличие в эндокринной системе обратных связей уже было установлено. В 1929 г. американские исследователи К. Мур и Д. Прайс начали исследования по изучению влияния половых гормонов и гормонов гипофиза на половую систему млекопитающих (крыс) и продемонстрировали наличие обратных связей между гипофизом и половыми железами (сами они использовали термин «взаимное влияние» (*reciprocal influence*)); их работы по этой теме вышли в 1930–1932 гг. (Moore, 1931; Moore, Price, 1930; Moore, Price, 1932)⁶.

Судя по всему, когда Завадовский начинал свои работы по изучению принципа плюс-минус взаимодействий, он не был осведомлен о работах Белова, и непонятно, знал ли он результаты Мура и Прайс, хотя последние упомянуты в некоторых статьях, на которые Завадовский, пусть не прямо, только упоминая их авторов, ссылается (см., например: Martins, Rocha, 1931b; Meyer, Leonard, Hisaw, Martin, 1932). Но в любом случае он о них, вероятно, очень скоро узнал: в 1935 г. возглавляемая Завадовским лаборатория динамики развития Всесоюзного института животноводства (преемник Лаборатории экспериментальной биологии Московского зоопарка) праздновала свое 10-летие и по этому поводу был выпущен специальный, юбилейный, десятый том «Трудов по динамике развития», включавший, в качестве дани уважения, статьи многих известных исследователей. Среди них была и статья Мура (Moore, 1935), что подразумевает как минимум заочное знакомство Завадовского с этим ученым и его научными работами; в самой же этой статье, полученной редакцией издания 6 апреля 1934 г., упомянут и принцип взаимного влияния (принцип обратных связей).

В творчестве Завадовского, посвященном принципу плюс-минус взаимодействия, особое место занимают две теоретические работы: «Некоторые закономерности в гуморальном взаимодействии органов и тканей развивающегося организма. Принцип плюс-минус взаимодействия в развитии особи (предварительное сообщение)» (Завадовский, 1933) — открывает тему плюс-минус взаимодействий и содержит все основные положения концепции Завадовского; вторая, вышедшая в 1941 г. — «Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося

⁶ Подробнее об обнаружении Муром и Прайс обратных связей в эндокринной системе см.: Белозеров, 2022.

животного» (Завадовский, 1941; перепечатано в: Завадовский, 1981), — несмотря на такой же подзаголовок «предварительное сообщение», суммирует итоги работы Завадовского по разработке плюс-минус принципа, хотя и не является последней работой по данной теме.

Отдельный вопрос — истоки идей Завадовского. В своих работах «плюс-минус цикла» он практически не приводит ссылок на работы других ученых, на которые опирался при создании своей концепции, а в упомянутых выше основополагающих работах ссылок нет вовсе — есть лишь упоминание имен некоторых из этих людей. Реконструкция источниковой базы теории Завадовского стала отдельной задачей нашего исследования.

Статья 1933 г. носит программный характер. Она открывается словами, в которых кратко формулируется ее цель:

Изучая динамику развития организма, мы можем пойти как по линии детального рассмотрения возможно большего числа частных случаев, т. е. по линии изучения возможно большего количества отдельных органов и функций фрагментов целого, так и по линии отыскания общих закономерностей развития организма как целого.

В этой статье мы делаем попытку наметить одну из закономерностей в развитии организма, которая характеризует организм в целом и в то же время в его частях (Завадовский, 1933, с. 86).

Он отмечает, что многие формообразовательные процессы могут быть описаны «морфогенетической формулой» $X + Y \rightarrow A$, где X — реагирующая ткань, Y — раздражитель, A — новое состояние реагирующей ткани⁷. В то же время он далек от того, чтобы абсолютизировать ее, возможны, например, ситуации, когда «некоторые фрагменты развития мы можем представить не в форме отдельного “звена”, а в форме последовательного ряда связанных между собой “звеньев”, — “звеньев”, одно из которых рождает из себя и при участии среды последующее звено» (Завадовский, 1933, с. 87).

Например, эпифиз оказывает тормозящее действие на гипофиз, тот, в свою очередь, стимулирует половую железу, а действие последней приводит к формированию вторичных половых признаков. Является ли, однако, задается Завадовский вопросом, это действие односторонним? Не существует ли, например, влияния гипофиза на эпифиз или половой железы на гипофиз? И если подобное взаимовлияние существует, то какого оно рода? Завадовский полагает, что имеющиеся экспериментальные данные, включая его собственные, подтверждают наличие такой взаимозависимости, и ее характер может быть сформулирован следующим образом: «Если один орган стимулирует развитие и функцию другого, то, как правило, этот второй тормозит развитие первого, и обратно — если первый тормозит развитие второго, то второй стимулирует первый. Условно это закономерность мы называем принципом + (плюс) — (минус) взаимодействия» (разрядка в оригинале. — *Прим. О.Б.*) (Завадовский, 1933, с. 89). Говоря современным языком, Завадовский формулирует для эндокринной системы принцип обратных связей.

В поддержку своих идей Завадовский приводит следующие данные современной ему науки:

⁷ Эту формулу Завадовский использовал с начала 1920-х гг., подробнее о ней см.: Завадовский, 1922, с. 53–55 и др., о ее восприятии научным сообществом: Белозеров, 2018.

- инъекция подопытным животным гормона гипофиза вызывает созревание в яичнике фолликулов, а удаление гипофиза приводит к угнетению функции яичника. С другой стороны, при удалении яичников (по данным таких авторов, как «Tandler, Mayer, Fischer, Kolde, Окинчич и др.»), а также в период беременности, когда вызревание фолликулов прекращается (по указаниям «Comte, Cagnetto, Gurini, Mayer, Erdheim u. Stumme и др.») (Завадовский, 1933, с. 89), гипофиз претерпевает гипертрофическое развитие. Гольдштейн даже описал случай, когда вслед за удалением яичника последовало развитие акромегалических⁸ черт⁹;
- зреющий фолликул развивается в желтое тело, в то же время желтое тело и вытяжки из него, введенные в организм животного, тормозят развитие фолликулов (подобное утверждали «Габерланд, Паркс и Беллерби и др.»). Также «Гаммонд и др.» (Завадовский, 1933, с. 89) показали, что у коров удаление временного желтого тела путем нажима на яичник рукой через прямую кишку приводит к появлению течки раньше положенного срока¹⁰;
- фолликулы стимулируют развитие молочных желез, что наглядно демонстрируют эксперименты по пересадке яичников. Также стимулируют развитие молочных желез инъекции фолликулина — гормона фолликулов. И наоборот, удаление яичников ведет к деградации молочных желез. В свою очередь, вытяжка из молочных желез тормозит развитие яичников, созревание фолликулов и появление течки и, вероятно, через яичник тормозит развитие матки¹¹;

⁸ Акромегалия — связанное с гипофизом заболевание, сопровождающееся расширением и утолщением кистей, стоп, черепа (особенно его лицевой части) и других частей тела.

⁹ Как уже говорилось, в работах 1933 и 1941 гг. Завадовский приводит только имена исследователей (иногда явно с ошибками), чьи результаты он использует в подтверждение своих заключений, но не ссылки на работы этих исследователей. Поэтому далее будут указаны имена ученых и выходные данные их работ, которые Завадовский, судя по всему, имел в виду в работе 1933 г. Так, упомянутые ученые и их работы — Юлиус Тандлер (Tandler, 1910), Эрнст Майер (Mayer, 1910), Вольфганг Кольде (Kolde, 1912), Луи Конт (Comte, 1898), Джованни Каньетто (Cagnetto, 1907), Якоб Эрдгейм и Эмиль Штумме (Erdheim, Stumme, 1909), Курт Гольдштейн (Goldstein, 1913). «Gurini» — это Гвидо Геррини (Guerrini, 1904, 1905), «Окинчич» — российский и советский врач Людвиг Людвигович Окинчиц (Okintschitz, 1914). «Fischer» — ученых с такой фамилией было много, мог иметься в виду Бернгард Фишер (в 1926 г. изменивший фамилию на Фишер-Вазельс) (Fischer, 1910a, 1910b), но вполне вероятно и другая версия: Завадовский неправильно передает имя итальянского исследователя Гаэтано Фикеры (Gaetano Fichera), чья работа (на французском языке) по соответствующей теме была хорошо известна (Fichera, 1905) и чье имя, прочитанное на французский манер, Фишерá, созвучна «Фишеру». Возможный первоисточник этой ошибки — статья Окинчица, которой Завадовский мог пользоваться в качестве обзора и в которой в тексте упоминается некий «Fischer» (Okintschitz, 1914, S. 338), которого, однако, нет в списке литературы, зато там есть Фикера (Okintschitz, 1914, S. 404).

¹⁰ Имеются в виду Людвиг Габерландт (Хаберландт) (Haberlandt, 1922, 1924, 1927), Алан Паркс и Чарльз Беллерби (Parkes, Bellerby, 1927), Джон Гаммонд (Хаммонд) (Hammond, 1927, p. 15).

¹¹ Эти свои утверждения Завадовский не подтверждает даже фамилиями исследователей, но хороший обзор работ по изучению влияния яичников на молочные железы за соответствующий период можно найти в книге: Sex and Internal Secretions..., 1932, глава «The Mammary

- щитовидная железа тормозит развитие яичника и гормон щитовидной железы в больших дозах вызывает его полную депрессию («Б. Завадовский, М. Завадовский, Линтварева»), яичник же стимулирует функцию щитовидной железы («Исковеско»)¹²;
- гипофиз стимулирует деятельность щитовидной железы, щитовидная железа тормозит деятельность гипофиза: «...тормозное влияние щитовидной железы видно из опытов Роговитца, который наблюдал размножение клеток гипофиза после тиреоидэктомии и из опытов Stieda», а «Gley, Hofmeister, Biedl, Walter, Gegener» наблюдали увеличение гипофиза после тиреоидэктомии. Наряду с этим «Гофмейстер, Пратман, Леонгардт» (Завадовский, 1933, с. 90) наблюдали дегенерацию гипофиза при кормлении подопытных животных щитовидной железой¹³.

Таким образом, во всех перечисленных случаях наблюдалось плюс-минус взаимодействие желез.

При этом Завадовский обращал внимание на то, что два взаимодействующих компонента организма не образуют изолированной системы, они могут взаимодействовать и с другими компонентами, образуя, таким образом, цепочки взаимодействий.

С помощью этого принципа он попытался объяснить целый ряд явлений, наблюдаемых в живой природе, таких как регуляция, компенсаторная гипертрофия, периодичность, предел роста, регенерация и т. д. Наиболее очевидным образом он приложим к широко распространенному явлению регуляции — способности организма реагировать на внешние воздействия таким образом, чтобы жизненно важные параметры организма не выходили за некоторые «нормальные» рамки. Если представить систему из двух компонентов X и Y, в которой X стимулирует Y, а Y тормозит X, то при внешнем возмущении такая система со временем снова придет в состояние равновесия на каком-то ином уровне. Говоря словами самого Завадовского, такая система «таит в себе потенцию к движению в силу единства и взаимопроникновения противоречиво направленных процессов и в то же время она таит в себе способность к устойчивости на ходу, устойчивости в процессе движения, способность к регуляции» (Завадовский, 1933, с. 91).

Glands» (р. 544–583). Работы о влиянии экстракта молочных желез на яичник обнаружить не удалось.

¹² Могли иметься в виду следующие работы советских авторов: Завадовский Б.М., 1928 (глава «Щитовидная и половые железы» (с. 200–210); Линтварева, 1929. Последний автор указывает, что ее работа проводилась при непосредственном руководстве М.М. Завадовского, что, вероятно, и дало тому основание упомянуть свое имя в числе изучавших тормозящее влияние щитовидной железы на яичник. Анри Исковеско — румыно-французский врач и исследователь (Iscovesco, 1912a, 1912b).

¹³ Из тех, кого удалось идентифицировать: «Роговитц» — российский хирург Николай Афанасьевич Рогович (Rogowitsch, 1889), остальные — Герман Стида (Штида) (Stieda, 1890), Эжен Глей (Gley, 1892), Франц Гофмейстер (Hofmeister, 1894), Артур Бидль (Biedl, 1903), Макс Леонгардт (Leonhardt, 1897). Установить, кто такие «Gegener» и «Пратман», не удалось. «Walter» — скорее всего Фридрих Вальтер, однако установить, какую его работу имел в виду Завадовский, не удалось. В одной из своих статей Вальтер упоминает, что, экспериментируя на аксолотлях и тритонах, он изучил в двух случаях состояние гипофиза животных после удаления щитовидной железы, но не нашел в них изменений, о которых сообщали исследователи, работавшие с высшими позвоночными (Walter, 1910).

Одним из механизмов, посредством которых осуществляются регуляции в организме, является компенсаторная гипертрофия органов. Например, при удалении одного из семенников оставшийся увеличивается в размере. Завадовский полагал, что это явление можно интерпретировать следующим образом: при удалении одного из семенников его стимулирующее действие на гребень, бородку или другие зависимые вторичные половые признаки ослабевает, в силу чего ослабевает и тормозящее влияние последних на оставшийся семенник, который будет развиваться интенсивнее. То же самое с гипофизом: семенник стимулируется гипофизом и сам оказывает на него тормозящее влияние; при удалении одного из семенников это тормозящее влияние на гипофиз уменьшается, в силу чего он сильнее стимулирует развитие оставшегося семенника.

Хорошим примером циклического функционирования системы органов, обусловленным наличием в организме системы плюс-минус связей, является женский половой цикл, являющийся результатом антагонистического взаимодействия нескольких органов, обладающих гормональной активностью. Завадовский его описывает так (отмечая, что это лишь схема и реальность сложнее): гипофиз стимулирует созревание фолликула яичника, фолликул, в свою очередь, стимулирует специфические изменения в слизистой матки и молочных железах и в ходе его развития формируется временное желтое тело. Дальнейшее действие гипофиза на фолликул приводит к образованию зрелого яйца и его выходу из фолликула. По мере нарастания стимулирующего воздействия гипофиза на фолликул нарастает и тормозящее действие фолликула на гипофиз, что приводит к ослаблению функции гипофиза и временной приостановке в деятельности фолликулов. Сформировавшееся на базе фолликула временное желтое тело также тормозит развитие других фолликулов, в результате чего гипофиз освобождается от их тормозящего влияния, вновь начинает функционировать и стимулирует развитие нового фолликула. Такое же влияние на фолликул, как желтое тело, оказывают матка и молочные железы. Цикл останавливается в случае наступления беременности, в ходе которой включаются иные механизмы плюс-минус взаимодействий.

Рассматривая предел роста, Завадовский снова обращается к примеру с взаимодействием семенников и гребня у петухов. Как уже говорилось выше, он предполагал, что в этом случае не только семенники действуют на гребни и бородки, но и наоборот, последние действуют на семенники. Отсюда по мере роста гребня будет усиливаться его тормозящее влияние на семенники, что, в свою очередь, уменьшает стимулирующее влияние последних на рост самого гребня, и в какой-то момент оба эти влияния, а с ними и размеры соответствующих органов, придут в состояние равновесия.

Это положение Завадовский попытался проверить экспериментально. В одной из серий экспериментов он срезал до основания гребни и бородки у петухов породы белый леггорн, у которых они в норме хорошо развиты, а через месяц проводил исследование семенников. У прооперированных таким образом птиц семенники оказались в среднем в три раза больше, чем у петухов контрольной группы, не подвергавшихся операции¹⁴. Из этих данных Завадовский сделал вывод в пользу своего первоначального предположения: «...когда гребень достигает известного предела и

¹⁴ В полном виде результаты этого эксперимента были опубликованы в 1935 г. (Завадовский, 1935).

соответственно этому достигают известного уровня направленные на семенник сдерживающие воздействия, наступает “скачок” в развитии процесса роста гребня, выражающийся в прекращении этого роста» (Завадовский, 1933, с. 94).



Рис. 1. М.М. Завадовский рядом с плакатом, демонстрирующим существование обратных связей между семенниками и гребнем петуха, 1940 г.

Fig. 1. M.M. Zavadvovskii next to a poster demonstrating the existence of feedbacks between the testes and comb of the rooster, 1940

Что касается регенерации, то Завадовский полагал, что ее можно рассматривать как одно из проявлений регуляций. По его мнению:

При повреждении органа имеет место повреждение тканей, а следовательно, и их распад. Продукты же распада возбуждают противный процесс воссоздания ткани, т. е. ее регенерации. В случае же удаления органа может иметь место не только распад ткани, стимулирующий синтез — рост и развитие этой ткани, но и выпадение суммы воздействий удаленного органа на организм в целом, что должно определить форму и вектор (направление) регенерационного процесса (Завадовский, 1933, с. 96).

В заключение статьи Завадовский вновь обращается к вопросу о взаимодействии гипофиза и половых желез, но уже в свете недавних исследований, «результаты которых вначале вызывают, пожалуй, даже недоумение, но которые становятся вполне понятны-

ми на базе сформулированного нами принципа плюс-минус взаимодействия» (Завадовский, 1933, с. 102). Он имеет в виду данные, полученные с помощью метода парабиоза¹⁵ рядом исследователей¹⁶. Так, Г. Каллас, работая с крысами, сшивал парабиотически нормальную неполовозрелую (англ., фр. *infantile*, нем. *infantil*) самку с кастрированной неполовозрелой самкой и установил, что при этом у нормальной самки наступала преждевременная половая зрелость (Kallas, 1929, 1930a). Т. Мартинс и А. Роша сшивали неполовозрелую самку с кастрированным самцом и через 6–7 дней получали у нее течку (Martins, Rocha, 1930). Такого же эффекта они добились и в случае сшивания нормального неполовозрелого самца и кастрированного самца или самки — в этом случае у нормального самца имело место преждевременное половое созревание (Martins, Rocha, 1931a). При этом если в паре нормальная неполовозрелая самка — кастрированная неполовозрелая самка последней ввести фолликулин, то преждевременного полового созревания у нормальной самки не происходит (Kallas, 1930b); подобный же эффект наблюдается в паре нормальная неполовозрелая самка — кастрированный неполовозрелый самец: если самцу пересадить семенники или ввести вытяжку из семенников, то преждевременного полового созревания у самки также не происходит (Martins, Rocha, 1931b). Завадовский указывает, что интерпретировать эти данные нужно следующим образом: после удаления половых желез устраняется их тормозящее действие на гипофиз, развивается гиперфункция последнего и повышенный уровень гормона гипофиза приводит к преждевременному половому созреванию нормального животного в паре. Если же кастрированному животному извне вводятся соответствующие половые гормоны, то гиперфункции гипофиза и, соответственно, преждевременного полового созревания второго животного не происходит.

Также Завадовский проводит обзор свежих экспериментальных данных, говорящих о том, что половая железа тормозит деятельность гипофиза. Так, «Engle, а также Hill R., Leoine W. and Witchi и Higuchi Karushigi» показали, что гипофиз кастрированных самцов крыс активнее стимулирует половое созревание неполовозрелых животных, чем гипофиз нормальных самцов¹⁷, «Aura, Edward and Seweringhaus» продемонстрировали то же самое на самцах морских свинок¹⁸, а «Evans и Simpson» показали, что гипофиз кастрированных животных активнее, чем гипофиз нормальных, и в применении к неполовозрелому яичнику¹⁹. «Meger, Leonard, Frederick, Hisow, Martins, а также Zondek и Bersseinger, Jong и Laqueur, Higuchi Karushigi» (Завадовский, 1933, с. 103) наблюдали снижение стимулирующего действия гипофиза крыс после продолжи-

¹⁵ Парабиоз — экспериментальная техника, заключающаяся в хирургическом объединении двух организмов с объединением их кровеносных систем.

¹⁶ Завадовский ссылается на данные Гельмута Калласа (Helmuth Kallas), Талеса Мартинса (Thales Martins) и Арнолду Роша (Arnoldo Rocha, фамилия «Роша» Завадовским передается как «Роха»).

¹⁷ «Engle» — это Эрл Энгл (Engle, 1929), три автора, указанные вместе и с ошибками в фамилиях — «Hill R., Leoine W. and Witchi» — это Роберт Хилл, Уильям Ливайн (Levine) и Эмиль Вичи (Witschi) (Witschi, Levine, Hill, 1932), а «Higuchi Karushigi» — Кадзусигэ (Kazushige) Хигути (Higuchi, 1931).

¹⁸ «Aura, Edward and Seweringhaus» — в реальности один человек Ора Эдвард Северингхаус (Aura Edward Severinghaus) (Severinghaus, 1932).

¹⁹ «Evans и Simpson» — Герберт Эванс и Мириам Симпсон (Evans, Simpson, 1929).

тельных инъекций гормонов яичника²⁰. Также Цондек обнаружил в моче кастратов большее количество пролана А (фолликулостимулирующий гормон гипофиза), чем у нормальных животных, что свидетельствовало о большей активности гипофиза у кастратов (Zondek, 1931, S. 256–257), а Хальвег пересаживал кастрированной неполовозрелой крысе через три недели в почку незрелый яичник, в результате чего через несколько дней у животного возникала течка, а в яичнике наблюдались фолликулы и желтые тела²¹.

Первая статья Завадовского, как уже говорилось, носила во многом программный характер, в последующих работах он попытался дать дополнительные экспериментальные иллюстрации к сформулированным им теоретическим положениям. Так, он изучил взаимодействие яичника и матки (Завадовский, Славина, 1935), семенников с одной стороны и простаты с семенными пузырьками с другой (Завадовский, Юдинцев, 1935), гипофиза и щитовидной железы (Завадовский, Воробьева, 1939а, 1939б), а также гипофиза и половых желез (Завадовский, Липгарт, 1939а, 1939б). Во всех этих случаях было обнаружено плюс-минус взаимодействие рассмотренных органов. Кроме того, Завадовский исследовал эффект ослабления функции органа при введении в организм соответствующего органотерапевтического препарата (Завадовский, 1939а) и, наоборот, стимулирующее влияние на функцию органа продуктов распада соответствующего органа (в экспериментах Завадовского — простаты и семенных пузырьков) (Завадовский, 1939с).

В 1935 г. он имел возможность представить свои исследования международной аудитории на проходившем в Ленинграде и Москве XV Международном физиологическом конгрессе. Резюме этого доклада с разной степенью полноты было опубликовано в нескольких изданиях (Завадовский, 1936а, 1936б, 1939б).

Обобщением всех работ Завадовского, посвященных принципу плюс-минус взаимодействий, стал его уже упоминавшийся труд 1941 г. «Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного» (Завадовский, 1941; перепечатано в: Завадовский, 1981, с. 17–84). В нем он провел обзор всех доступных к тому времени экспериментальных данных в пользу существования плюс-минус взаимодействий, как изложенных им самим в предыдущих статьях, так и принадлежащих другим авторам. В частности, в дополнение к сделанному ранее, он рассматривает взаимодействие гипофиза и коркового слоя надпочечника, связь между железами внутренней секреции и нервной системой, а также регуляцию системами этих желез в свете принципа плюс-минус взаимодействия некоторых функций организма: половых, лактацию, регуляцию углеводного обмена и уровня кальция в организме, сезонные изменения. Завадовский также рассмотрел некоторые практические следствия для медицины, вытекающие из существования в организме плюс-минус связей между органами (необходимость исследования при лечении гормональных нарушений не только тех желез, функция которых как будто нарушена, но и желез, которые с ними связаны плюс-минус связями; осторожность при

²⁰ «Meger, Leonard, Frederick, Hisow, Martins» — в реальности четыре человека: Роланд Мейер, Сэмюэл Леонард, Фредерик Хайсо и Стивен Мартин, имя «Frederick» было воспринято Завадовским как фамилия, некоторые фамилии также переданы неправильно (Meyer, Leonard, Hisaw, Martin, 1932). «Zondek и Bersseinger» — Бернгард Цондек и Вальтер Берблингер (Zondek, Berblinger, 1931), «Jong и Laqueur» — Самюэль де Йонг и Эрнст Лакер (de Jongh, Laqueur, 1931).

²¹ «Хальвег» — Вальтер Хольвег (Hohlweg, Dohrn, 1932).

использовании гормональных препаратов), а также критические замечания в свой адрес. Последние носили философский (или околофилософский) характер и сводились, во-первых, к утверждению, что принцип плюс-минус взаимодействия является «выражением равновесия, а не развития» (Завадовский, 1941, с. 43), во-вторых, что Завадовский, рассматривая взаимодействие органов, как бы изолирует их от остального организма, и только в таком упрощенном варианте и могут наблюдаться взаимно противоречивые отношения, которых в реальности в организме нет, и, в-третьих, он недиалектичен, поскольку диалектическое понимание предполагает единство противоположностей в рамках одной системы, а не системы из двух компонентов (Завадовский, 1941, с. 44).

Начало Великой Отечественной войны прервало работу Завадовского, посвященную принципу плюс-минус взаимодействия. Он был вынужден эвакуироваться с семьей из Москвы и сконцентрироваться на совершенствовании метода искусственного многоплодия сельскохозяйственных животных. Тем не менее некоторые работы по теме плюс-минус взаимодействий в военные годы ему провести удалось, они увидели свет уже в мирное время (Завадовский, 1945, 1947; Завадовский, Молодкина, Романова, 1945).

Дальнейшая судьба идей Завадовского

Принцип обратных связей (принцип плюс-минус взаимодействий) стал одним из важнейших теоретических обобщений в биологии. Этому в немалой степени способствовало и то, что в 1948 г. вышла эпохальная книга Н. Винера «Кибернетика, или Управление и связь в животном и машине» (Wiener, 1948), которая положила начало одноименному научному направлению, целью которого, в самых общих словах, должно было быть изучение общих законов получения, хранения, передачи и преобразования информации в сложных управляющих системах. Формализация принципа обратных связей как принципа *кибернетического* привела к возникновению кибернетического дискурса и в биологии. В этом процессе идеи Завадовского сыграли важную роль, но, насколько можно судить, их влияние ограничилось только Советским Союзом и в мировом масштабе они резонанса не имели, хотя Завадовский излагал их и на иностранных языках, и на таких представительных международных форумах, как XV Международный физиологический конгресс (1935). Так, четверть века спустя после выхода «Противоречивого взаимодействия между органами в теле развивающегося животного» ученик Завадовского П.А. Вундер отмечал, что:

Зарубежные эндокринологи признают значение связей типа плюс-минус в регуляции функции гипофиза и соответствующих желез-«мишеней». Признают они и роль таких связей в поддержании гомеостаза (feedback mechanism; push and pull principle). К сожалению, однако, имя М.М. Завадовского, которому принадлежит приоритет в создании общей концепции — принципа плюс-минус взаимодействия, в зарубежной литературе не упоминается.

И приводит пример:

Недавно в номере 13 журнала Zeit. F. d. ges. Innere Mediz. за 1962 г. Dönnner опубликовал статью, посвященную значению «кибернетического принципа в эндокринной регуляции».

Под этим принципом автор имел в виду роль обратных связей в регуляции эндокринных желез, значение связей типа плюс-минус в этой регуляции, словом, то, что М.М. Завадовский сформулировал уже давно. Однако в этой статье нельзя найти ссылки ни на одну работу талантливого русского ученого (Вундер, 1965, с. 7–8).

Здесь Вундер имеет в виду статью Г. Дёрнера «Кибернетические принципы действия при эндокринных регуляциях» (Dörner, 1962), сам же Вундер напомнил о вкладе Завадовского в формулирование принципа обратных связей в статье 1962 г. (Вундер, 1962).

Тем не менее, как уже говорилось, в Советском Союзе и постсоветской России идеи Завадовского получили широкую известность, причем среди не только биологов, но и математиков. Среди тех, кто сделал особенно много для введения идей Завадовского в научный оборот, пусть даже и критикуя их в некоторых аспектах, можно упомянуть биолога и философа Александра Александровича Малиновского (1909–1996) (Малиновский, 1945, 1960, 1968)²², учеников Завадовского Павла Абрамовича Вундера (1905–2004) (Вундер, 1962) и Михаила Семеновича Мицкевича (1903–1995) (Мицкевич, 1957).

Высоко ценил идеи Завадовского видный математик и кибернетик А.А. Ляпунов: по воспоминаниям Н.Н. Воронцова, на кибернетическом семинаре, организованном Ляпуновым на мехмате МГУ в 1950-х гг., «доклад М.М. Завадовского о принципе “плюс-минус-взаимодействия” произвел огромное впечатление. Эти работы, печатавшиеся еще в 30-е — начале 40-х годов <...> по сути дела, оставались непонятыми современниками-биологами и неизвестными творцу кибернетики Н. Винеру. А.А. Ляпунов неоднократно подчеркивал приоритет М.М. Завадовского как пионера биокибернетики» (Завадовский, 1991, с. 328).

В 1981 г. под редакцией Мицкевича увидела свет упоминавшаяся выше коллективная монография «Механизмы гормональных регуляций и роль обратных связей в явлениях развития и гомеостаза», выход которой был приурочен к 90-летию со дня рождения Завадовского и которая стала данью памяти ученого (Механизмы..., 1981). В ней, среди прочего, приводятся биография Завадовского, список его трудов, воспроизводится его классический труд «Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного». В статьях, составляющих том, рассматривается история становления взглядов Завадовского на принцип плюс-минус взаимодействия и проводится их анализ с точки зрения науки того времени.

В советских и постсоветских историко-научных и обзорных работах, посвященных истории кибернетики, Завадовский также не обойден вниманием. Приведем в качестве примеров работы М.Г. Гаазе-Рапопорта (1989, с. 59), В.И. Федорова (2006, с. 291; 2007, с. 76), А.Н. и В.В. Коваленко (2008, с. 19–20), В.Н. Казакова (2018, с. 67).

Заключение

Подводя итоги, можно констатировать, что Завадовский стал ведущей фигурой в утверждении принципа обратных связей (плюс-минус взаимодействия) в био-

²² Перечисленные и другие издания Малиновского перепечатаны в книге: Малиновский, 2000. Там же имеется подробная биография ученого.



Рис. 2. 2а, 2б. Дарственная надпись М.М. Завадовского на титульной странице его работы «Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного», адресованная А.А. Ляпунову. Открытый архив СО РАН. Архив А.А. Ляпунова (http://odasib.ru/openarchive/Portrait.cshtml?id=Xu1_pavl_635766969644249164_23153)

Fig.2. M. M. Zavodovskii's gift inscription on the title page of his work "Contradictory Interaction between Organs in the Body of a Developing Animal", addressed to A.A. Lyapunov

логии в Советском Союзе. Некоторые другие исследователи (например, Ляпунов) распространяли его идеи еще дальше, в сферу кибернетики. Такое положение дел стало возможным благодаря одной характерной особенности научного характера Завадовского: будучи блестящим и очень продуктивным экспериментатором, он активно стремился к теоретическому осмыслению и универсализации накопленных экспериментальных данных. Пиком его теоретической мысли стало создание к 1930-м гг. целого нового научного направления — динамики развития организма, целью которой было в первую очередь изучение индивидуального развития организма, но также изучение развития в живой природе в широком смысле этого слова — как «цикла превращений, начиная от яйцеклетки и до зрелого организма и от последнего до иначе построенного организма» (Завадовский, 1931, с. 4) — путем синтеза подходов физиологии, механики развития, генетики и науки об эволюции; истоки динамики развития лежали в осмыслении и универсализации относительно частных исследований по изучению закономерностей формирования половых признаков. Похожая история имела место и с формулированием принципа плюс-минус взаимодействий: Завадовский основывался на эндокринологическом материале, однако выводы делал универсальные и общебиологические, рассматривая изучение

плюс-минус взаимодействий в организме как главу динамики развития. Как он писал сам:

<...> развитие организма осуществляется на основе взаимодействий, существующих между органами или частями целого организма (и, конечно, организма и его частей с внешней средой). Взаимодействие частей организма представляет собою основную проблему динамики развития организма (особи) подобно тому, как взаимоотношения между особями, согласно бессмертной концепции Чарльза Дарвина, представляют собою основное в развитии вида (Завадовский, 1941, с. 9).

Плюс-минус взаимодействия, таким образом, это не локальный механизм, удерживающий эндокринную систему в состоянии равновесия, а универсальный механизм, обеспечивающий развитие живого. Не все смелые предположения проходят испытание временем, но эта идея Завадовского его выдержала вполне.

Литература

Белов Н.А. Учение о внутренней секреции органов и тканей и его значение в современной биологии // Новое в медицине. 30 ноября 1911 г. № 22. Стб. 1227–1236.

Белов Н.А. Физиология типов. Опыт исследования психофизических особенностей личности в зависимости от эргоногенеза. Орел: Красная книга, 1924. 245 с.

Белозеров О.П. М.М. Завадовский и динамика развития организма, или Об одной забытой программе изучения индивидуального развития // Историко-биологические исследования. 2018. Т. 10. № 4. С. 39–71.

Белозеров О.П. Неудача, проложившая путь к успеху: искусственные фримартины и открытие обратных связей в эндокринной системе К. Муром и Д. Прайс // Вопросы истории естествознания и техники. 2022. Т. 43. № 2. С. 263–272.

Вундер П.А. Принцип «плюс-минус взаимодействия» между органами и его значение для эндокринологии в свете современных данных // Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1962. Т. 8. № 1. С. 117–126.

Вундер П.А. Процессы саморегуляции в эндокринной системе. М.: Медицина, 1965. 186 с.

Гаазе-Рапопорт М.Г. О становлении кибернетики в СССР // Кибернетика: прошлое для будущего. Этюды по истории отечественной кибернетики. Теория управления. Автоматика. Биокибернетика / Ред. Б.В. Бирюков. М.: Наука, 1989. С. 59.

Завадовский Б.М. Очерки внутренней секреции. Л.: Прибой, 1928. 331 с.

Завадовский М.М. Пол и развитие его признаков. М.: Госиздат, 1922. 255 с.

Завадовский М.М. Динамика развития организма. М.: Госмедгиз, 1931. 475 с.

Завадовский М.М. Некоторые закономерности в гуморальном взаимодействии органов и тканей развивающегося организма. Принцип плюс-минус взаимодействия в развитии особи (предварительное сообщение) // Успехи современной биологии. 1933. Т. 2. Вып. 4–5. С. 86–103.

Завадовский М.М. О влиянии вторично-половых признаков на половые железы // Труды по динамике развития. 1935. Т. 9. С. 203–208.

Завадовский М.М. О взаимно-противоречивом взаимодействии органов в теле животного // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1936а. Т. 21. Вып. 5–6. С. 710–711.

Завадовский М.М. О взаимно-противоречивом взаимодействии органов в теле животного // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1936б. Т. 1. Вып. 3. С. 190–192.

Завадовский М.М. Временное ослабление функции органа при введении в тело животного одноименного органотерапевтического препарата и динамика этого явления // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1939а. Т. 7. Вып. 6. С. 541–543.

Завадовский М.М. О взаимно-противоречивом взаимодействии органов в теле животного // Труды по динамике развития. 1939b. Т. 11. С. 313–318.

Завадовский М.М. Стимулирующее влияние продуктов распада простаты и семенных пузырьков на соответствующие органы нормальных и кастрированных крыс // Труды по динамике развития. 1939c. Т. 11. С. 343–349.

Завадовский М.М. Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного. Предварительное сообщение. М.: Издание МГУ, 1941. 80 с. (Ученые записки МГУ. 1941. Вып. 47).

Завадовский М.М. Угнетающее влияние высоких доз гонадостимулятора на половую железу // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1945. Т. 20. Вып. 3. № 9. С. 3–4.

Завадовский М.М. Положение щитовидной железы в цепи эндокринной регуляции углеводного обмена // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1947. Т. 24. Вып. 1. С. 3–7.

Завадовский М.М. Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного // Механизмы гормональных регуляций и роль обратных связей в явлениях развития и гомеостаза / Отв. ред. М.С. Мицкевич. М.: Наука, 1981. С. 17–84.

Завадовский М.М. Страницы жизни. М.: Изд-во МГУ, 1991.

Завадовский М.М., Воробьева Е. К вопросу о взаимодействии гипофиза и щитовидной железы в организме (согласно принципу \pm взаимодействия) // Труды по динамике развития. 1939a. Т. 11. С. 322–340.

Завадовский М.М., Воробьев Е.И. Взаимно противоречивое взаимодействие тиреотропной функции гипофиза и щитовидной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1939b. Т. 7. Вып. 6. С. 529–532.

Завадовский М.М., Лунгарт Т. Взаимно противоречивое взаимодействие гонадотропной функции гипофиза и половых желез. Сообщение I. Уменьшение гонадотропной активности гипофиза после введения в организм гонадотропного агента извне // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1939a. Т. 7. Вып. 6. С. 533–536.

Завадовский М.М., Лунгарт Т. Взаимно противоречивое взаимодействие гонадотропной функции гипофиза и половых желез. Сообщение II. Осуществляется ли влияние сыворотки жеребых кобыл или пролана на гипофиз через половую железу или помимо нее? // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1939b. Т. 7. Вып. 6. С. 537–540.

Завадовский М.М., Молодкина Л.Н., Романова Л.С. Восстановление функции щитовидной железы после прекращения введения тиреоидина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1945. Т. 20. Вып. 6. С. 57–61.

Завадовский М.М., Славина Е. К вопросу о взаимодействии яичника и матки // Труды по динамике развития. 1935. Т. 9. С. 227–231.

Завадовский М.М., Юдинцев С.Д. Взаимодействие между семенниками и простатой с семенными пузырьками у крыс // Труды по динамике развития. 1935. Т. 9. С. 233–246.

Казаков В.Н. Гомеостаз. Сообщение 3. Обратная связь как один из ведущих механизмов стабилизации функций в организме // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2018. Т. 27. № 2. С. 54–78.

Карлик Л.Н. Клод Бернар. М.: Наука, 1964.

Коваленко А.Н., Коваленко В.В. Общие принципы организации биологических систем // Системные радиационные синдромы. Николаев: Изд-во НГГУ им. Петра Могилы, 2008. С. 19–20 (Гл. 1).

Кубаркин Л.В. Одноламповый регенератор. Как его сделать и как получить от него наилучшие результаты. 3-е изд. М.: Труд и книга, 1929. 80 с.

Линтварева Н.О. О влиянии экспериментального гипертиреозидизма на беременность у морских свинок // Труды Лаборатории экспериментальной биологии Московского зоопарка. 1929. Т. 5. С. 107–119.

Малиновский А.А. Типы взаимодействия и их значение в организме. 1943 // Рефераты работ учреждений Отделения биологических наук АН СССР за 1941–1943 гг. М. — Л.: Изд-во АН СССР, 1945. С. 292–293.

Малиновский А.А. Типы управляющих биологических систем и их приспособительное значение // Проблемы кибернетики / Ред. А.А. Ляпунов. М.: Госфизматиздат, 1960. Вып. 4. С. 150–181.

Малиновский А.А. Некоторые вопросы организации биологических систем // Организация и управление (вопросы теории и практики) / Пред. редкол. А.И. Берг. М.: Наука, 1968. С. 105–138.

Малиновский А.А. Тектология. Теория систем. Теоретическая биология. М.: Эдиториал УРСС, 2000. 446 с.

Механизмы гормональных регуляций и роль обратных связей в явлениях развития и гомеостаза / Отв. ред. М.С. Мицкевич. М.: Наука, 1981. 332 с.

Мицкевич М.С. Железы внутренней секреции в зародышевом развитии птиц и млекопитающих. М.: Изд-во АН СССР, 1957. 16 с.

Сеченов И.М. Избранные произведения. В 2 т. Т. 1: Физиология и психология. М.: Изд-во АН СССР, 1952. 772 с.

Петрушенко Л.А. Концепция параллельно-перекрестного взаимодействия («закон замкнутых пространств») и философские взгляды русского физиолога Н.А. Белова // Организация и управление: вопросы теории и практики / Пред. редкол. А.И. Берг. М.: Наука, 1968. С. 163–186.

Федоров В.И. Физиология и кибернетика. История взаимопроникновения идей // Из истории кибернетики / Отв. ред. А.С. Алексеев, ред.-сост. Я.И. Фет. Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2006.

Федоров В.И. Физиология и кибернетика: история взаимопроникновения идей, современное состояние и перспективы. К 60-летию написания Н. Винером книги «Кибернетика» // Успехи физиологических наук. 2007. Т. 38. № 3. С. 72–86.

Bell Ch. The Hand, Its Mechanism and Vital Endowments as Evincing Design. London: William Pichering, 1834.

Béloff N.A. Mécanisme de l'immunité dans les organismes polycellulaires // Premier Congrès international de pathologie comparée, organisé par la Société de pathologie comparée. Tenu à la Faculté de médecine de l'Université de Paris, 17–23 octobre 1912. Paris, 1914. Т. 2: Comptes rendus ed communications. P. 735–745.

Bennett S. A brief history of automatic control // IEEE Control Systems Magazine. 1996. Vol. 16. Iss. 3. P. 17–25.

Bennett S. A History of Control Engineering 1800–1930. Stevenage, UK; New York: Peter Peregrinus Ltd., 1979. 214 p.

Bennett S. A History of Control Engineering 1930–1955. Stevenage, UK; New York: Peter Peregrinus Ltd., 1993. 250 p.

Biedle A. Innere Sekretion (Vorlesungen im Sommer-Semester 1902) // Wiener Klinik. 1903. Jahrgang 29. H. 10–11. S. 281–338.

Black H.S. Stabilized feedback amplifiers // Electrical Engineering. 1934. Vol. 53. No. 1. P. 114–120.

Cagnetto G. Neuer Beitrag zum Studium der Akromegalie mit besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang der Akromegalie mit Hypophysengeschwülsten // Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, 1907. Bd. 187. H. 2. S. 197–244.

Comte L. Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde // Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. 1898. Bd. 23. H. 1. S. 90–110.

Dörner G. Kybernetische Wirkungsprinzipien bei endokrinen Regulation // Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete. 1962. Nr. 13. S. 574–580.

Engle E.T. The effect of daily transplants of the anterior lobe from gonadectomized rats on immature test animals // *American Journal of Physiology*. 1929. Vol. 88. No. 1. P. 101–106.

Erdheim J., Stumme E. Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse // *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*. 1909. Bd. 46. H. 1. S. 1–132.

Evans H.M., Simpson M. E. A comparison of anterior hypophyseal implants from normal and gonadectomized animals with reference to their capacity to stimulate the immature ovary // *The American Journal of Physiology*. 1929. Vol. 89. No. 2. P. 371–374.

Fichera G. Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration // *Archives italiennes de biologie*. 1905. T. 43. Fasc. 3. P. 405–426.

Fischer B. Die Beziehungen des Hypophysentumors zu Akromegalie und Fettsucht // *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*. 1910a. Bd. 5. H. 2. S. 351–393.

Fischer B. Die Beziehungen des Hypophysentumors zu Akromegalie und Fettsucht (Schluss aus Heft 2) // *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*. 1910b. Bd. 5. H. 3. S. 387–641.

Gley E. Nouvelles recherches sur les effets de la thyroïdectomie chez le lapin // *Archives de physiologie normale et pathologique*. Série 5. 1892. T. 4. P. 664–669.

Goldstein K. Ein Fall von Akromegalie nach Kastration bei einer erwachsenen Frau // *Münchener medizinische Wochenschrift*. 1913. Jahrgang 60. Nr. 14. S. 757–759.

Guerrini G. Sulla funzione della ipofisi, ricerche sperimentali // *Lo Sperimentale*. Archivio di biologia normale e patologica. 1904. Anno 58. Fasc. 5. P. 837–882.

Guerrini G. Über die Funktion der Hypophyse // *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*. 1905. Bd. 16. Nr. 5. S. 177–183.

Haberlandt L. Über hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere durch subkutane Transplantation von Ovarien trächtiger Weibchen // *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1922. Bd. 194. S. 235–270.

Haberlandt L. Über hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere. II. Mitteilung. Injektionsversuche mit Corpus luteum-, Ovarial- und Placenta-Opton // *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1924. Bd. 202. S. 1–13.

Haberlandt L. Über hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere. III. Mitteilung. Fütterungsversuche mit Ovarial- und Placenta-Opton // *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1927. Bd. 216. S. 525–533.

Hammond J. *The Physiology of Reproduction in the Cow*. Cambridge: At the University Press, 1927.

Higuchi K. Über Brunsterscheinung an infantilen Ratten by Hypophysenimplantation von kastrierten und normalen Spendern und in Verbindung mit Injektion von Follikelhormon oder Luteolipex // *Zentralblatt für Gynäkologie*. 1931. Nr. 31. S. 2341–2344.

Hofmeister F. Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes // *Beiträge zur klinischen Chirurgie*. 1894. Bd. 11. H. 2. S. 441–523.

Hohltweg W., Dohrn M. Über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen // *Klinische Wochenschrift*. 1932. Jahrgang 11. Nr. 6. S. 233–235.

Holmes F.L. Claude Bernard, The "Milieu Intérieur", and Regulatory Physiology // *History and Philosophy of the Life Sciences*. 1986. Vol. 8. No. 1. P. 3–25.

Iscovesco H. Le lipóide utéro-stimulant de l'ovaire. Propriétés physiologique // *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie*. 1912a. 64e Année. T. 2. P. 104–106.

Iscovesco H. Les lipóides du corps jaune; leur rôle dans l'involution post-puerpérale de l'utérus // *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie*. 1912b. 64e Année. T. 2. P. 189–191.

Jongh de S.E., Laqueur E. Antagonismus von Menformon und Hormonen des Hypophysenvorderlappens // *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1931. Bd. 227. H. 1. S. 57–70.

Kallas H. Puberté précoce par parabiose // *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*. 1929. T. 100. P. 979–980.

Kallas H. Parabiose und Hypophysenvorderlappen // Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 1930a. Bd. 223. H. 1. S. 232–250.

Kallas H. Zur Frage nach der Innersekretorischen Tätigkeit des infantilen Eierstockes // Klinische Wochenschrift. 1930b. Jahrgang 9. Nr. 29. S. 1345–1346.

Kim O.-J. Development of neurophysiology in the early twentieth century: Charles Scott Sherrington and The Integrative Action of the Nervous System // Korean Journal of Medical History. 2001. Vol. 10. No. 1. P. 1–22.

Kolde W. Untersuchungen von Hypophysen bei Schwangerschaft und nach Kastration // Archiv für Gynäkologie. 1912. Bd. 98. H. 3. S. 505–524.

Leonhardt M. Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse für das Wachstum im Organismus // Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. 1897. Bd. 149. H. 2. S. 341–377.

Martins Th., Rocha A. La régulation de l'hypophyse par le testicule. Expériences de parabiose // Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie et de ses filiales. 1930. T. 105. P. 795–796.

Martins Th., Rocha A. La régulation de l'hypophyse par le testicule // Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie et de ses filiales. 1931a. T. 106. P. 510–511.

Martins Th., Rocha A. The regulation of the hypophysis by the testicle, and some problems of sexual dynamics // Endocrinology. 1931b. Vol. 15. No. 5. P. 421–434.

Mayer E. Über die Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Hypophysis // Archiv für Gynäkologie. 1910. Bd. 90. H. 3. S. 600–625.

Mayr O. The Origins of Feedback Control. Cambridge, MA; London: The MIT Press, 1970. 151 p.

Meyer R.K., Leonard S.L., Hisaw F.L., Martin S.J. The influence of oestrin on the gonad-stimulating complex of the anterior pituitary of castrated male and female rats // Endocrinology. 1932. Vol. 16. No. 6. P. 655–665.

Mindell D.A. Human and Machine. Feedback, Control, and Computing before Cybernetics. Baltimore; London: The Johns Hopkins University, 2002. 465 p.

Moore, C.R. A critique of sex hormone antagonism // Proceedings of the Second International Congress for Sex Research, London, 1930 / A.W. Greenwood (ed.). London: Oliver & Boyd, Ltd., 1931. P. 293–303.

Moore C.R. Hormonal mechanism in the control of reproductive phenomena // Труды по динамике развития. 1935. Т. 10. С. 189–203.

Moore C.R., Price D. The question of sex hormone antagonism // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1930. Vol. 28. P. 38–40.

Moore C. R., Price D. Gonad hormone functions, and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex Hormone antagonism // American Journal of Anatomy. 1932. Vol. 50. No. 1. P. 13–71.

Parkes A.S., Bellerby C.W. Studies on the internal secretions of the ovary: V. The oestrus-inhibiting function of the corpus luteum // The Journal of Physiology. 1927. Vol. 64. No. 3. P. 233–245.

Okintschitz L. Über die gegenseitigen Beziehungen einiger Drüsen mit innerer Sekretion // Archiv für Gynäkologie. 1914. Bd. 102. H. 2. S. 333–410.

Rogowitsch N. Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse // Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. 1889. Bd. 4. S. 453–470.

Severinghaus A.E. The effect of castration in the guinea pig upon the sex-maturing potency of the anterior pituitary // American Journal of Physiology. 1932. Vol. 101. No. 2. P. 309–315.

Sex and Internal Secretions. A Survey of Recent Research / E. Allen (ed.). London: Baillière, Tindall & Cox, 1932.

Sherrington Ch.S. On the anatomical constitution of nerves of skeletal muscles; with remarks on recurrent fibres in the ventral spinal nerve-root // The Journal of Physiology. 1894. Vol. 17. No. 3–4. P. 211–258.

Stieda H. Über das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse // Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. 1890. Bd. 7. S. 535–552.

Tandler J. Über den Einfluss der innersekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die äußere Erscheinung des Menschen // Wiener klinische Wochenschrift. 1910. Jahrgang 23. Nr. 13. S. 459–467.

Walter F.K. Schilddrüse und Regeneration // Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen. 1910. Bd. 31. H. 1. S. 91–130.

Witschi E., Levine W.T., Hill R.T. Endocrine reactions of X-ray sterilized males // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1932. Vol. 29. No. 8. P. 1024–1026.

Wiener N. Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine. Paris: Hermann & Cie, Editeurs, 1948.

Wise P. Claude Bernard and the milieu intérieur: Origin and evolution of the concept // Dialysis: History, Development, and Promise / T.S. Ing, M.A. Rahman, C.M. Kjellstrand (eds.). Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2012. P. 13–18.

Zondek B. Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Untersuchungen zur Biologie und Klinik der weiblichen Genitalfunktion. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1931.

Zondek B., Berblinger W. Der Einfluss des weiblichen Sexualhormons und der Hypophysenvorderlappenhormone auf die Struktur der Ratten- und Mäusehypophyse // Klinische Wochenschrift. 1931. Jahrgang 10. Nr. 23. S. 1061–1064.

M.M. Zavadovskii and the establishment of the principle of feedback control in biology

OLEG P. BELOZEROV

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

Feedbacks are widespread in engineering and living nature and their study can shed light on important aspects of the functioning of living things. This article will review the contribution that Mikhail Mikhailovich Zavadovskii (1891–1957) made to the establishment of the principle of feedback control in biology. One of the leading Soviet endocrinologists and specialists in the field of developmental biology in the 1920s and 1940s, in the 1930s and 1940s he published a series of papers, of which the most important were the article “Some Regularities in Humoral Interaction of Organs and Tissues of the Developing Organism. The Principle of Plus-Minus Interaction in the Development of the Individual (Preliminary Communication)” (1933) and the book “Contradictory Interaction between Organs in the Body of the Developing Animal. Preliminary Report” (1941), in which he formulated, using as experimental illustrations data from the field of endocrinology, the principles of functioning of biological systems based on feedbacks (Zavadovskii himself called feedbacks plus-minus interactions or mutually contradictory interactions). Although Zavadovskii was not the first to propose the idea of the existence of feedback control in biological systems or the first to experimentally discover it in the endocrine system, he was, in fact, the main Soviet proponent of using the principle of feedback control to explain the functioning of biological systems, although outside the USSR his work on the subject, as far as can be judged, remained unknown.

The reconstruction of the source base of Zavadovskii’s ideas about plus-minus interactions became a separate task of the article, since in his works of “the plus-minus cycle” he practically does not give references to the works of other scientists, on which he relied when creating his concept.

Keywords: M.M. Zavadvovskii, N.A. Belov, C.R. Moore, D. Price, feedback control, plus-minus interactions, hormones, endocrinology, biological systems.

References

- Allen, E. (Ed.). (1932). *Sex and Internal Secretions. A Survey of Recent Research*. London: Baillière, Tindall & Cox.
- Bell, Ch. (1834). *The Hand, Its Mechanism and Vital Endowments as Evincing Design*. London: William Pichering.
- Béloff, N.A. (1914). Mécanisme de l'immunité dans les organismes polycellulaires, in: *Premier Congrès international de pathologie comparée, organisé par la Société de pathologie comparée*. Tenu à la Faculté de médecine de l'Université de Paris, 17–23 octobre 1912. Paris, t. 2: Comptes rendus et communications, pp. 735–745.
- Belov, N.A. (1911). Uchenie o vnutrennej sekrecii organov i tkanej i ego znachenie v sovremennoj biologii [The doctrine of internal secretion of organs and tissues and its significance in modern biology]. *Novoe v medicine*. 30 nojabrja, 22, 1227–1236.
- Belov, N.A. (1924). *Fiziologija tipov. Opyt issledovanija psihofizicheskikh osobennostej lichnosti v zavisimosti ot jergonogeneza* [Physiology of types. The experience of studying the psychophysical characteristics of personality depending on ergonogenesis]. Orel: Krasnaja kniga (in Russian).
- Belozerov, O.P. (2018). M.M. Zavadvovskii i dinamika razvitiya organizma, ili Ob odnoj zabytoj programme izuchenija individual'nogo razvitiya [M.M. Zavadvovskii and developmental dynamics of the organism, or on one forgotten program of the study of individual development]. *Istoriko-biologicheskie issledovanija*, 10 (4), 39–71
- Belozerov, O.P. (2022). Neudacha, prolozhivshaja put' k uspehu: iskusstvennye frimartiny i otkrytie obratnyh svjazej v jendokrinoj sisteme K. Murom i D. Prais [A failure that paved the road to success: induced freemartins and discovery of feedback control in the endocrine system by Carl R. Moore and Dorothy Price]. *Voprosy istorii estestvoznaniya i tehniki*, 43 (2), 263–272.
- Bennett, S. (1979). *A History of Control Engineering 1800–1930*. Stevenage, UK; New York: Peter Peregrinus Ltd.
- Bennett, S. (1993). *A History of Control Engineering 1930–1955*. Stevenage, UK; New York: Peter Peregrinus Ltd.
- Bennett, S. (1996). A brief history of automatic control. *IEEE Control Systems Magazine*, 16 (3), 17–25.
- Biedle, A. (1903). Innere Sekretion (Vorlesungen im Sommer-Semester 1902). *Wiener Klinik*, Jahrgang 29, 10–11, 281–338.
- Black, H.S. (1934). Stabilized feedback amplifiers. *Electrical Engineering*, 53 (1), 114–120.
- Cagnetto, G. (1907). Neuer Beitrag zum Studium der Akromegalie mit besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhang der Akromegalie mit Hypophysengeschwülsten. *Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 187 (2), 197–244.
- Comte, L. (1898). Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, Bd. 23. H. 1. S. 90–110
- Dörner, G. (1962). Kybernetische Wirkungsprinzipien bei endokrinen Regulation. *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, 13, 574–580.
- Engle, E.T. (1929). The effect of daily transplants of the anterior lobe from gonadectomized rats on immature test animals. *American Journal of Physiology*, 88 (1), 101–106.
- Erdheim, J., Stumme, E. (1909). Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, 46 (1), 1–132.
- Evans, H.M., Simpson, M.E. (1929). A comparison of anterior hypophyseal implants from normal and gonadectomized animals with reference to their capacity to stimulate the immature ovary. *The American Journal of Physiology*, 89 (2), 371–374.
- Fedorov, V.I. (2006). *Fiziologija i kibernetika. Istorija vzaimoproniknovenija idej* [Physiology and cybernetics. The history of the interpenetration of ideas], in: Alekseev A.S. (Ed.), Fet Ja.I. (Comp.), Iz istorii kibernetiki [From the history of cybernetics]. Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo «Geo» (in Russian).
- Fedorov, V.I. (2007). Fiziologija i kibernetika: istorija vzaimoproniknovenija idej, sovremennoe sostojanie i perspektivy. K 60-letiju napisanija N. Vinerom knigi «Kibernetika» [Physiology and cybernetics: the history of the interpenetration of ideas, current state and prospects. On the 60th anniversary of N. Wiener's writing of the book «Cybernetics»]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 38 (3), 72–86

- Fichera, G. (1905). Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration. *Archives italiennes de biologie*, 43 (3), 405–426.
- Fischer, B. (1910). Die Beziehungen des Hypophysentumors zu Akromegalie und Fettsucht. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, 5 (2), 351–393.
- Fischer, B. (1910). Die Beziehungen des Hypophysentumors zu Akromegalie und Fettsucht (Schluss aus Heft 2). *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, 5 (3), 387–641.
- Gaaze-Rapoport, M.G. (1989). O stanovlenii kibernetiki v SSSR [On the formation of cybernetics in the USSR]. in: Biri ukov B.V. (Ed.). *Kibernetika: proshloe dlja budushhego. Eitjudy po istorii otechestvennoj kibernetiki. Teorija upravlenija. Avtomatika. Biokibernetika* [Cybernetics: the past for the future. Studies on the history of Russian cybernetics. Management theory. Automation. Biocybernetics]. Moscow: Nauka (in Russian).
- Gley, E. (1892). Nouvelles recherches sur les effets de la thyroïdectomie chez le lapin. *Archives de physiologie normale et pathologique*. Série 5, 4, 664–669.
- Goldstein, K. (1913). Ein Fall von Akromegalie nach Kastration bei einer erwachsenen Frau. *Münchener medizinische Wochenschrift*, Jahrgang 60, 14, 757–759.
- Guerrini, G. (1904). Sulla funzione della ipofisi, ricerche sperimentali. Lo Sperimentale. *Archivio di biologia normale e patologica*, Anno 58, 5, 837–882.
- Guerrini, G. (1905). Über die Funktion der Hypophyse. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 16 (5), 177–183.
- Haberlandt, L. (1922). Über hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere durch subkutane Transplantation von Ovarien trächtiger Weibchen. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 194, 235–270.
- Haberlandt, L. (1924). Über hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere. II. Mitteilung. Injektionsversuche mit Corpus luteum-, Ovarial- und Placenta-Opton. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 202, 1–13.
- Haberlandt, L. (1927). Über hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere. III. Mitteilung. Fütterungsversuche mit Ovarial- und Placenta-Opton. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 216, 525–533.
- Hammond, J. (1927). *The Physiology of Reproduction in the Cow*. Cambridge: At the University Press.
- Higuchi, K. (1931). Über Brunsterscheinung an infantilen Ratten by Hypophysenimplantation von kastrierten und normalen Spendern und in Verbindung mit Injektion von Follikelhormon oder Luteolipex. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 31, 2341–2344.
- Hofmeister, F. (1894). Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. *Beiträge zur klinischen Chirurgie*, 11 (2), 441–523.
- Hohlweg, W., Dohrn, M. (1932). Über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. *Klinische Wochenschrift*, Jahrgang 11, 6, 233–235.
- Holmes, F.L. (1986) Claude Bernard, The “Milieu Intérieur”, and Regulatory Physiology. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 8 (1), 3–25.
- Iscovesco, H. (1912). Le lipoïde utéro-stimulant de l'ovaire. Propriétés physiologique. *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie*, 64e Année, 2, 104–106.
- Iscovesco, H. (1912). Les lipoïdes du corps jaune; leur rôle dans l'involution post-puerpérale de l'utérus. *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie*, 64e Année, 2, 189–191.
- Jongh, de S.E., Laqueur, E. (1931). Antagonismus von Menformon und Hormonen des Hypophysenvorderlappens. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 227 (1), 57–70.
- Kallas, H. (1929). Puberté précoce par parabiose. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*, 100, 979–980.
- Kallas, H. (1930). Parabiose und Hypophysenvorderlappen. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 223 (1), 232–250.
- Kallas, H. (1930). Zur Frage nach der Innersekretorischen Tätigkeit des infantilen Eierstockes. *Klinische Wochenschrift*, Jahrgang 9, 29, 1345–1346.
- Karlik, L.N. (1964). *Klod Bernar* [Claude Bernard]. Moscow: Nauka.
- Kazakov, V.N. (2018). Gomeostaz. Soobshhenie 3. Obratnaja svjaz' kak odin iz vedushhih mehanizmov stabilizacii funkcij v organizme [Homeostasis. Report 3. Feedback as one of the leading mechanisms for stabilizing functions in the body]. *Arhiv klinicheskij i jeksperimental'noj mediciny*, 27 (2), 54–78 (in Russian).
- Kim, O.-J. (2001). Development of neurophysiology in the early twentieth century: Charles Scott Sherrington and The Integrative Action of the Nervous System. *Korean Journal of Medical History*, 10 (1), 1–22.
- Kolde, W. (1912). Untersuchungen von Hypophysen bei Schwangerschaft und nach Kastration. *Archiv für Gynäkologie*, 98 (3), 505–524.

Kovalenko, A.N., Kovalenko, V.V. (2008). Obshhie principy organizacii biologicheskikh sistem [General principles of organization of biological systems], in: *Sistemnye radiacionnye sindromy* [Systemic radiation syndromes]. Nikolaev: Izdatel'stvo NGGU im. Petra Mogily (chapter 1) (in Russian).

Kubarkin, L.V. (1929). *Odnolampovyy regenerators. Kak ego sdelat' i kak poluchit' ot nego nailuchshie rezul'taty. 3-e izd.* [Single-lamp regenerator. How to make it and how to get the best results from it. 3rd ed.]. Moscow: Trud i kniga.

Leonhardt, M. (1897). Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse für das Wachstum im Organismus. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 149 (2), 341–377.

Lintvareva, N.O. (1929). O vlijanii jeksperimental'nogo gipertireoidizma na beremennost' u morskikh svinok [On the effect of experimental hyperthyroidism on pregnancy in guinea pigs]. *Trudy Laboratorii jeksperimental'noj biologii Moskovskogo zooparka*, 5, 107–119.

Malinovskii A.A. (1968). Nekotorye voprosy organizacii biologicheskikh sistem [Some issues of the organization of biological systems], in: Berg A.I. (Ed.), *Organizacija i upravlenie (voprosy teorii i praktiki)* [Organization and management (issues of theory and practice)]. Moscow: Nauka, 105–138 (in Russian).

Malinovskii, A.A. (1945). Tipy vzaimodejstviya i ih znachenie v organizme. 1943 [Types of interaction and their significance in the body. 1943], in: *Referaty rabot uchrezhdenij Otdeleniya biologicheskikh nauk AN SSSR za 1941–1943 gg.* [Abstracts of works of institutions of the Department of Biological Sciences of the USSR Academy of Sciences for 1941–1943]. Moscow, Leningrad: Izdatel'stvo AN SSSR, 292–293 (in Russian).

Malinovskii, A.A. (1960). Tipy upravljajushchih biologicheskikh sistem i ih prisposobitel'noe znachenie [Types of control biological systems and their adaptive significance], in: A.A. Ljapunov (Ed.), *Problemy kibernetiki* [Problems of cybernetics]. Moscow: Gosfizmatizdat, 4, 150–181 (in Russian).

Malinovskii, A.A. (2000). *Tektologija. Teorija sistem. Teoreticheskaja biologija* [Tectology. Theory of systems. Theoretical Biology]. Moscow: Editorial URSS (in Russian).

Martins, Th., Rocha, A. (1930). La régulation de l'hypophyse par le testicule. Expériences de parabiose. *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie et de ses filiales*, 105, 795–796.

Martins, Th., Rocha, A. (1931). La régulation de l'hypophyse par le testicule. *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de biologie et de ses filiales*, 106, 510–511.

Martins, Th., Rocha, A. (1931). The regulation of the hypophysis by the testicle, and some problems of sexual dynamics. *Endocrinology*, 15 (5), 421–434.

Mayer, E. (1910). Über die Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Hypophysis. *Archiv für Gynäkologie*, 90 (3), 600–625.

Mayr, O. (1970). *The Origins of Feedback Control*. Cambridge, MA; London: The MIT Press.

Meyer, R.K., Leonard, S.L., Hisaw, F.L., Martin, S.J. (1932). The influence of oestrin on the gonad-stimulating complex of the anterior pituitary of castrated male and female rats. *Endocrinology*, 16 (6), 655–665.

Mindell, D.A. (2002). *Human and Machine. Feedback, Control, and Computing before Cybernetics*. Baltimore; London: The Johns Hopkins University.

Mickevich, M.S. (1957). *Zhelezy vnutrennej sekrecii v zarodyshevom razvitii ptic i mlekopitajushchih* [Endocrine glands in the embryonic development of birds and mammals]. Moscow: Izdatel'stvo AN SSSR (in Russian).

Mickevich, M.S. (Ed.). (1981). *Mehanizmy gormonal'nykh reguljacij i rol' obratnykh svjazej v javlenijah razvitiya i gomeostaza* [Mechanisms of hormonal regulation and the role of feedback control in the phenomena of development and homeostasis]. Moscow: Nauka (in Russian).

Moore, C.R. (1931). A critique of sex hormone antagonism, in: A.W. Greenwood (Ed.). *Proceedings of the Second International Congress for Sex Research, London, 1930*. London: Oliver & Boyd, Ltd., 293–303.

Moore, C.R. (1935). Hormonal mechanism in the control of reproductive phenomena. *Trudy po dinamike razvitiya*, 10, 189–203.

Moore, C.R., Price, D. (1930). The question of sex hormone antagonism. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 28, 38–40.

Moore, C. R., Price, D. (1932). Gonad hormone functions, and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex Hormone antagonism. *American Journal of Anatomy*, 50 (1), 13–71.

Okintschitz, L. (1914). Über die gegenseitigen Beziehungen einiger Drüsen mit innerer Sekretion. *Archiv für Gynäkologie*, 102 (2), 333–410.

Parke, A.S., Bellerby, C.W. (1927). Studies on the internal secretions of the ovary: V. The oestrus-inhibiting function of the corpus luteum. *The Journal of Physiology*, 64 (3), 233–245.

Petrushenko, L.A. (1968). Konceptija parallel'no-perekrestnogo vzaimodejstviya («zakon zamknutyh prostranstv») i filosofskie vzgljady russkogo fiziologa N.A. Belova [The concept of parallel-cross interaction (“the law of closed spaces”) and the philosophical views of the Russian physiologist N.A. Belov], in: A.I. Berg (Ed.),

rganizacija i upravljenje: voprosy teorii i praktiki [Organization and management: issues of theory and practice]. Moscow: Nauka, 163–186 (in Russian).

Rogowitsch, N. (1889). Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, 4, 453–470.

Sechenov, I.M. (1952). *Izbrannye proizvedenija* [Selected works]. Moscow: Izdatel'stvo AN SSSR, vol. 1: Fiziologija i psihologija [Physiology and psychology] (in Russian).

Severinghaus, A.E. (1932). The effect of castration in the guinea pig upon the sex-maturing potency of the anterior pituitary. *American Journal of Physiology*, 101 (2), 309–315.

Sherrington, Ch.S. (1894). On the anatomical constitution of nerves of skeletal muscles; with remarks on recurrent fibres in the ventral spinal nerve-root. *The Journal of Physiology*, 17 (3–4), 211–258.

Stieda, H. (1890). Über das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, 7, S. 535–552.

Tandler, J. (1910). Über den Einfluss der innersekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die äußere Erscheinung des Menschen. *Wiener klinische Wochenschrift*, Jahrgang 23, 13, 459–467.

Vunder, P.A. (1962). Princip “pljus-minus vzaimodejstvija” mezhdru organami i ego znachenie dlja jendokrinologii v svete sovremennyh dannyh [The principle of “plus-minus interaction” between organs and its significance for endocrinology in the light of modern data]. *Problemy jendokrinologii i gormonoterapii*, 8 (1), 117–126 (in Russian).

Vunder, P.A. (1965). *Processy samoreguljacii v jendokrinnoj sisteme* [Processes of self-regulation in the endocrine system]. Moscow: Medicina (in Russian).

Walter, F.K. (1910). Schilddrüse und Regeneration. *Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen*, 31 (1), 91–130.

Wiener, N. (1948). *Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine*. Paris: Hermann & Cie, Editeurs.

Wise, P. (2012). Claude Bernard and the milieu intérieur: Origin and evolution of the concept, in: T.S. Ing, M.A. Rahman, C.M. Kjellstrand (Eds.). *Dialysis: History, Development, and Promise*. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 13–18.

Witschi, E., Levine, W.T., Hill, R.T. (1932). Endocrine reactions of X-ray sterilized males. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 29 (8), 1024–1026.

Zavadovskii, M.M. (1922). *Pol i razvitie ego priznakov* [Sex and the Development of Its Signs]. Moscow: Gosizdat (in Russian).

Zavadovskii, B.M. (1928). *Očerki vnutrennej sekrecii* [Essays on Internal Secretion]. Leningrad: Priboj (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1931). *Dinamika razvitija organizma* [Developmental Dynamics of the Organism]. Moscow: Gosmedgiz (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1933). Nekotorye zakonomernosti v gumoral'nom vzaimodejstvii organov i tkanej razvivajushhegosja organizma. Princip pljus-minus vzaimodejstvija v razvitii osobi (predvaritel'noe soobshhenie) [Some patterns in the humoral interaction of organs and tissues of a developing organism. The principle of plus-minus interaction in the development of an individual (a preliminary report)]. *Uspehi sovremennoj biologii*, 2 (4–5), 86–103 (in Russian).

Zavadovskii, M.M., Judincev, S.D. (1935). Vzaimodejstvie mezhdru semennikami i prostatoy s semennymi puzyr'kami u krysa [Interaction between the testes and prostate with seminal vesicles in rats]. *Trudy po dinamike razvitija*, 9, 233–246 (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1935). O vlijanii vtorichno-polovyh priznakov na polovye zhelezy [On the influence of secondary sexual characteristics on the sex glands]. *Trudy po dinamike razvitija*, 9, 203–208 (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1936). O vzaimno-protivorechivom vzaimodejstvii organov v tele zhivotnogo [On the mutually contradictory interaction of organs in the body of the animal]. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*, 21 (5–6), 710–711 (in Russian).

Zavadovskii, M.M., Slavina, E. (1935). K voprosu o vzaimodejstvii jaichnika i matki [Towards the issue of the interaction between the ovary and the uterus]. *Trudy po dinamike razvitija*, 9, 227–231 (in Russian).

Zavadovskii, M.M., Vorob'eva, E. (1939). K voprosu o vzaimodejstvii gipofiza i shhitovidnoj zhelezy v organizme (soglasno principu \pm vzaimodejstvija) [Towards the issue of the interaction of the pituitary gland and the thyroid gland in the body (according to the principle of \pm interaction)]. *Trudy po dinamike razvitija*, 11, 322–340 (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1936). O vzaimno-protivorechivom vzaimodejstvii organov v tele zhivotnogo [On the mutually contradictory interaction of organs in the body of an animal]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 1 (3), 190–192 (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1939). O vzaimno-protivorechivom vzaimodejstvii organov v tele zhivotnogo [On the mutually contradictory interaction of organs in the body of an animal]. *Trudy po dinamike razvitiia*, 11, 313–318 (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1939). Stimulirujushhee vlijanie produktov raspada prostaty i semennyh puzyr'kov na sootvetstvujushhie organy normal'nyh i kastrirovannyh krysov [Stimulating effect of the breakdown products of the prostate and seminal vesicles on the corresponding organs of normal and castrated rats]. *Trudy po dinamike razvitiia*, 11, 343–349 (in Russian).

Zavadovskii, M.M., Vorob'ev, E.I. (1939). Vzaimno protivorechivoe vzaimodejstvie tireotropnoj funkcii gipofiza i shhitovidnoj zhelezy [Mutually contradictory interaction of thyroid-stimulating function of pituitary gland and thyroid gland]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 7 (6), 529–532 (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1939). Vremennoe oslablenie funkcii organa pri vvedenii v telo zhivotnogo odnoimennogo organoterapevticheskogo preparata i dinamika jetogo javlenija [Temporary weakening of organ function when an organotherapy drug of the same name is injected into an animal's body and the dynamics of this phenomenon]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 7 (6), 541–543 (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1941). *Protivorechivoe vzaimodejstvie mezdu organami v tele razvivajushhegosia zhivotnogo. Predvaritel'noe soobshhenie* [Contradictory interaction between organs in the body of a developing animal. A Preliminary report]. Moscow: Izdanie MGU (Uchenye zapiski MGU, iss. 47) (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1945). Ugnetajushhee vlijanie vysokih doz gonadostimuljatora na polovuju zhelezu [The depressing effect of high doses of gonadostimulator on the sex gland]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 20 (3) (9), 3–4 (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1947). Polozhenie shhitovidnoj zhelezy v cepi jendokrinnoj reguljacji uglvodnogo obmena [The position of the thyroid gland in the chain of endocrine regulation of carbohydrate metabolism]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 24 (1), 3–7 (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1981). Protivorechivoe vzaimodejstvie mezdu organami v tele razvivajushhegosia zhivotnogo [Contradictory interaction between organs in the body of a developing animal], in: M.S. Micevich (Ed.), *Mehanizmy gormonal'nyh reguljacij i rol' obratnyh svjazej v javlenijah razvitiia i gomeostaza* [Mechanisms of hormonal regulation and the role of feedback control in the phenomena of development and homeostasis]. Moscow: Nauka, 17–84 (in Russian) (in Russian).

Zavadovskii, M.M. (1991). *Stranicy zhizni* [Pages of Life]. Moscow: Izdatel'stvo MGU (in Russian).

Zavadovskii, M.M., Lippart, T. (1939). Vzaimno protivorechivoe vzaimodejstvie gonadotropnoj funkcii gipofiza i polovyh zhelez. Soobshhenie I. Umen'shenie gonadotropnoj aktivnosti gipofiza posle vvedenija v organizm gonadotropnogo agenta izvne [Mutually contradictory interaction of gonadotropic function of pituitary gland and gonads. Report I. Reduction of gonadotropic activity of the pituitary gland after the introduction of a gonadotropic agent into the body from the outside]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 7 (6), 533–536 (in Russian).

Zavadovskii, M.M., Lippart, T. (1939). *Vzaimno protivorechivoe vzaimodejstvie gonadotropnoj funkcii gipofiza i polovyh zhelez*. Soobshhenie II. Osushhestvljaetsja li vlijanie syvorotki zherybyh kobyl ili prolana na gipofiz cherez polovuju zhelezu ili pomimo nee? [Mutually contradictory interaction of gonadotropic function of pituitary gland and gonads. Report II. Is the effect of serum from foaled mares or prolana on the pituitary gland carried out through or beyond the sex gland?]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 7 (6), 537–540 (in Russian).

Zavadovskii, M.M., Molodkina, L.N., Romanova, L.S. (1945). Vosstanovlenie funkcii shhitovidnoj zhelezy posle prekrashhenija vvedenija tireoidina [Restoration of thyroid function after discontinuation of thyroidin administration]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 20 (6), 57–61 (in Russian).

Zondek, B., Berblinger, W. (1931). Der Einfluss des weiblichen Sexualhormons und der Hypophysenvorderlappenhormone auf die Struktur der Ratten- und Mäusehypophyse. *Klinische Wochenschrift*, Jahrgang 10, 23, 1061–1064.

Zondek, B. (1931). *Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Untersuchungen zur Biologie und Klinik der weiblichen Genitalfunktion*. Berlin: Verlag von Julius Springer.