



Серия «Биология. Экология»
2023. Т. 46. С. 44–75
Онлайн-доступ к журналу:
<http://izvestiabiobio.isu.ru/ru>

ИЗВЕСТИЯ
Иркутского
государственного
университета

Обзорная статья

УДК 612.82(2)(812)+577.3
<https://doi.org/10.26516/2073-3372.2023.46.44>

Основные нервные процессы – возбуждение и торможение как адаптивные реакции (обзор). Сообщение 1. Критический анализ эволюции теорий об основных нервных процессах и доказательство зависимости тормозного ответа нейронов от их текущего адаптационного состояния

С. Э. Мурик*

Иркутский государственный университет, г. Иркутск, Россия
E-mail: sergey_murik@mail.ru

Аннотация. Критикуется парадигма о возбуждении и торможении как основных нервных процессах, обусловленных деятельностью специфических возбуждающих и тормозных систем. Анализ литературы показывает, что доминирующий в настоящее время в нейрофизиологии подход, обосновывающий существование таких систем, опирается преимущественно на факты, полученные *in vitro* в условиях, далёких до нормальных для существования нервных клеток. Представлены доказательства, свидетельствующие о зависимости характера ответной реакции нейрона от его текущего адаптационного (биологического) состояния и цитотоксичности нейромедиатора.

Ключевые слова: нервные процессы, возбуждение, торможение, тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП), возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП), гиперполяризационный постсинаптический потенциал (ГПСП), деполяризационный постсинаптический потенциал (ДПСП), деполяризация, гиперполяризация, мембранный потенциал, адаптационное состояние, функциональное состояние, нейрон.

Для цитирования: Мурик С. Э. Основные нервные процессы – возбуждение и торможение как адаптивные реакции (обзор). Сообщение 1. Критический анализ эволюции теорий об основных нервных процессах и доказательство зависимости тормозного ответа нейронов от их текущего адаптационного состояния // Известия Иркутского государственного университета. Серия Биология. Экология. 2023. Т. 46. С. 44–75. <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2023.46.44>

Review

Basic Nervous Processes – Excitation and Inhibition as Adaptive Reactions: A Review. 1. Critical Analysis of the Evolution of Theories about Basic Nervous Processes and Evidence of the Dependence of the Inhibitory Response of Neurons on Their Current Adaptive State

© Мурик С. Э., 2023

*Полные сведения об авторе см. на последней странице статьи.
For complete information about the author, see the last page of the article.

S. E. Murik*

Irkutsk State University, Irkutsk, Russian Federation

Abstract. In the work is criticized the paradigm about excitation and inhibition as the main nervous processes caused by the activity of specific excitatory and inhibitory systems. Analysis of the literature shows that the currently in neurophysiology dominant approach, justifying the existence of such systems, relies mainly on facts obtained *in vitro*, which are far from normal for the existence of nerve cells. Literature data are presented that indicate the dependence of the nature of the neuron response on its current adaptive (biological) state and the cytotoxicity of the neurotransmitter. In particular, in the review (part 1) it is shown that in response to the action of GABA (less toxic than neurotransmitter glutamate), brain neurons in both good (*in vivo*) and relatively bad (which is often *in vitro*) vital state will respond by hyperpolarizing postsynaptic potential (HPSP), either without excitation – the phenomenon of hyperpolarizational inhibition, or with the generation of nerve impulses, by post-hyperpolarization recoil mechanism. In very poor living conditions (*in vivo* or *in vitro*), the neuronal response to GABA will always be a depolarizing postsynaptic potential (DPSP) with or without generation of action potentials (AP).

Keywords: main nervous processes, excitation, inhibition, inhibitory postsynaptic potential (IPSP), exciting postsynaptic potential (EPSP), hyperpolarizing postsynaptic potential (HPSP), depolarizing postsynaptic potential (DPSP), membrane potential, depolarization, hyperpolarization, adaptive state, functional state, neuron.

For citation: Murik S. E. Basic Nervous Processes – Excitation and Inhibition as Adaptive Reactions: A Review. 1. Critical Analysis of the Evolution of Theories about Basic Nervous Processes and Evidence of the Dependence of the Inhibitory Response of Neurons on Their Current Adaptive State. *The Bulletin of Irkutsk State University. Series Biology. Ecology*, 2023, vol. 46, pp. 44–75. <https://doi.org/10.26516/2073-3372.2023.46.44> (in Russian)

Введение

В настоящее время в нейрофизиологии в качестве основных нервных процессов рассматриваются возбуждение и торможение. Торможение представляется как активный нервный процесс, в результате которого происходит ослабление или подавление процесса возбуждения [Костюк, Крышталь, 1981; Прибрам, 2009; Okun, Lampl, 2009]. Считается, что как возбуждение, так и торможение имеют специальные механизмы. Если существование процесса возбуждения практически никем давно не оспаривается, то с тормозным всё гораздо сложнее. Представление о торможении как об одном из основных нервных процессов в науке начало формироваться ещё в XIX столетии и основано в первую очередь на наблюдениях за возможными изменениями в деятельности периферических вегетативных органов, например сердца, в ответ на нервную активацию. Так, электрическое раздражение парасимпатических волокон вегетативной нервной системы вызывало эффект торможения работы сердца вплоть до полной остановки, тогда как раздражение симпатических волокон проявлялось в противоположном эффекте – усилении работы сердца.

В нервной системе на примере торможения спинномозговых оборонительных рефлексов при химическом раздражении вышележащих отделов ЦНС феномен торможения одним из первых наблюдал И. М. Сеченов [1863]. И. П. Павлов понятие торможения использовал для объяснения угасания условно-рефлекторных реакций [Павлов, 1951, с. 194–204]. Феномен условного торможения и основанные на нём сложные поведенческие акты диффе-

ренцирования раздражителей трудно было объяснить, не используя понятие торможения. И. П. Павлов считал, что нервное торможение способно иррадиировать по коре больших полушарий головного мозга. Возможность иррадиации торможения, показанная условно-рефлекторным методом, способствовала формированию представления о тормозном процессе, рядоположном возбуждению. Однако шло время, а доказательств существования торможения как нервного процесса, способного существовать независимо от возбуждения и иррадиировать подобно возбуждению, так и не появлялось. В частности, в примере с регуляцией сердечной деятельности было показано, что по тормозным парасимпатическим нервным волокнам, как и по возбуждающим симпатическим, к сердцу приходит возбуждение, но эффект, который возникает (торможение работы сердца), обусловлен действием вещества (ацетилхолина), выделяемого на окончаниях парасимпатических волокон, а точнее – реакцией клеток органа-мишени на это вещество. При этом на окончаниях симпатических нервных волокон выделяется другой нейромедиатор – норадреналин, обуславливающий иную реакцию клеток сердца.

Когда стало ясно, что торможения как основного нервного процесса, способного распространяться подобно возбуждению, скорее всего не существует, для объяснения механизма торможения нервной деятельности привлекли представление о существовании специфических тормозных систем, вызывающих это состояние по типу вегетативного парасимпатического торможения сердечной деятельности. В частности, было предположено существование специфических нейронов, которые при возбуждении оказывают тормозное влияние на другие нервные клетки. Гипотетическими тормозными нейронами стали клетки Реншоу [Renshaw, 1946]. Совокупности подобных нейронов должны были образовывать тормозные системы мозга [Eccles, 1964; Экклс, 1971]. В этом случае в нервной системе циркулировать должно только возбуждение, но эффекты оно может вызывать разные: как возбуждение, так и торможение. Однако ясного объяснения, каков механизм подключения тормозных систем к возбуждающим, чтобы получить в итоге адаптивную, даже самую простую поведенческую реакцию, не существует до сих пор [Alvarez, Benito-Gonzalez, Siembab, 2013], как и неопровержимого доказательства существования гипотетических тормозных клеток Реншоу.

Сегодня процесс возбуждения может представляться как конечным результатом действия раздражителей, так и причиной тормозного состояния. Более того, процесс возбуждения может распространяться от рецепторов по нервной системе до эффекторов, вызывая их возбуждение либо торможение, а вот процесс торможения реально существует только как конечное состояние в ответ на приход возбуждения по специфическим тормозным системам, и механизм их активации остаётся неясным. В результате отсутствия ясного понимания базовых принципов работы нервной системы на основе двух нервных актов – возбуждения и торможения, становится невозможным и какое-либо реальное продвижение в понимании природы психики. Нам представляется, что для прогресса в этом направлении необходимо переосмыслить накопленные к настоящему времени в отношении основных нервных процес-

сов научные данные, перепроверить экспериментальные факты и отделить знания от некоторых гипотез, необоснованно возведённых в ранг знаний.

Цель настоящей обзорной работы – критический анализ доказательств существования специфических тормозных систем мозга, а также поиск альтернативных подходов к раскрытию сущности основных нервных процессов.

1. Развитие представлений об основных нервных процессах

В настоящее время можно говорить о существовании в нервной системе процесса возбуждения и состояния (но не процесса) торможения. Однако понять процесс формирования нейронального торможения, исходя из существования специфических тормозных систем, и объяснить формирование даже самых простых психических актов оказывается нелёгким делом. Дискуссия на эту тему развивается давно [Анохин, 1979]. В отечественной физиологической школе, начиная с ранних работ И. М. Сеченова [1863; 1953, с. 31–117], сформировалось представление о том, что торможение не распространяется как самостоятельный процесс отдаленного действия. Изучая механизм открытого им торможения спинальных рефлексов при раздражении головного мозга, Сеченов не находил в нервной системе ничего, кроме возбуждения, никаких тормозных процессов. По его представлению, явлению поведенческого торможения в нервной системе всегда предшествует возбуждение, а торможение – скорее результат процессов возбуждения (т. е. состояние, следующее за возбуждением), нежели самостоятельный процесс. При этом, по идее Сеченова, нейроны «тормозящих центров» посылают возбуждение к нервным клеткам, образующим центры спинальных рефлексов. Торможение же последних возникает от взаимодействия двух возбуждений: возбуждения, пришедшего от вызывающих данный рефлекс рецепторов, и возбуждения, пришедшего из «тормозящего центра». Когда «побеждает» последнее, рефлекс не проявляется, несмотря на раздражение рецептивного поля рефлекса. Механизм возможного взаимодействия двух возбуждений и приводящей к состоянию торможения «победы» одного возбуждения над другим остаётся неизвестным до сего дня. Сам же автор предполагал, что изменение характера ответной реакции «видоизменяется с переменной физиологического состояния нервного центра» [Сеченов, 1953, с. 48].

Ученик Сеченова Н. Е. Введенский в своей теории парабриоза [Введенский, 1901], по сути, показал этот механизм, описав, как возбуждение может переходить в торможение через «перемену физиологического состояния» возбудимого образования. Возбуждение и торможение Введенский рассматривал как разные стадии одного и того же возбудительного процесса. С его позиций циркулировать в нервной системе также может только возбуждение в форме нервных осцилляций (импульсов), а возникновение эффектов торможения обусловлено переходом возбуждения из импульсной формы в стационарную, которая не требует существования специфических тормозных нейрональных систем.

В «павловской» физиологической школе подход Введенского использовался для объяснения механизма так называемого *запредельного торможения*. Запредельное торможение – следствие перевозбуждения нейронов, ко-

торое возникает, когда наступает предел работоспособности нервных клеток. Павловское запредельное торможение, в сущности – состояние стационарного возбуждения по Введенскому.

Последующие микроэлектродные исследования показали, что избыточное синаптическое возбуждение на самом деле может приводить к торможению клеточной электрической активности, в котором специальные тормозные синапсы не участвуют. Феномен такого рода торможения, в частности, регистрировал К. Г. Филлипс при раздражении поверхности продолговатого мозга кошки [Phillips, 1956, цит. по Воронин, 1979], когда повторные раздражения вызывали все более сильное синаптическое возбуждение, которое в конечном итоге приводило к торможению спайковой активности нейрона (рис. 1). Поскольку при этом наблюдается снижение мембранного потенциала (деполяризация) и возбудимости, подобное действию катодического тока, то, по аналогии, данный тип торможения называется *катодической депрессией*. Данное состояние, очевидно, также тождественно парабриотическому торможению по Введенскому или стационарному возбуждению.

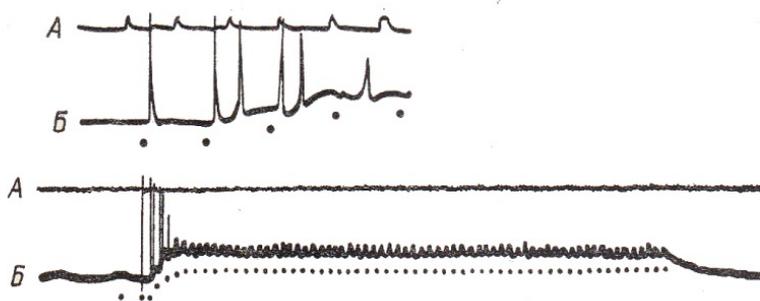


Рис. 1. Феномен «катодической депрессии» пирамидной клетки кошки (Phillips, 1956, цит. по: Воронин, 1979). А – время (10 м/с), Б – активность нейрона, записанная с разной скоростью

Параллельно взгляду Сеченова в физиологии сформировался ещё один подход, позиционирующий в ЦНС существование специфической тормозной системы, образованной из нейронов, возбуждение которых вызывает торможение связанных с ними других нервных клеток [Sherrington, 1906; Eccles, 1964]. Исходное представление Ч. Шеррингтона [Sherrington, 1906] не предусматривало существование собственно тормозных путей. Он считал, что один и тот же аксон, разветвляясь, может оказывать возбуждающее синаптическое действие на одни клетки-мишени и тормозное – на другие. Эффект зависит от постсинаптической реакции. Согласно этой точке зрения существуют нейтральные или амбивалентные пути развития как возбуждающих, так и тормозных постсинаптических реакций. Возбуждающие и тормозные синапсы по этой схеме выделяют один и тот же вид нейромедиатора, а характер постсинаптической реакции определяется типом рецептора. До 1950-х гг. такое представление оставалось общепризнанным в западной нейрофизиологии.

Г. Като [Kato, 1934] одним из первых заговорил о возможности существования волокон чисто возбуждающих или чисто тормозных. Это направление было подхвачено и развито Дж. Экклсом [Eccles, 1964; Экклс, 1971]. Основным доказательством при этом служил факт наличия торможения мотонейронов спинного мозга при их антидромном раздражении, которое наступает примерно через 1,2–2,0 мс после активации двигательных аксонов, что, по мысли сторонников данного подхода, возможно, если только возбуждение идёт по аксонной коллатерали через вставочный тормозный нейрон. Впервые антидромное торможение мотонейронов наблюдал Б. Реншоу [Renshaw, 1941]. В его честь гипотетические вставочные тормозные интернейроны были названы клетками Реншоу. На рис. 2 показана схема участия таких нейронов в антидромном торможении. Если в предыдущем подходе [Sherington, 1906] один и тот же нейромедиатор мог вызывать как возбуждение, так и торможение, то новый подход предполагает существование двух видов нейромедиаторов: возбуждающих и тормозных. Поскольку возбуждённая нервная клетка на всех окончаниях выделяет один и тот же тип нейромедиатора, тормозной эффект, по представлению сторонников данного подхода, может быть обусловлен только наличием вставочного нейрона с другим (тормозным) нейромедиатором.

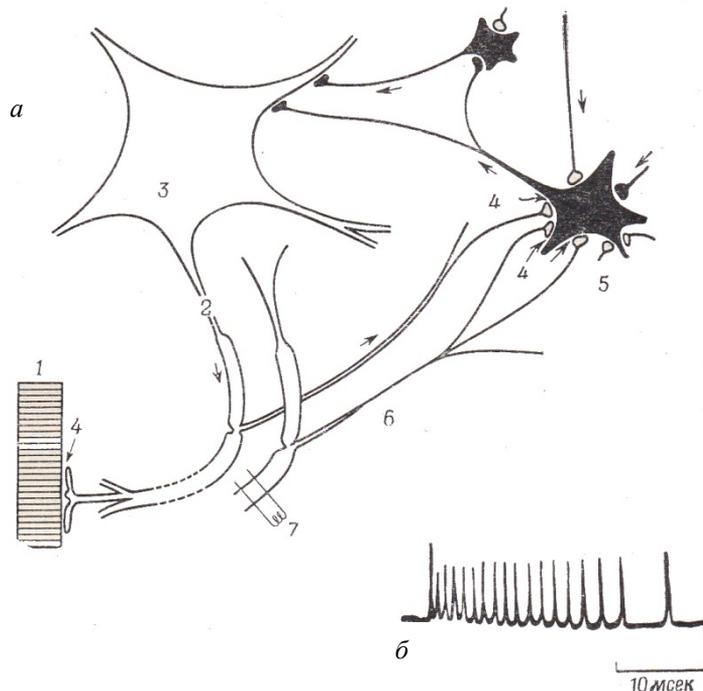


Рис. 2. Схема участия гипотетических вставочных тормозных интернейронов (клетки Реншоу) в антидромном торможении (по: [Экклс, 1971]). *a* – схема тормозных путей к мотонейронам через коллатерали их аксонов и клетки Реншоу: 1 – мышца, 2 – моторный аксон, 3 – мотонейрон, 4 – ацетилхолин, 5 – клетка Реншоу, 6 – коллатераль, 7 – стимул; *б* – внеклеточная запись активности клетки Реншоу, возбуждённой антидромным залпом импульсов в моторных волокнах, иннервирующих латеральную часть икроножной мышцы

В итоге сегодня в нейрофизиологии считается, что для вызова состояния торможения активированной нервной клетки на неё должно прийти возбуждение через вставочные «тормозные нейроны», которые выделяют специфические химические вещества (нейромедиаторы), оказывающие тормозящее действие.

В качестве основных тормозных нейромедиаторов чаще всего выступают гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин [A Review of Neurotransmitters ... , 2019]. Механизм тормозных эффектов данных веществ связывают с гиперполяризацией под их действием постсинаптической мембраны и снижением в связи с этим возбудимости клеток мишеней. В этом случае в нервной системе циркулировать должен только процесс возбуждения, но эффекты он может вызывать разные: как возбуждение, так и торможение. В последнем случае возбуждение должно пройти через вставочный тормозный нейрон. Однако убедительно объяснить, каков полный механизм подключения тормозных систем к возбуждающим, чтобы получить в итоге пусть даже самую простую адаптивную поведенческую реакцию в виде сгибания и разгибания конечностей, оказывается невозможным до настоящего времени [Alvarez, Benito-Gonzalez, Siembab, 2013].

Дискуссия на эту тему ведётся уже давно. Так, П. К. Анохин по вопросу механизма внутреннего торможения отмечал, что в существующих представлениях [Konorsky, 1938, 1950; Eccles, 1952, 1964; Jasper, 1954, цит. по: Анохин, 1979] о природе торможения «не найти ответа на центральный вопрос внутреннего торможения: почему именно неподкрепление едой условного раздражителя приводит к появлению торможения в коре головного мозга?» [Анохин, 1979, с. 391]. На самом деле, если в нервной системе реально циркулирует только возбуждение, вызывая то активацию, то торможение одних и тех же нейронов, то откуда ЦНС «знает», в какой момент времени подключать тормозные нейрональные системы, а в какой этого не стоит делать и тем самым дать возможность проявиться условно-рефлекторной реакции? Без понимания механизма подключения тормозящих нейрональных сетей к сформированным нейрональным сетям, отвечающим за те или иные поведенческие и вегетативные реакции, вопрос о существовании возбуждения и торможения как деятельных актов, составляющих основу механизма нервной деятельности, остаётся открытым, как и сам механизм нервной деятельности.

2. Критика исходных положений теории тормозных систем

Концепция Дж. Экклса [Eccles, 1964; Экклс, 1971] основана преимущественно на наблюдении возвратного торможения мотонейронов при их раздражении. Согласно данным Б. Реншоу [Renshow, 1941], возвратный залп импульсов, вызванных электрораздражением моторных аксонов, тормозит мотонейроны всех типов на данном сегментарном уровне, и наступает это через 1,2–2,0 мс после раздражения, что рассматривается как свидетельство дисинаптического тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП) [Экклс, 1971]. Не будем останавливаться на сомнительной физиологической целесообразности существования механизма такого массового торможения мо-

тонейронов на сегментарном уровне, однако данный латентный период торможения, как и само торможение, может быть объяснён и без активации вставочного тормозного нейрона. Например, торможение может быть обусловлено приходом возвратного возбуждения по аксону к телу мотонейрона и следовой ответной реакцией клетки на это возбуждение. О том, что именно так скорее всего и происходит, говорят и результаты экспериментов Ч. Г. Филлипса [Phillips, 1956a, 1956b]. По данным автора, антидромное возбуждение клеток Беца в моторной коре после электростимуляции пирамидного тракта приводит после их возбуждения к развитию медленной следовой деполяризации с последующим переходом в гиперполяризацию.

Хорошо известно [От нейрона к мозгу ... , 2022], что любое возбуждение нейрона, и антидромное здесь не может быть исключением, сопровождается нарушением ионного гомеостаза: как минимум, входом ионов натрия и выходом ионов калия. Известно также, что повышение внутриклеточного натрия стимулирует работу Na-K-АТФазы [Костюк, Крышталь, Пидопличко, 1972]. Активация ионных насосов мотонейрона на изменение ионного гомеостаза под влиянием пришедшего антидромного возбуждения и может быть причиной следовой гиперполяризации мотонейрона. А латентный (1,2–2 мс) период – всего лишь время, необходимое для накопления в мотонейроне достаточных ионных изменений, чтобы были активированы внутриклеточные метаболические процессы, включая стимуляцию образования макроэргов и, как следствие, интенсификацию работы электрогенных ионных насосов, приводящую уже к гиперполяризации.

О том, что ТПСП мотонейронов, скорее всего, не связано с гипотетическими тормозными клетками Реншоу, говорят и данные экспериментов самого Дж. Экклса с введением холинблокирующих агентов (например, гидро- β -эритроидина [Eccles, Fatt, Koketsu, 1954]), которые практически прекращают активность клеток Реншоу, а ТПСП на мотонейроне при антидромном раздражении остаются. О сомнительности существования клеток Реншоу говорит и тот факт, что до сих пор они не идентифицированы гистологически.

Таким образом, антидромное торможение можно объяснить и без использования вставочных тормозных нейронов. Поэтому мы не удивимся, если в будущем выяснится, что тормозных клеток Реншоу реально не существует, а торможение активности мотонейронов при антидромном возбуждении всегда связано с последствиями адаптивных внутриклеточных изменений на нарушение ионного гомеостаза. Иначе говоря, причиной ТПСП и торможения могут быть эндогенные следовые внутриклеточные метаболические процессы, разворачивающиеся на определённом этапе после антидромного возбуждения мотонейрона.

3. Современное представление об общем механизме возбуждения и торможения нервных клеток и его недостатки

Изучение механизма нервной деятельности, ответственного за организацию вегетативных и поведенческих реакций, исторически велось на платформе механистической методологии, где понятие «возбуждение» было тождественно понятию и состоянию «включено», или «активировано», а

«торможение» – «выключено» или «деактивировано». В современной нейрофизиологии в качестве аналогов «включения» нейрона выступает нервный импульс, или потенциал действия (ПД, регенеративное возбуждение), а также отклонение мембранного потенциала в сторону его уменьшения, т. е. деполяризации, именуемое как местное или локальное возбуждение. Классическим местным возбуждением является возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП). ВПСП представляет собой локальную деполяризацию мембраны амплитудой до 30 мВ длительностью от 15–20 мс (рис. 3). Считается, что именно ВПСП – предтеча генерации нейроном нервных импульсов.

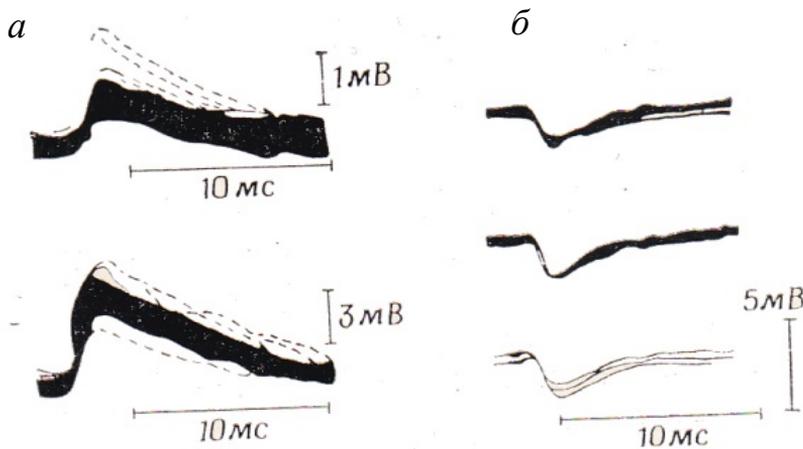


Рис. 3. Возбуждающий (а) и тормозной (б) постсинаптические потенциалы в нервной системе. По: [Шаде, Форд, 1976]

В качестве феномена «выключения» обычно выступает пост- и пресинаптическое торможение [От нейрона к мозгу ... , 2022]. В случае с постсинаптическим торможением в ответ на возбуждение пресинапса на постсинаптической мембране развивается локальная гиперполяризация амплитудой 10–15 мВ и длительностью от 10–15 мс, называемая также тормозным постсинаптическим потенциалом (ТПСП) (см. рис. 3). Таким образом, при постсинаптическом торможении мембранный потенциал (МП) изменяется в сторону, противоположную возбуждению, т. е. возрастает. Считается, что после возникновения ТПСП снижается возбудимость нейрона и если он генерировал нервные импульсы, то генерация их из-за этого прекращается. Характер ответа нервной клетки – возбуждение или торможение – зависит от того, через какие нейроны пришло возбуждение на клетку. Если через тормозные – наступит торможение, если через возбуждающие – возбуждение. Если эта схема верна, должны быть механизм и условия включения в нейрональную сеть тормозных либо возбуждающих нейронов. Однако понять хотя бы в общих чертах принципы подключения тормозных нейрональных систем для

организации даже самых простых двигательных актов, как уже говорилось выше, до сих пор не удаётся [Alvarez, Benito-Gonzalez, Siembab, 2013]. Одним из самых распространённых подходов здесь является нейрокибернетический [Конорски, 1970; Сомьен, 1975], согласно которому механизм переработки информации в нервной системе и организации поведенческих и вегетативных адаптивных реакций основан на интеграции нервными клетками возбуждающих и тормозящих влияний. Кодирование мозгом информации связывают с двоичным кодом, при этом в качестве 1 выступает возбуждение, а в качестве 0 – торможение [Дейч, 1970; Сомьен, 1975; Соколов, Вайткявичус, 1989].

Особую трудность с этих позиций представляет понимание природы субъективных переживаний, именуемых эмоциями. *Эмоции* – психический феномен, возникающий в процессе отражения нервной системой объективной реальности и содержащий положительное или отрицательное отношение субъекта к этой реальности, а без понимания механизма эмоций невозможно разобраться и в нервном механизме мотивированных состояний и целенаправленного поведения в целом. В этой связи представляет большой интерес возможность существования других подходов к пониманию основных нервных процессов. Помимо механистического подхода, соотносящего клеточное возбуждение и торможение с механическими актами «включения» и «выключения» нервной деятельности, возбуждение и торможение могут быть рассмотрены также и как проявления разных стадий общего клеточного адаптационного процесса [Мурик, 2003, 2012, 2013]. С позиции данного подхода нейроны, как любая живая клетка, в ответ на действие из внешней среды неблагоприятных факторов (раздражителей) отвечают мобилизацией внутриклеточных приспособительных механизмов, которые затрагивают течение в них жизненных процессов. Возбуждение и торможение, с этих позиций, будут последствиями этих ответов, т. е. проявлением разных адаптационных состояний. Если нервная клетка может находиться в разных жизненных состояниях, то интегральная характеристика текущего жизненного состояния нейрона, как и любой живой клетки, выраженная в качественных прилагательных, будет характеристикой её *функционального состояния (ФС)*. При таком подходе понятие ФС будет тождественно понятию *техническое состояние*, используемому для неживых систем [Мурик, 2013]. Состояния же возбуждения и торможения нейрона как деятельностных актов в системе многоклеточного организма должны, скорее всего, рассматриваться как *деятельностные состояния*, или *режимы деятельности*, которые могут протекать на фоне разного ФС нейрона, как хорошего, так и плохого. Современная нейрофизиология не различает возбуждения на фоне хорошего и плохого ФС нервных клеток, как и торможения. Без изучения механизмов нервной деятельности в контексте соотношения деятельностных актов возбуждения и торможения с текущим ФС нервных клеток трудно, если вообще возможно, понять эти механизмы, а следовательно, и природу различных психических явлений.

Адаптационный подход на протяжении уже около 20 лет развивается на кафедре физиологии и психофизиологии Иркутского госуниверситета, но так до сих пор и не получил поддержки в среде специалистов, однако и возражений мы также не встретили. Время показывает, что продолжение развития нейрофизиологии на основе старой методологии не продвигает науку о мозге сколько-нибудь вперёд в решении стоящих перед нею задач, поэтому считаем необходимым ещё раз специально рассмотреть обоснованность современных представлений об основных нервных процессах.

Механизмы возбуждения ПД и ВПСП. Нервный импульс, или возбуждение типа ПД, представляет собой кратковременную (около 0,5 мс) перезарядку мембраны: внутренняя сторона клеточной мембраны при этом меняет знак заряда с отрицательного (примерно -75 мВ) на положительный (примерно $+35$ мВ, рис. 4). Механизм такой перезарядки связывают с повышением натриевой проницаемости мембраны и входом из внешней среды в клетку положительных ионов натрия, тогда как возвращение исходной отрицательной полярности – с прекращением входа натрия и усилением выхода из клетки положительных ионов калия [Окс, 1969; Костюк, Крышталь, 1981; От нейрона к мозгу ... , 2022]. Общая длительность ПД 0,5–1 мс.

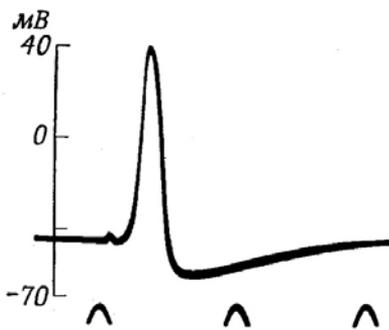


Рис. 4. Потенциал действия, записанный от аксона кальмара (по: [Hodgkin, Huxley, 1945]). Отметка времени – 2 мс

Механизм ВПСП основан на почти одновременном открывании на относительно короткое время натриевых и калиевых каналов под действием возбуждающих нейромедиаторов, что деполяризует мембрану примерно на 15–20 мВ. Длительность деполяризации около 20–30 мс (см. рис. 3, а). При достижении мембранным потенциалом определённого уровня, называемого критическим уровнем деполяризации ($E_{куд}$), клетка генерирует ПД, поэтому данный потенциал и называют возбуждающим, т. е. приводящим к возбуждению. Не каждый ВПСП заканчивается ПД, но любая деполяризация, прибли-

жившая МП к $E_{куд}$, сегодня представляется как отражение повышения возбудимости и рассматривается также как возбуждение, хоть и локальное, распространяющееся с затуханием.

Механизм постсинаптического торможения. Данный вид торможения возникает на постсинаптической мембране в аксодендритных или аксосоматических синапсах. Его связывают с развитием гиперполяризации МП относительно уровня потенциала покоя (ПП) или с так называемым ТПСП (см. рис. 3, б). Длительность ТПСП колеблется от 10 до 200 мс и более [Экклс, 1971]. Обычно в качестве тормозных нейромедиаторов рассматриваются ГАМК и глицин [Crawford, Curtis, 1964; Шмидт, 1985; A review of neurotransmitters ... , 2019].

Считают, что механизм гиперполяризации обусловлен открытием под действием данных нейромедиаторов калиевых и хлорных каналов и, соответственно, выходом положительных ионов калия из клетки и входом отрицательных ионов хлора внутрь. Согласно современным представлениям гиперполяризация удаляет МП от $E_{\text{куд}}$ и, соответственно, снижает возбудимость, на чём и основано тормозное действие гиперполяризующих факторов.

Деполаризационное торможение. Существует ещё один вид торможения, который в последнее время всё реже вспоминают, особенно в западной нейрофизиологической литературе, и уже совсем не вспоминают при рассмотрении основных нервных процессов, – *парабиотическое торможение*, или торможение Н. Е. Введенского [Введенский, 1901], возникающее рано или поздно при действии любых неблагоприятных факторов. По сути, данный вид торможения (см. рис. 1) имеет место и при так называемой *катодической депрессии Вериги* [Werigo, 1883]. Однако поскольку современные взгляды на сопутствующие деполаризации процессы не стыкуются с данными Н. Е. Введенского и другого российского физиолога Б. Ф. Вериги и показанными ими феноменами снижения функциональных возможностей и возбудимости нервных тканей при действии деполаризующих факторов, последние почти исчезли из учебников по нейрофизиологии. Хотя уже более ста лет назад эти авторы неоспоримо показали, что нервные осцилляции (импульсы) прекращают генерироваться возбудимыми образованиями при относительно длительном действии неблагоприятных факторов, в том числе катодического тока. Поскольку во всех этих случаях снижения возбудимости имеет место также и деполаризация мембраны, сегодня представляется правомочным называть его прямо – *деполаризационным торможением*. Внутриклеточный механизм деполаризационного торможения, развивающегося при относительно длительном действии деполаризующих факторов, не известен, поскольку специально почти не исследовался, но, скорее всего, связан с ухудшением качества течения жизненных процессов в подвергшихся воздействию неблагоприятных факторов клетках: снижением внутриклеточного уровня макроэргов [Кондрашова, 1954] и, как следствие, с нарушениями ионного гомеостаза.

Пресинаптическое торможение. Несмотря на то что о существовании деполаризационного торможения Введенского – Вериги как основного нервного процесса в нейрофизиологии сегодня прямо уже не говорится, однако этот тип торможения часто используют для обоснования механизма так называемого пресинаптического торможения. Пресинаптическое торможение связано с деполаризацией мембраны аксона, прилегающей к синапсу, и снижением её возбудимости до прихода в синапс нервных импульсов от другой нервной клетки благодаря наличию в этой области ещё одного возбуждающего синапса. Такие синапсы называются аксоаксональными (рис. 5). В результате прихода возбуждения в аксоаксональный синапс и деполаризации постсинаптической мембраны, на которой он расположен, нервные импульсы не проходят по данному деполаризованному участку вообще либо сильно ослабляются [Eccles, 1964; Шмидт, 1985].

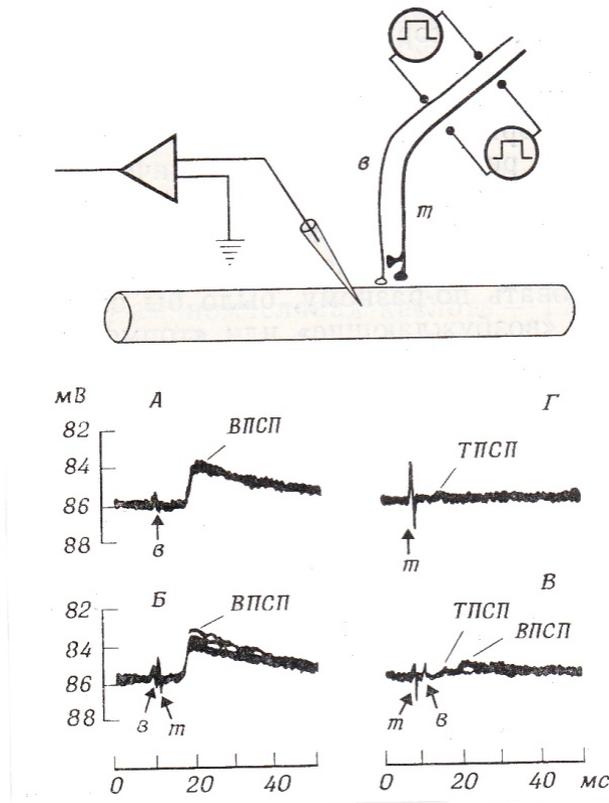


Рис. 5. Пресинаптическое торможение в мышечном волокне рака, иннервированном возбуждающим (в) и тормозным (т) аксонами (по: [От нейрона к мозгу ... , 2022]). При потенциале покоя (-86 мВ) возбуждающий (в) импульс деполяризует постсинаптическую мембрану на 2 мВ (А), а тормозной (т) импульс – примерно на 0,2 мВ (Г). Если тормозной импульс приходит в синапс сразу после возбуждающего (Б), оказывается слишком поздно, чтобы вызвать тормозной эффект; если же тормозной импульс приходит на несколько миллисекунд раньше возбуждающего (В), ВПСП значительно снижается

Ионный механизм возникновения такой деполяризации, блокирующей проводимость, тот же самый, что и у обычных возбуждающих синапсов, когда в ответ на выброс возбуждающих нейромедиаторов появляется ВПСП, и связан он с почти одновременным открытием натриевых и калиевых каналов. В результате этого МП стремится к среднему значению между натриевым ($+55$ мВ) и калиевым ($-97,5$ мВ) равновесными потенциалами (От нейрона к мозгу ... , 2022) и возникает деполяризация. Получается, что пресинаптическое торможение достигается, по сути, за счет ВПСП. Это является странным, поскольку классически считается, что ВПСП не снижает, а повышает возбудимость постсинаптической мембраны! Почему ВПСП в одном случае (аксодендритные и аксосоматические синапсы) повышает возбудимость, а в другом (аксоаксональные) её снижает, ведь величина деполяризационных сдвигов в том и другом случае примерно одинакова (до 25–30 мВ), как и временные параметры?

Досконально механизм пресинаптического деполяризационного торможения никем не разбирается, о нём говорят лишь в общих чертах. Можно полагать, что деполяризация, имеющая место при пресинаптическом торможении, когда имеет место угнетение возбудимости, подобна катодической депрессии Вериги и парабיוзу Введенского. Однако где та грань, когда деполяризация, повышающая возбудимость, переходит в деполяризацию, её снижающую, и когда ВПСП по эффекту превращается, по сути, в ТПСП, каков механизм этого перехода? Не существует какой-либо ясности по этим вопросам, и, насколько нам известно, специальное изучение механизма пресинаптического деполяризационного торможения сегодня почти не проводится. Предполагается лишь, что пресинаптическое торможение связано с деполяризацией, снижающей возбудимость и проводимость, но почему в остальных случаях при ВПСП деполяризация возбудимость повышает?

Повышается или понижается возбудимость при ВПСП? Констатация фактов снижения возбудимости при пресинаптической деполяризации и деполяризационном (парабиотическом) торможении ставит вопрос о возможности разных изменений возбудимости при деполяризации мембраны. В настоящее время в нейрофизиологии наиболее отчётливо обозначается только характер изменения возбудимости при постсинаптической деполяризации в возбуждающих синапсах и при гиперполяризации в тормозных. При этом считается, что возбудимость при деполяризации постсинаптической мембраны повышается, а при гиперполяризации – снижается [Окс, 1969; Шаде, Форд, 1976; От нейрона к мозгу ... , 2022].

Мы попытались проследить историю формирования представления о повышающем возбудимость действии деполяризации и снижающем – гиперполяризации [Мурик, 2013]. Анализ современных публикаций показал, что специальные исследования возбудимости при де- и гиперполяризационных колебаниях МП давно не проводятся. Утверждение же о том, что локальная деполяризация повышает возбудимость, а гиперполяризация её снижает, постулируется как очевидный, давно доказанный факт, принимается как аксиома и передаётся из статьи в статью, из учебника в учебник.

Анализ литературы 50-летней и более давности показал, что это представление уходит корнями в середину XIX в. и связано с именем известного немецкого физиолога Э. Пфлюгера, изучавшего действие постоянного электрического тока на возбудимые образования, автора учения о катэлектротоне и анэлектротоне [Pflüger, 1859]. По его представлению, при включении электрического тока под катодом возбудимость повышается, а под анодом снижается. В последующем (к середине XX в.) микроэлектродные исследования показали, что под катодом при внеклеточном размещении стимулирующих электродов на включение тока возникает деполяризация мембраны, а под анодом – гиперполяризация. Очевидно, после этого и стали автоматически связывать (катодическую) деполяризацию с пфлюгеровским катэлектротонем (повышением возбудимости), а (анодическую) гиперполяризацию с анэлектротонем (её снижением). Однако прямых исследований изменения возбудимости при действии деполяризующего катодического и гиперполя-

ризирующего анодического токов, подтверждающих предположения Э. Пфлюгера, нами не встречено. Это не значит, что исследования по изучению возбудимости при действии постоянного тока не проводились вообще, однако обнаруженные нами в этом направлении работы и полученные при этом результаты никаким образом не подтверждают идею о повышении возбудимости при катодической деполяризации и снижении при анодической.

Поскольку представление об основных нервных процессах и их физиологическом наполнении критически важно для понимания механизмов нервной деятельности, необходимо специально остановиться на немногочисленных работах, посвящённых изучению действия постоянного тока на возбудимые образования и изменению возбудимости при деполяризации и гиперполяризации. В частности, ещё в конце XIX в. исследование явлений электротона, проведённое Б. Ф. Вериго [Werigo, 1883], показало, что повышение возбудимости под катодом – явление кратковременное и на смену ему при относительно длительном пропускании тока приходит снижение возбудимости (катодическая депрессия Вериго). Впоследствии, продолжая работу над электротонем и используя прерывистый ток, Б. Ф. Вериго [Вериго, 1888] существенно изменил свою первоначальную точку зрения, подвергнув при этом серьёзному пересмотру и взгляды Э. Пфлюгера. Согласно новому взгляду, истинные изменения возбудимости на полюсах постоянного тока вообще обратны тем, о которых говорил Э. Пфлюгер: сразу же после включения тока возбудимость на катоде начинает падать, а на аноде – повышаться, т. е. в современных терминах деполяризующий катодический ток снижает, а гиперполяризующий анодический повышает возбудимость.

Под давлением ли авторитета Э. Пфлюгера или по каким-то другим причинам, однако работы Б. Ф. Вериго были игнорированы наукой тех лет. Не замеченными они, к сожалению, остаются и сегодня, хотя многое говорит о давно назревшей необходимости пересмотра представлений о характере изменения возбудимости при деполяризационных и гиперполяризационных сдвигах МП. В частности, ещё в середине 1930-х гг. английский физиолог А. В. Хилл выдвинул представление об аккомодации нерва к действию постоянного тока, согласно которому сразу после включения постоянного тока возбудимость нерва на катоде прогрессивно уменьшается [Hill, 1935, 1936], что полностью соответствовало результатам экспериментов Б. Ф. Вериго. Расхождение его данных об изменении возбудимости при действии постоянного тока с данными Э. Пфлюгера никак не объяснялось Хиллом – точнее, он просто отказывался его объяснять, хотя и отмечал сей факт. Есть все основания считать, что изменения возбудимости при действии постоянного тока по Вериго и аккомодация по Хиллу – тождественные явления.

Как научное сообщество не обратило внимание на работы Б. Ф. Вериго, пропустило оно и работы А. В. Хилла, демонстрирующие отношения между возбудимостью и МП, противоположные тем, что постулировались вслед за Э. Пфлюгером, и в нейрофизиологии продолжало господствовать утверждение, что деполяризующие факторы повышают возбудимость, а гиперполяризующие её снижают.

В конце 40-х – начале 50-х гг. прошлого столетия выходит ещё ряд работ [Авербах, 1948; Ходоров, 1950а, б, в, 1969; О парабиотической природе ... , 1953], также показывающих совершенно иной характер изменения возбудимости, чем был постулирован в физиологии Э. Пфлюгера, и подтверждающих выводы Б. Ф. Вериги и А. В. Хилла. Так, в работе Б. И. Ходорова [1950в] было показано, что падение возбудимости на катоде (катодическая депрессия) начинается спустя 1–2 мс действия деполяризующего тока и что никакого пфлюгеровского повышения возбудимости на катоде, по сути, не существует, в то же время при гиперполяризации МП на аноде возбудимость почти сразу же после включения тока возрастает. В исследовании Б. П. Ушакова с соавторами [О парабиотической природе ... , 1953] показан тот же самый характер изменений возбудимости при действии тока, что и в работах Б. И. Ходорова, за исключением наличия вообще какого-либо латентного периода в изменении возбудимости на включение тока. Было показано, что под катодом возбудимость падает не через 1–2 мс после включения тока, а *мгновенно*, как и повышается под анодом, т. е. данные исследований Б. Ф. Вериги [1888] спустя 65 лет полностью подтвердились на более современной технике.

Сегодня, несмотря на наличие неопровержимых доказательств того, что катодическая деполяризация реально сопровождается снижением возбудимости, а анодическая гиперполяризация – повышением, устаревшие взгляды Э. Пфлюгера о повышении возбудимости под катодом и снижении под анодом кочуют из одного учебника электрофизиологии в другой, не позволяя правильно оценить характер функциональных изменений при сдвигах МП. В итоге в нейрофизиологии существуют два взгляда на изменение возбудимости при действии постоянного тока на возбудимые образования: первое, широко распространённое в научной и учебной литературе, но не имеющее какого-либо экспериментального обоснования, – катод повышает возбудимость, тогда как анод её понижает, и второе, согласно которому под катодом возбудимость снижается, тогда как под анодом повышается. Последнее представление, как мы видим, было неоднократно подтверждено, но остаётся для нейрофизиологии, в сущности, неизвестным.

Изменения возбудимости при следовой деполяризации и гиперполяризации. Необоснованным сегодня является представление о характере изменения возбудимости не только при катодической деполяризации и анодической гиперполяризации, но также и при других видах де- и гиперполяризационных сдвигов МП, в частности при следовых процессах. Известно, что после ПД МП не возвращается сразу к исходному уровню: развиваются явления следовой деполяризации и гиперполяризации, которые могут чередоваться несколько раз.

В отношении характера изменения возбудимости при следовых процессах в современные учебники и статьи вошла схема К. Моргана [Morgan, 1943, цит. по: Брейзье, 1955], в которой периоды абсолютной и относительной рефрактерности (б на рис. 6), связанные с ПД (2 на рис. 6), сменяются

периодом отрицательного следового потенциала (3 на рис. 6) и повышенной возбудимостью (супернормальный период 7 на рис. 6).

Электронегативность данного периода, наблюдаемая при внеклеточной регистрации, отражает, по всей видимости, остаточную деполяризацию, т. е. неполный возврат МП к уровню ПП сразу после ПД. Таким образом, по К. Моргану, следовая деполяризация, следующая сразу за ПД, сопровождается состоянием повышенной возбудимости.

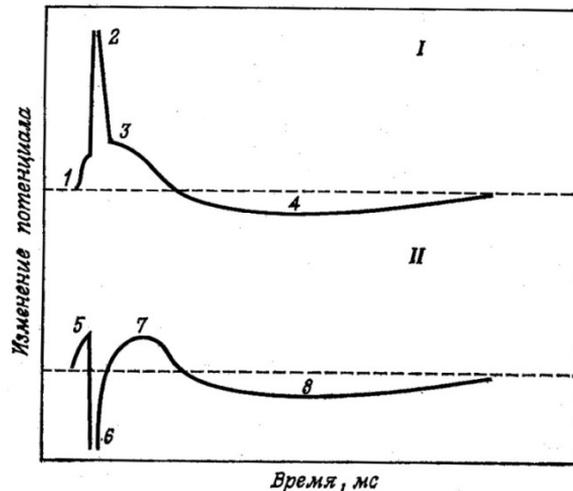


Рис. 6. Потенциал действия (I) и цикл возбудимости (II) типичного сенсорного нейрона (по: [Morgan, 1943, цит. по Брейзье, 1955]). Для наглядности длительность первых двух фаз на обеих кривых увеличена. 1 — местный процесс; 2 — пиковый потенциал; 3 — отрицательный следовой потенциал; 4 — положительный следовой потенциал; 5 — период латентной суммации; 6 — рефрактерный период; 7 — период экзальтации; 8 — субнормальный период

За периодом повышенной возбудимости наступает *субнормальный период* с пониженной возбудимостью (8 на рис. 6), совпадающий у К. Моргана с положительным следовым потенциалом, регистрируемым при внеклеточной регистрации, т. е. со следовой гиперполяризацией (4 на рис. 6).

Реальная же картина изменения возбудимости на фоне следовой деполяризации и гиперполяризации, которую можно наблюдать по результатам многих экспериментов, совершенно противоположна схеме К. Моргана. В частности, в эту схему не укладываются результаты исследования возбудимости смешанных нервов. Для изучения изменения возбудимости нервов применяют метод попарного раздражения. Суть его заключается в том, что на один и тот же участок нерва подаются два раздражения, разнесённые во времени. Первое называется кондиционирующим, второе — тестирующим. По данным Б. Катца [Katz, 1966], электрораздражение смешанного нерва сразу после окончания возбуждения либо не вызывает ответа, либо амплитуда оказывается сниженной (рис. 7). Выравнивание же амплитуд ответов на два раздражения происходит не ранее чем через 5 мс после окончания ответа

на первое раздражение, т. е. сразу за ответом существует период не менее 5 мс, когда возбудимость снижена. Повышение же возбудимости наступает только после этого.

Возникает вопрос: сниженная возбудимость на протяжении около 5 мс сразу после ПД попадает на фазу следовой деполяризации или же следовой гиперполяризации? Ответ на этот вопрос можно найти у Г. Гассера [Gasser, 1937, цит. по Брейзье, 1955]. Согласно этим данным, после ПД одиночного А-волокна имеет место отрицательный следовой потенциал длительностью около 15 мс (*IIa* на рис. 8). Отрицательный потенциал, регистрируемый внеклеточными электродами, означает остаточную деполяризацию. Длительность отрицательного следового потенциала, а следовательно, и деполяризации, по данным Г. Гассера, растёт с увеличением частоты стимуляции. По окончании отрицательного следового потенциала он не возвращается к исходному уровню, а переходит в положительное колебание (*IIб* на рис. 8). Эта положительная фаза очень мала по амплитуде, но сравнительно продолжительна и сохраняется около 70 мс. Как и отрицательный следовой потенциал, она чувствительна к изменениям метаболизма или окружающей среды.



Рис. 7. Фаза относительной рефрактерности нерва лягушки (по: [Katz, 1966]). На верхней записи второй стимул (C_2) применён столь быстро после первого (C_1), что он пришёлся на фазу абсолютной рефрактерности. По мере увеличения интервала между стимулами амплитуда ПД возрастает, пока фаза относительной рефрактерности не закончится и ответ не станет максимальным

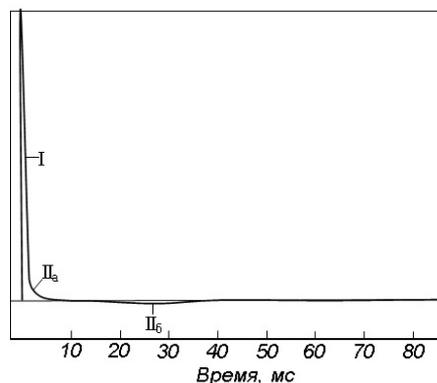


Рис. 8. Реконструкция ПД в А-волокнах (по: [Gasser, 1937, цит. по Брейзье, 1955]). На графике показаны относительная величина спайка (I) и следовых потенциалов (II) и их временные соотношения в А-волокнах. IIa – отрицательный следовой потенциал (следовая деполяризация), $IIб$ – положительный следовой потенциал (следовая гиперполяризация)

Если отрицательный следовой потенциал представляет собой деполяризацию, то положительный – гиперполяризацию. Обратим внимание на то, что снижение возбудимости смешанного нерва, описанное в работе Б. Катца [Katz, 1966], по временным масштабам (5 мс) можно соотнести только с отрицательным следовым потенциалом, т. е. со следовой деполяризацией (продолжительностью, по данным Г. Гассера, до 15 мс).

Таким образом, эксперименты на смешанных нервах демонстрируют, что после волны возбуждения существует некий период (от 5 до 15 мс) сниженной возбудимости, однако соотносить его со следовой гиперполяризацией, как это делает К. Морган, нет никаких оснований, поскольку она начинается только через 10–15 мс. Зато есть все основания связать период снижения возбудимости, следующий сразу за ПД, со следовой деполяризацией. О том, что следовое снижение возбудимости связано со следовой деполяризацией, а не гиперполяризацией, свидетельствует проделанный нами анализ [Мурик, 2013]. Поэтому более реальным характер изменения возбудимости и уровня МП выглядит так, как описывает это С. Окс: «Во время ПД и сразу после его окончания возбудимость нерва оказывается пониженной» [Окс, 1969, с. 37], и совпадает это состояние, как показано нами выше, со следовой деполяризацией, а не с гиперполяризацией. Другими словами, мы не находим реальных доказательств повышенной возбудимости в период остаточной деполяризации и снижения в период следовой гиперполяризации, т. е. схема К. Моргана (см. рис. 6) не соответствует действительности. Напротив, имеется много других указаний к тому, что в период остаточной деполяризации возбудимость на самом деле снижается. Например, на рисунке из работы Э. Кэндела с соавторами [Kandel, Spencer, Brinley, 1961] показано изменение характера импульсной активности нервной клетки гиппокампа при наличии остаточной деполяризации (рис. 9).

Видно, что чем больше следовая деполяризация, тем меньше амплитуда ПД и тем быстрее развивается почти полное торможение, по всей видимости, по механизму катодического блока Вериге.

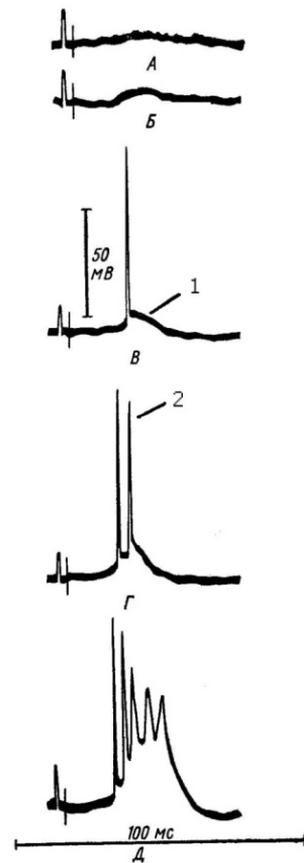


Рис. 9. Процесс инактивации пирамидных нейронов гиппокампа по мере усиления (А–Д) одиночного раздражения (по: [Kandel, Spencer, Brinley, 1961]). Внутриклеточная регистрация. 1 – следовая деполяризация; 2 – уменьшенный по амплитуде ПД на фоне следовой деполяризации

У Н. Е. Введенского состояние катодического блока называлось состоянием парабиотического торможения. Другими словами, следовая деполяризация, если таковая имеется сразу после ПД, отражает развитие состояния, скорее близкого к парабиотическому торможению Введенского или катодической депрессии Вериги, которое никак не может сочетаться с повышенной возбудимостью.

Можно упомянуть ещё множество других исследований, показывающих, что реальный характер изменения возбудимости при следовой де- и гиперполяризации противоположен тому, что постулирован К. Морганом и принимается современной нейрофизиологией в качестве аксиомы.

На какие же экспериментальные данные опираются схема К. Моргана и следующие ей взгляды современной нейрофизиологии? Анализ литературных данных по электрофизиологии возбудимых тканей показывает, что мысль о том, что на фоне следовой деполяризации возбудимость должна быть повышена, не имеет реальных экспериментальных подтверждений, а лишь выведена из учения о физиологическом электротоне Э. Пфлюгера [Pflüger, 1859], не нашедшего, однако, какого-либо экспериментального обоснования, как показано выше. Почему же современная нейрофизиология не признаёт очевидных вещей? Скорее всего, это объясняется тем, что тогда рушится вся выстроенная схема организации нервной системы и механизма её деятельности.

В качестве ВПСП сегодня подразумевают местное деполяризационное колебание МП постсинаптической мембраны. Так повышается или же понижается возбудимость при ВПСП? Общеизвестным считается повышение, хотя, как видно из представленных выше материалов, реальных экспериментальных подтверждений этому не имеется. Ни данные о характере изменения возбудимости при действии деполяризующего постоянного тока, ни данные о возбудимости во время следовой деполяризации не согласуются с этим утверждением. Во всех случаях при наличии деполяризации МП возбудимость реально падает. Нами не найдены и доказательства тезиса о снижении возбудимости при гиперполяризации МП. Соответственно, постсинаптический потенциал в виде локальной деполяризации нельзя называть возбуждающим, а в виде гиперполяризации – тормозным, поскольку реально при гиперполяризации возбудимость повышается, а при деполяризации снижается. Если же при гиперполяризации возбудимость не снижается, а повышается, как быть с представлением о существовании классических тормозных систем, например ГАМК-эргической, которая, как хорошо известно, вызывает гиперполяризацию постсинаптических нейронов [Иверсен, 1984; A review of neurotransmitters ... , 2019], либо же желаемое опять выдается за действительное? Если же гиперполяризация повышает возбудимость, то логично предположить, что ГАМК-эргические системы, по сути, должны быть возбуждающими системами. Имеются ли литературные данные о возбуждающем действии ГАМК-эргических нейронов?

Тормозная ли «ГАМК-эргическая тормозная система»? Обычно ГАМК рассматривается как нейромедиатор, понижающий возбудимость и вызывающий гиперполяризацию мембраны или так называемый ТПСП. Согласно

современным представлениям ГАМК-эргические нейроны, которых в нервной системе около 40 %, составляют основу тормозных систем мозга [Иверсен, 1984; A review of neurotransmitters ... , 2019]. Считается, что при действии ГАМК на постсинаптическую мембрану развивается гиперполяризация в связи со входом ионов хлора в клетку (активация ГАМК-А-рецепторов) и (или) выходом из клетки ионов калия (активация ГАМК-В-рецепторов), что приводит к снижению нейрональной возбудимости, а также уменьшению содержания внутриклеточного кальция. Однако в последние десятилетия стало появляться все больше свидетельств того, что ГАМК может оказывать не только тормозное, но и возбуждающее действие в нервной системе млекопитающих [Two different responses ... , 1980; GABA in the mammalian ... , 1997; Martina, Royer, Pare, 2001; Gullledge, Stuart, 2003].

В частности, показаны ритмические циркадные изменения характера ответа одних и тех же клеток мозга на ГАМК. Так, нейроны супрахиазматического ядра гипоталамуса реагируют на ГАМК гиперполяризационными ответами только в течение ночи, днем на ГАМК они отвечают деполяризацией [GABA in the mammalian ... , 1997]. Отмечается также, что реверсия ответов на ГАМК имеет место в медленноволновую стадию сна, а также на фоне действия фармакологических анестетиков и алкоголя [Delpire, 2000]. Одновременно с этим отмечается увеличение внутриклеточного кальция.

Механизм обнаруживаемой реверсии действия ГАМК изучался на культурах нервной ткани и переживающих срезах мозга. В экспериментах с переживающими срезами неокортекса крыс возбуждающее действие ГАМК показано в пирамидных нейронах пятого слоя соматосенсорной коры [Gullledge, Stuart, 2003]. Причём ГАМК могла вызывать как деполяризацию и возбуждающее действие, так и гиперполяризацию МП и торможение. Разница в эффектах зависела от места аппликации ГАМК или места наблюдения синаптических потенциалов. Деполяризующее действие ГАМК оказывала при воздействии на дендриты, расположенные относительно далеко от сомы нейрона, тогда как около и на самой соме эффекты были чаще всего тормозные.

В последние годы появилось много работ, которые показывают деполяризующее действие ГАМК в экспериментах на переживающих срезах, проведённых на пренатальных и ранних постнатальных препаратах. В результате наблюдений за действием ГАМК на клетки таких искусственно культивируемых мозговых срезов был сделан вывод, что в незрелой нервной системе деполяризация и возбуждающее действие ГАМК – вообще типичная реакция [GABA: A Pioneer ... , 2007]. Глицин, как и ГАМК, может менять характер своего действия в ЦНС с тормозного на возбуждающее, в частности, в раннем пренатальном возрасте [Delpire, 2000]. Эти экспериментальные данные легли в основу поддерживаемого и другими исследователями [Родинский, Демченко, Романенко, 2014] представления о том, что возможность возникновения механизма деполяризации, вызванной, в частности, ГАМК, зависит от зрелости клетки [GABA: A Pioneer ... , 2007]. Считается, что ГАМК-деполяризация, как и глутаматная деполяризация, в это время модулирует пролиферацию, миграцию и дифференцировку нейронов [Two different re-

sponses ..., 1980; Excitatory GABA responses ... , 1996; Ganguly, Schinder, Wong, 2001; GABA: A Pioneer ... , 2007].

В настоящее время предложен и возможный механизм деполяризующего действия ГАМК в ранний период созревания нервной системы [Reichling, Kuzozis, Wang, 1994; Excitatory GABA responses ... , 1996; Ben Ari, 2002]. Считается, что деполяризующее действие ГАМК – результат более позитивного хлорного равновесного потенциала у недифференцированных клеток и более высоких концентраций хлора внутри нейронов, чем снаружи. В итоге вследствие высоких внутриклеточных концентраций Cl⁻ в незрелых нейронах активация ГАМК-А-рецепторов и, как следствие, увеличение хлорной проводимости из клетки приводят к деполяризации этих клеток [Rivera, Voipio, Kaila, 2005]. Тогда как у зрелых животных в структурах ЦНС ГАМК приводит к увеличению хлорной проводимости за счет вхождения ионов хлора в клетку и последующего развития гиперполяризации нейрона [Synaptic control of ... , 2000; Molecular structure ... , 2002]. В процессе развития ЦНС внутриклеточное содержание хлора снижается [Hubner, Stein, 2001], что превращает ГАМК из возбуждающего медиатора в тормозной.

С. Ривера с соавторами [Rivera, Voipio, Kaila, 2005] считают, что функциональное переключение к гиперполяризующему действию у ГАМК связано с эволюционной экспрессией котранспортеров ионов калия и хлора (KCC2) и активным «выталкиванием» хлора из нейронов. KCC2 появляется в раннем постнатальном периоде у грызунов ко второй постнатальной неделе. Однако нет данных о том, что экспрессия этого белка есть у человека [Gascon, Klausner, Kiss, 2007], поэтому могут быть и другие объяснения деполяризующего действия ГАМК в культурах незрелой нервной ткани, а не только в связи с незрелостью котранспортеров.

На то, что «извращение» реакции нейронов на ГАМК в культурах тканей может быть связано не с незрелостью нейронов, а, например, быть следствием стимуляции внутриклеточных патогенетических процессов, указывает отмечаемый многими исследователями факт, что возбуждающее действие ГАМК в незрелой нервной системе сочетается с активацией потенциалзависимых кальциевых каналов и повышением внутриклеточного кальция [Wang, 1994; Obrietan, Pol, 1995; Staley, Soldo, Proctor, 1995], который, как известно, опосредует не только адаптивные реакции типа хемотаксиса и морфогенеза ЦНС, но и патогенетические реакции вплоть до активации апоптоза [Pol, Obrietan, Chen, 1996].

Данные о повышении содержания внутриклеточного кальция в нервных клетках *in vitro* наталкивают на мысль о возможном при этом пребывании исследуемых клеток в метаболических условиях, не оптимальных для их жизнедеятельности. Находясь в плохих жизненных условиях, нейрон не может находиться в хорошем ФС, поэтому возбудимость при этом должна быть, по всей видимости, также снижена.

О том, что метаболическое и, следовательно, жизненное состояние нейрона может влиять на характер его ответа, говорят и данные о деполяризующем действии ГАМК, обнаруживающимся и в зрелом мозге для диффе-

ренцированных клеток, например при повреждении нейронов [Obrietan, Pol, 1995; Pol, Obrietan, Chen, 1996]. Травмированные разными способами (механическое повреждение, высокая температура, гипотоническая среда) нейроны в ответ на аппликацию ГАМК увеличивали содержание цитозольного кальция и демонстрировали деполяризующее действие ГАМК (рис. 11). Отмечено также, что нейроны, реагирующие после травмы деполяризацией на ГАМК, имели исходно, как правило, меньший ПП, чем клетки, не подвергшиеся травмирующему действию и отвечающие гиперполяризацией (-43 ± 5 мВ и -55 ± 3 мВ соответственно). Деполяризация в ответ на аппликацию ГАМК (50 мкМ) у первых составляла 12 ± 3 мВ, гиперполяризация у вторых – 10 ± 2 мВ. Авторами также была показана возможность реверсии ГАМК-эффекта в течение нескольких минут после травмы. Таким образом, в травмированной нервной ткани, как и в незрелых нейронах в условиях *in vitro*, ГАМК вызывает деполяризацию. При этом на фоне исходно сниженного ПП отмечается повышение содержания кальция в клетках, уровень которого ещё больше растёт при действии ГАМК. Деполяризующее действие ГАМК при этом могло привести и к активации апоптоза нейронов.

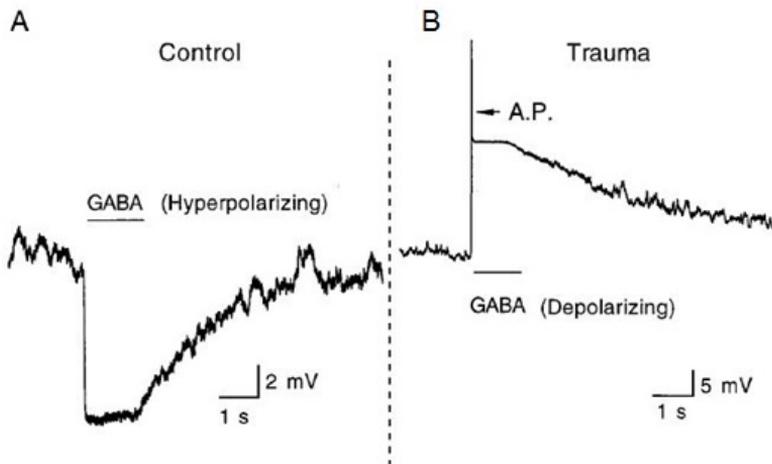


Рис. 11. ГАМК деполяризует нейроны после травмы (по: [Pol, Obrietan, Chen, 1996]). А – контрольные нейроны; В – травмированные нейроны

Влияние ГАМК в виде смены тормозного на возбуждающее показано также в подверженной влиянию глиом нервной ткани, которые очень часто приводят к появлению эпилептиморфной активности в мозге. В частности, в исследовании на переживающих срезах неокортикальных глиом [Cortical GABAergic excitation ... , 2014] было показано, что патологическая эпилептиморфная активность имеет место у нейронов в областях, инфильтрованных глиомой. Именно эти клетки отвечали на действие ГАМК не гиперполяризацией и тормозными реакциями, а деполяризацией и возбуждением. Деполяризующее действие ГАМК появляется также при повышении уровня H_2CO_3 [Staley, Soldo, Proctor, 1995].

В итоге на фоне появления всё большего числа данных о деполяризующем действии ГАМК на созревшие нервные клетки было выдвинуто предположение, что травмирование нервной ткани тем или иным способом, в некотором смысле, приводит к индукции повторения программы раннего развития, т. е. к «дедифференцировке» и «упрощению» обмена и приближению его к эмбриональному типу, поэтому тормозящий эффект ГАМК и его механизм в этом случае приравниваются к наблюдаемому на ранних этапах развития ЦНС [Родинский, Демченко, Романенко, 2014; Rivera, Voipio, Kaila, 2005]. Однако «дедифференцировка», скорее всего, не имеет никакого отношения к изменению характера ответа на ГАМК у зрелых нейронов, как и незрелость у неонатальных, поскольку проблема, как оказалось, легко решается лишь улучшением качества условий культивирования мозговых срезов, когда и незрелые нейроны начинают отвечать на влияние ГАМК типичной тормозной реакцией [GABA action in immature ... , 2009; Zilberter, Zilberter, Bregestovski, 2010; Energy substrate availability ... , 2010; Glycolysis and oxidative ... , 2014]. Было показано, что применяемые обычно *in vitro* формулы физиологических растворов не являются оптимальными для существования клеток переживающих срезов и замена их на растворы, более приближённые к естественной спинномозговой жидкости, возвращала гиперполяризационный ответ на ГАМК. Другими словами, и незрелые нейроны в условиях, благоприятных для их существования, на ГАМК отвечают классическим ТПСП.

Сегодня не существует доказательств того, что уровень внутриклеточного хлора у пренатальных нейронов повышен не только *in vitro*, но и *in vivo*. Нет также свидетельств того, что ГАМК и в условиях *in vivo* деполяризует и возбуждает нейроны пренатального возраста. Все наблюдения деполяризующего действия ГАМК были получены только на срезах и культивированных тканях. Нет никакой гарантии, что условия при этом создавались идентичные условиям *in vivo*. Более того, представленный выше ряд экспериментальных наблюдений говорит именно об этом. В итоге накопленные *in vivo* данные, на наш взгляд, не дают оснований с уверенностью говорить, что наблюдается какое-то развитие реагирования клеток нервной системы на нейромедиаторы, зато есть достаточно фактов, позволяющих думать, что деполяризация ПП клеточных мембран, повышение содержания внутриклеточного хлора, внутриклеточного Ca^{2+} и реагирование нейронов в этих условиях на классические тормозные медиаторы деполяризации и возбуждением имеют место в условиях травмы, опухоли, недостатка метаболитов энергетических субстратов. Это позволяет увидеть определённую тесную связь реакции нейронов в зависимости от их метаболического (читай: жизненного) состояния.

Часто в исследованиях на неонатальных срезах мозга отмечается, что одновременно могут отмечаться как деполяризующие, так и гиперполяризующие эффекты ГАМК, причём первые чаще отмечаются при аппликации ГАМК на дендритное дерево клеток, тогда как гиперполяризующие – на сому или на близкие к ней дендриты [Alger, Nicoll, 1979; Two different responses ... , 1980; Gullledge, Stuart, 2003]. С адаптационной точки зрения это можно

объяснить меньшими биологическими адаптационными возможностями дендритов по сравнению с сомой и прилежащих к ней отростков.

Таким образом, результаты представленных работ [GABA action in ... , 2009; Zilberter, Zilberter, Bregestovski, 2010; Energy substrate availability ... , 2010; Glycolysis and oxidative ... , 2014] подвергают серьезному сомнению вывод о возможной связи возникновения механизма ГАМК-зависимой деполяризации от зрелости клетки. Более того, эти результаты вкупе с другими данными [Staley, Soldo, Proctor, 1995; Pol, Obrietan, Chen, 1996; Cortical GABAergic excitation ... , 2014] позволяют сделать вывод о зависимости нейромедиаторного эффекта от метаболического (жизненного) состояния нервных клеток. Вероятнее всего, «извращённая» реакция на ГАМК у молодых нервных клеток в экспериментах *in vitro* была связана не с незрелостью котранспортеров, а с плохим ФС нейронов из-за неоптимальности для их жизнедеятельности применённых условий культивирования.

В результате имеются все основания думать, что смена тормозного действия ГАМК на возбуждающее может быть связана с текущим ФС клеток: в подходящих для полноценного метаболизма условиях ГАМК всегда оказывает гиперполяризующее действие, в относительно пессимальных – деполяризующее. Иначе говоря, эффект от раздражения нейромедиатором определяется не только типом нейромедиатора или задействованных рецепторов, но и ФС нейрона. Поэтому один и тот же нейромедиатор в зависимости от складывающейся для клеток в нервной системе метаболической обстановки будет вызывать возбуждающее либо тормозное действие. В этом случае постулируемые «тормозные системы», скорее всего, вообще не тормозные, поскольку их эффект в нервной системе может меняться в зависимости от складывающейся для клеток и их частей метаболической ситуации.

Если эффект тормозных систем зависит от жизненного состояния нейрона-мишени, воспринимающего нейромедиатор, то не будет ли такая же зависимость в ответе и на действие возбуждающих систем, например глутаматэргической?

Список литературы

- Авербах М. С. К истории учения об аккомодации // Вестник Ленинградского университета. 1948. № 7. С. 69–78.
- Анохин П. К. Условное торможение как проблема физиологии. Избранные труды. М. : Наука, 1979. С. 383–416.
- Брейзье М. Электрическая активность нервной системы. М. : Изд-во иностр. лит., 1955. 216 с.
- Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз. СПб. : Тип. М. М. Стасюлевича, 1901. 110 с.
- Вериги Б. Ф. К вопросу о действии на нерв гальванического тока прерывистого и непрерывного. (Попытка объяснения физиологических явлений электротона). СПб. : Тип. М. М. Стасюлевича, 1888. 338 с.
- Воронин Л. Г. Физиология высшей нервной деятельности. М. : Высш. шк., 1979. 312 с.
- Дейч С. Модели нервной системы. М. : Мир, 1970. 325 с.
- Иверсен Л. Химия мозга // Мозг. М. : Мир, 1984. С. 141–165.
- Кондрашова М. Н. К биохимической характеристике парабактериального процесса // Бюлл. exper. биол. и мед., 1954. Т. 37. С. 1–40.
- Конорски Ю. Интегративная деятельность мозга. М. : Мир, 1970. 412 с.

Костюк П. Г., Крышталь О. А., Пидопличко В. И. Электрогенный натриевый насос и связанные с ним изменения проводимости поверхностной мембраны нейронов // *Биофизика*. 1972. Т. 17, № 6. С. 1048–1054.

Костюк П. Г., Крышталь О. А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. М. : Наука, 1981. 204 с.

Мурик С. Э. О функциональном состоянии нейронов головного мозга // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2003. № 7. С. 51–53.

Мурик С. Э. Общая схема адаптации нервных клеток: новый взгляд // *Адаптационные стратегии живых систем : междисциплинарный науч. конф.* Киев : Mavis Publ., 2012. С. 82.

Мурик С. Э. Психология и физиология функциональных состояний человека. Saarbrücken : Lap Lambert Acad. Publ., 2013. 310 с.

О парабактериальной природе физиологического электротона / Б. П. Ушаков, М. С. Авербах, И. П. Суздальская, В. П. Трошина, Т. Н. Черепанова // *Физиологический журнал СССР*. 1953. Т. 34, № 2. С. 218–224.

Окс С. Основы нейрофизиологии. М. : Мир, 1969. 448 с.

От нейрона к мозгу / Дж. Г. Николлс, А. Р. Мартин, Б. Дж. Валлас, П. Фукс. М. : URSS, 2022. 684 с.

Павлов И. П. Избранные произведения. М. : Госполитиздат, 1951. 583 с.

Прибрам К. Языки мозга: экспериментальные парадоксы и принципы нейропсихологии. М. : Либроком, 2009. 463 с.

Родинский А. Г., Демченко Т. В., Романенко Л. А. Медиаторные и метаболические свойства ГАМК в нервной системе (обзор литературы) // *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 3(109), вып. 2. С. 38–44.

Сеченов И. М. Исследование центров, задерживающих отраженные движения в мозгу лягушки // *Медицинский вестник*. 1863. № 1, 2, 3.

Сеченов И. М. Избранные произведения. М. : Учпедгиз, 1953. 335 с.

Соколов Е. Н., Вайткявичус Г. Г. Нейроинтеллект: от нейрона к нейрокомпьютеру. М. : Наука, 1989. 238 с.

Сомьен Дж. Кодирование сенсорной информации в нервной системе млекопитающих. М. : Мир, 1975. 415 с.

Ходоров Б. И. Влияние цианидов на возбудимость и аккомодацию нормального и отравленного монооксидацеметом нерва // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1950а. Т. 29, № 6. С. 425.

Ходоров Б. И. О влиянии хлористого калия на возбудимость и аккомодацию нерва лягушки // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1950б. Т. 29, № 5. С. 339.

Ходоров Б. И. О кажущихся и истинных изменениях возбудимости нерва на полюсах постоянного тока // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1950в. Т. 29, № 4. С. 272.

Ходоров Б. И. Проблема возбудимости. Л. : Медицина, 1969. 301 с.

Шаде Дж., Форд Д. Основы неврологии. М. : Мир, 1976. 351 с.

Шмидт Р. Межклеточная передача возбуждения // *Физиология человека : в 4 т.* М. : Мир, 1985. Т. 1. С. 78–106.

Экклс Дж. Тормозные пути центральной нервной системы. М. : Мир, 1971. 168 с.

A Review of Neurotransmitters Sensing Methods for Neuro-Engineering Research / S. D. Niyonambaza, P. Kumar, P. Xing, J. Mathault, P. De Koninck, E. Boisselier, M. Boukadoum, A. Miled // *Appl. Sci.* 2019. Vol. 9, Is. 21. 4719. <https://doi.org/10.3390/app9214719>

Alger B. E., Nicoll R. A. GABA-mediated biphasic inhibitory responses in hippocampus // *Nature*. 1979. N 281. P. 315–317. <https://doi.org/10.1038/281315a0>

Alvarez F. J., Benito-Gonzalez A., Siembab V. C. Principles of interneuron development learned from Renshaw cells and the motoneuron recurrent inhibitory circuit // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013. Vol. 1279, Is. 1. P. 22–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12084>

Ben Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 3, N. 9. P. 728–739. <https://doi.org/10.1038/nrn920>

Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma / J. Pallud, M. Le Van Quyen, F. Bielle, Ch. Pellegrino, P. Varlet, M. Labussiere, N. Cresto, M.-J. Dieme, M. Baulac, Ch. Duyckaerts, N. Kourdogli, G. Chazal, B. Devaux, C. Rivera, R. Miles, L. Capelle,

G. Huberfeld // *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol. 6, N 244. P. 244–259. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008065>

Crawford J. M., Curtis D. R. The excitation and depression of mammalian cortical neurons by amino acids // *Brit. J. Pharmacol.* 1964. Vol. 23. P. 313–329. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1964.tb01589.x>

Delpire E. Cation-Chloride Cotransporters in Neuronal Communication // *News Physiol. Sci.* 2000. Vol. 15, N 6. P. 309–312. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2000.15.6.309>

Eccles J. C. The electrophysiological properties of the motoneurone // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology.* 1952. Vol. 17. P. 175–183.

Eccles J. C. *The Physiology of Synapses.* Springer-Verlag, 1964. 316 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-64950-9>

Eccles J. C., Fatt P., Koketsu K. Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons // *J. Physiol.* 1954. Vol. 126, Is. 3. P. 524–562. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005226>

Energy substrate availability as a determinant of neuronal resting potential, GABA signaling and spontaneous network activity in the neonatal cortex in vitro / C. D. Holmgren, M. Mukhtarov, A. E. Malkov, I. Y. Popova, P. Bregestovski, Y. Zilberter // *J. Neurochem.* 2010. Vol. 112, Is. 4. P. 900–912. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06506.x>

Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings / D. F. Owens, L. H. Boyce, M. B. Davis, A. R. Kriegstein // *J. Neurosci.* 1996. Vol. 16, N. 20. P. 6414–6423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-20-06414.1996>

GABA action in immature neocortical neurons directly depends on the availability of ketone bodies / S. Rheims, C. D. Holmgren, G. Chazal, J. Mulder, T. Harkany, T. Zilberter, Y. Zilberter // *J. Neurochem.* 2009. Vol. 110, Is. 4. P. 1330–1338. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06230.x>

GABA in the mammalian suprachiasmatic nucleus and its role in diurnal rhythmicity / S. Wagner, M. Castel, H. Gainer, Y. Yarom // *Nature.* 1997. Vol. 387, N 6633. P. 598–603. <https://doi.org/10.1038/42468>

GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations / Y. Ben Ari, J.-L. Gaiarsa, R. Tyzio, R. Khazipov // *Physiol. Rev.* 2007. Vol. 87, N 4. P. 1215–1284. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2006>

Ganguly K., Schinder A. F., Wong S. T. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition // *Cell.* 2001. Vol. 105, N 4. P. 521–532. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00341-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00341-5)

Gascon E., Klausner P., Kiss J. Z. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007. Vol. 24, N 3. P. 213–224. <https://doi.org/10.1017/S0265021506002365>

Gasser S. H. The Control of Excitation in the Nervous System // *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1937. Vol. 13, N 6. P. 324–348.

Glycolysis and oxidative phosphorylation in neurons and astrocytes during network activity in hippocampal slices / A. I. Ivanov, A. E. Malkov, T. Waseem, M. Mukhtarov, S. Buldakova, O. Gubkina, M. Zilberter, Y. Zilberter // *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.* 2014. Vol. 34, N 3. P. 397–407. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.222>

Gulledge A. T., Stuart G. J. Excitatory Actions of GABA in the Cortex // *Neuron.* 2003. Vol. 37, Is. 2. P. 299–309. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01146-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01146-7)

Hill A. V. Excitation and accommodation in nerve // *Proc. Roy. Soc., Ser. B.* 1936. Vol. 119, Is. 814. P. 305–355. <https://doi.org/10.1098/RSPB.1936.0012>

Hill A. V. The intensity-duration relation for nerve excitation // *J. Physiol.* 1935. Vol. 83. P. 30.

Hodgkin A. L., Huxley A. F. Resting and action potentials in single nerve fibers // *J. Physiol.* 1945. Vol. 104, Is. 2. P. 176–195. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1945.sp004114>

Hubner C., Stein V. Disruption of KCC2 reveals an essential role of K-Cl-cotransport already in early synaptic inhibition // *Neuron.* 2001. Vol. 30, N 2. P. 515–524. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00297-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00297-5)

Jasper H. H. Functional properties of the thalamic reticular system // *Brain Mechanisms and Consciousness* / J. F. Delafresnaye (ed.). Blackwell, 1954. P. 374–401.

Kandel E. R., Spencer W. A., Brinley F. J. Electrophysiology of hippocampal neurons // *J. Neurophysiol.* 1961. Vol. 24, Is. 3. P. 225–242. <https://doi.org/10.1152/jn.1961.24.3.225>

- Kato G. *The Microphysiology of Nerve*. Tokyo : Maruzen Company, 1934. 139 p.
- Katz B. *Nerve, Muscle and Synapse*. New York : McGraw-Hill, 1966. 193 p.
- Konorski J. *Conditioned reflexes and neuron organization*. Cambridge Univ. Press, 1948. 267 p.
- Konorski J. *Mechanisms of learning* // *Sympos. Soc. Experim. Biol.* Vol. 4. Cambridge Univ. Press, 1950.
- Martina M., Royer S., Pare D. Cell-type-specific GABA responses and chloride homeostasis in the cortex and amygdala // *J. Neurophysiol.* 2001. Vol. 86, Is. 6. P. 2887–2895. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.6.2887>
- Molecular structure and physiological function of chloride channels / T. J. Jentsch, V. Stein, F. Weinreich, A. A. Zdebek // *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82, N 2. P. 503–568. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2001>
- Morgan C. T. *Physiological Psychology*. McGraw-Hill, 1943. 623 p.
- Obrietan K., Pol F. N. GABA neurotransmission in the hypothalamus: developmental transition from Ca²⁺ elevating to depressing // *J. Neurosci.* 1995. Vol. 15, N 7. P. 5065–5077. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-07-05065.1995>
- Okun M. Lampl I. Balance of Excitation and Inhibition. *Scholarpedia*. 2009. Vol. 4, N 8. 7467. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.7467>
- Pflüger E. *Physiologie des Electrotonus*. Berlin, 1859. 502 p.
- Phillips C. G. Intracellular records from Betz cells in the cat // *Quart. J. Exp. Physiol.* 1956a. Vol. 41, Is. 1. P. 58–69. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1956.sp001163>
- Phillips C. G. Cortical motor threshold and the thresholds and distribution of excited Betz cells in the cat // *Quart. J. Exp. Physiol.* 1956b. Vol. 41, Is. 1. P. 70–84. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1956.sp001164>
- Pol A. N., Obrietan K., Chen G. Excitatory actions of GABA after neuronal trauma // *J. Neurosci.* 1996. Vol. 16, N 13. P. 4283–4292. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-13-04283.1996>
- Reichling D. B., Kyrozos A., Wang J. Mechanisms of GABA and glycine depolarization-induced calcium transients in rat dorsal horn neurons // *J. Physiol.* 1994. Vol. 476, N 3. P. 411–421. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1994.sp020142>
- Renshaw B. Influence of discharge of motoneurons upon excitation of neighboring motoneurons // *J. Neurophysiol.* 1941. Vol. 4, N 2, P. 167–183. <https://doi.org/10.1152/jn.1941.4.2.167>
- Renshaw B. Central effects of centripetal impulses in axons of spinal ventral roots // *J. Neurophysiol.* 1946. Vol. 9, N 6. P. 191–204. <https://doi.org/10.1152/jn.1946.9.3.191>
- Rivera C., Voipio J., Kaila K. Two developmental switches in GABAergic signaling // *J. Physiol.* 2005. Vol. 562, N 1. P. 27–36. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.077495>
- Sherrington Ch. S. *The Integrative Action of the Nervous System*. Scribner and Sons. New York, 1906. <https://doi.org/10.2307/2010953>
- Synaptic control of motoneuronal excitability / J. C. Rekling, G. D. Funk, D. A. Bayliss, X. W. Dong, J. L. Feldman // *Physiol. Rev.* 2000. Vol. 80, N 2. P. 767–852. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.767>
- Staley K. J., Soldo B. L., Proctor W. R. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors // *Science*. 1995. Vol. 269, N 5226. P. 977–981. <https://doi.org/10.1126/science.7638623>
- Two different responses of hippocampal pyramidal cells to application of GABA / P. Andersen, R. Dingledine, L. Gjerstad, I. A. Langmoen, A. M. Laursen // *J. Physiol.* 1980. Vol. 305, Is. 1. P. 279–296. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1980.sp013363>
- Wang J. Developmental loss of GABA- and glycine-induced depolarization and Ca²⁺ transients in embryonic rat dorsal horn neurons in culture // *Eur. J. Neurosci.* 1994. Vol. 6, N 8. P. 1275–1280. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00317.x>
- Werigo B. Die sekundären Erregbarkeitsänderungen an der Kathodes des polarisierten Nerven // *Pflüg. Arch.* 1883. Vol. 31, P. 417–478.
- Zilberter Y., Zilberter T., Bregestovski P. Neuronal activity *in vitro* and the *in vivo* reality: the role of energy homeostasis // *Trends Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 31, N 9. P. 394–401. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.06.005>

References

- Averbah M.S. K istorii ucheniya ob akkomodatsii [To the history of the doctrine of accommodation]. *Bull. Leningrad Univ.*, 1948, no. 7, pp. 69-78. (in Russian)
- Anohin P. K. Uslovnnoe tormozhenie kak problema fiziologii [Conditional inhibition as a physiology problem]. *Izbrannye Trudy* [Selected works]. Moscow, Nauka Publ., 1979, pp. 383-416. (in Russian)
- Breiz'e M. *Elektricheskaya aktivnost' nervnoi sistemy* [Electrical activity of the nervous system]. Moscow, Inostrannaya literatura Publ., 1955, 216 p. (in Russian)
- Vvedenskii N.E. *Vozbuzhdenie, tormozhenie i narkoz* [Excitation, inhibition and narcosis]. St.-Petersb., M.M. Stasyulevich Publ., 1901, 110 p. (in Russian)
- Werigo B.F. *K voprosu o dejstvii na nerv galvanicheskogo toka preryvistogo i nepreryvnogo. (Popytka ob'yasneniya fiziologicheskikh yavlenij elektrotona)* [To the question of the effect on the nerve of the intermittent and continuous galvanic current. (Attempt to explain the physiological phenomena of electrotone)]. St.-Petersb., M.M. Stasyulevich Publ., 1888. 338 p. (in Russian)
- Voronin L.G. *Fiziologiya vysshej nervnoi deyatel'nosti* [Physiology of higher nervous activity]. Moscow, Vysshaya Shkola Publ., 1979, 312 p. (in Russian)
- Deich S. *Modeli nervnoi sistemy* [Models of the nervous system]. Moscow, Mir Publ., 1970, 325 c. (in Russian)
- Iversen L. Khimiya mozga [Chemistry of brain]. *Mozg* [The brain]. Moscow, Mir Publ., 1984, p. 141-165. (in Russian)
- Kondrashova M.N. K biokhimeskoi kharakteristike parabioteskogo protsessa [To the biochemical characterization of the parabiotic process]. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 1954, vol. 37, pp. 1-40. (in Russian)
- Konorski Yu. *Integrativnaya deyatel'nost mozga* [Integrative Activity of the Brain]. Moscow, Mir Publ., 1970, 412 p. (in Russian)
- Kostyuk P. G., Kryshchal' O. A., Pidoplichko V. I. Elektrogennyi natrievyi nasos i svyazannye s nim izmeneniya provodimosti poverkhnostnoi membrany neuronov [Electrogenic sodium pump and associated changes in neuronal surface membrane conductivity]. *Biophysics*, 1972, vol. 17, no. 6. pp. 1048-1054. (in Russian)
- Kostyuk P.G., Kryshchal' O.A. *Mekhanizmy elektricheskoi vozбудimosti nervnoi kletki* [Mechanisms of electrical excitability of a nerve cell]. Moscow, Nauka Publ., 1981, 204 p. (in Russian)
- Murik S.E. O funktsional'nom sostoyanii neuronov golov'nogo mozga [On the functional state of brain neurons]. *Bull. East Siberian SB RAMS*, 2003, no. 7, pp. 51-53. (in Russian)
- Murik S.E. Obshchaya shema adaptatsii nervnykh kletok: novyi vzglyad [A general scheme of the nervous cells adaptation: a new sight]. *Adaptatsionnye strategii zhivyykh system / Mezhdistsiplinarnaya nauchnaya konferentsiya* [Adaptive Strategies of Living Systems: Interdiscipl. Conf. Novy Svet, Crimea, Ukraine]. Kiev, Mavis Publ., 2012, 82 p. (in Russian)
- Murik S.E. *Psikhologiya i psikhofiziologiya funktsionalnykh sostoyanii cheloveka* [Psychology and psychophysiology of human functional states]. Saarbrücken, Lap Lambert Publ., 2013, 310 p. (in Russian)
- Ushakov B.P., Averbah M.S., Suzdalskaya I.P., Troshina V.P., Cherepanova T.N. O parabioteskoi prirode fiziologicheskogo elektrotona [On the parabiotic nature of physiological electrotone]. *Russ. J. Physiol.*, 1953, vol. 34, no. 2, pp. 218-224. (in Russian)
- Ochs S. *Osnovy neurofiziologii* [Elements of neurophysiology]. Moscow, Mir Publ., 1969, 448 p. (in Russian)
- Nicholls J., Martin A., Wallace B., Fuchs P. *Ot neirona k mozgu* [From neuron to brain]. Moscow, URSS Publ., 2022, 684 p. (in Russian)
- Pavlov I.P. *Izbrannye proizvedeniya* [Selected works]. Moscow, Gospolitizdat Publ., 1951, 583 p. (in Russian)
- Pribram K. *Yazyki mozga: eksperimentalnye paradoksy i printsipy neiropsikhologii* [Languages of the brain: experimental paradoxes and principles in neuropsychology]. Moscow, Librokomb Publ., 2009, 463 p. (in Russian)
- Rodinskii A.G., Demchenko T.V., Romanenko L.A. Mediatornye i metabolicheskie svoystva GAMK v nervnoi sisteme (obzor literatury) [Mediator and metabolic properties of GABA in the nervous system (literature review)]. *Bull. Probl. Biol. Med.*, 2014, vol. 3(109), is. 2, pp. 38-44. (in Russian)

Sechenov I.M. Issledovanie centrov, zaderzhivayushchih otrazhennye dvizheniya v mozgu lyagushki [Investigation of the centers that delay reflected movements in the frog brain]. *Medic. Bull.*, 1863, no. 1, 2, 3. (in Russian)

Sechenov I.M. *Izbrannye proizvedeniya* [Selected works]. Moscow, Uchpedgiz Publ., 1953, 335 p. (in Russian)

Sokolov E.N., Vatyavichus G.G. *Neiointellekt: ot neirona k neurokomp'yuteru* [The neurointelligence: from neuron – towards neurocomputer]. Moscow, Nauka Publ., 1989, 238 p. (in Russian)

Somjen J. *Kodirovanie sensornoi informatsii v nervnoi sisteme mlekopitayushchikh* [Sensory coding in the mammalian nervous system]. Moscow, Mir Publ., 1975, 415 p. (in Russian)

Hodorov B.I. Vliyanie tsyanidov na vozбудimost i akkomodaciyu normalnogo i otravlenno monoiodoacetatom nerva [Effect of cyanides on the excitability and accommodation of normal and monoiodoacetate-poisoned nerve]. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 1950a, vol. 29, no. 6, p. 425.

Hodorov B.I. O vliyani hloristogo kaliya na vozбудimost i akkomodaciyu nerva lyagushki [On the effect of potassium chloride on the excitability and accommodation of the frog nerve]. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 1950b, vol. 29, no. 5, p. 339. (in Russian)

Hodorov B.I. O kazhushchihnya i istinnyh izmeneniyah vozбудimosti nerva na polyusah postoyannogo toka [On apparent and true changes in the excitability of the nerve at the poles of direct current]. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 1950b, vol. 29, no. 4, p. 272. (in Russian)

Hodorov B. *Problema vozбудimosti* [Problem of excitability]. St.-Petersb., Meditsyna Publ., 1969. 301 p.

Schade J.P., Ford D.H. *Osnovy nevrologii* [Basic neurology]. Moscow, Mir Publ., 1976, 351 p. (in Russian)

Schmidt R.F. *Mezhkлетchnaya peredacha vozбuzhdeniya* [Intercellular transmission of excitation]. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology in 4 vols.]. Moscow, Mir Publ., 1985, vol. 1, pp. 78-106. (in Russian)

Eccles J.C. *Tormoznye puti tsentral'noi nervnoi sistemy* [The inhibitory pathways of the central nervous system]. Moscow, Mir Publ., 1971, 168 p. (in Russian)

Niyonambaza S.D., Kumar P., Xing P., Mathault J., De Koninck P., Boisselier E., Boukadoum M., Miled A. A Review of Neurotransmitters Sensing Methods for Neuro-Engineering Research. *Appl. Sci.*, 2019, vol. 9, is. 21, 4719. <https://doi.org/10.3390/app9214719>

Alger B.E., Nicoll R.A. GABA-mediated biphasic inhibitory responses in hippocampus. *Nature*, 1979, no. 281, pp. 315-317. <https://doi.org/10.1038/281315a0>

Alvarez F.J., Benito-Gonzalez A., Siembab V.C. Principles of interneuron development learned from Renshaw cells and the motoneuron recurrent inhibitory circuit. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2013, vol. 1279, is. 1, pp. 22-31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12084>

Ben Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *J. Neurosci.*, 2002, vol. 3, no. 9, pp. 728-739. <https://doi.org/10.1038/nrn920>

Pallud J., Le Van Quyen M., Bielle F., Pellegrino Ch., Varlet P., Labussiere M., Cresto N., Dieme M.-J., Baulac M., Duyckaerts Ch., Kourdougli N., Chazal G., Devaux B., Rivera C., Miles R., Capelle L., Huberfeld G. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci. Transl. Med.*, 2014, vol. 6, no. 244, pp. 244-259. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008065>

Crawford J.M., Curtis D.R. The excitation and depression of mammalian cortical neurons by amino acids. *Brit. J. Pharmacol.*, 1964, vol. 23, pp. 313-329. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1964.tb01589.x>

Delpire E. Cation-Chloride Cotransporters in Neuronal Communication. *News Physiol. Sci.*, 2000, vol. 15, no. 6, pp. 309-312. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2000.15.6.309>

Eccles J.C. The electrophysiological properties of the motoneurone. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*. 1952, vol.17, pp. 175-183.

Eccles J.C. *The Physiology of Synapses*. Springer-Verlag, 1964, 316 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-64950-9>

Eccles J.C., Fatt P., Koketsu K. Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurones. *J. Physiol.*, 1954, vol.126, is. 3, pp. 524-562. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005226>

Holmgren C.D., Mukhtarov M., Malkov A.E., Popova I.Y., Bregestovski P., Zilberter Y. Energy substrate availability as a determinant of neuronal resting potential, GABA signaling and spon-

taneous network activity in the neonatal cortex in vitro. *J. Neurochem.*, 2010, vol. 112, is. 4, pp. 900-912. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06506.x>

Owens D.F., Boyce L.H., Davis M.B., Kriegstein A.R. Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings. *J. Neurosci.*, 1996, vol. 16, no. 20, pp. 6414-6423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-20-06414.1996>

Rheims S., Holmgren C.D., Chazal G., Mulder J., Harkany T., Zilberter T., Zilberter Y. GABA action in immature neocortical neurons directly depends on the availability of ketone bodies. *J. Neurochem.*, 2009, vol. 110, is. 4, pp. 1330-1338. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06230.x>

Wagner S., Castel M., Gainer H., Yarom Y. GABA in the mammalian suprachiasmatic nucleus and its role in diurnal rhythmicity. *Nature*, 1997, vol. 387, no. 6633, pp. 598-603. <https://doi.org/10.1038/42468>

Ben Ari Y., Gaiarsa J.-L., Tyzio R., Khazipov R. GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations. *Physiol. Rev.*, 2007, vol. 87, no. 4, pp. 1215-1284. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2006>

Ganguly K., Schinder A.F., Wong S.T. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition. *Cell*, 2001, vol. 105, no. 4, pp. 521-532. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00341-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00341-5)

Gascon E., Klausner P., Kiss J.Z. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2007, vol. 24, no. 3, pp. 213-224. <https://doi.org/10.1017/S0265021506002365>

Gasser S.H. The Control of Excitation in the Nervous System. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 1937, vol. 13, no. 6, pp. 324-348.

Ivanov A.I., Malkov A.E., Waseem T., Mukhtarov M., Buldakova S., Gubkina O., Zilberter M., Zilberter Y. Glycolysis and oxidative phosphorylation in neurons and astrocytes during network activity in hippocampal slices. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.*, 2014, vol. 34, no. 3, pp. 397-407. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.222>

Gulledge A.T., Stuart G.J. Excitatory Actions of GABA in the Cortex. *Neuron*, 2003, vol. 37, is. 2, pp. 299-309. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01146-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01146-7)

Hill A.V. Excitation and accommodation in nerve. *Proc. Roy. Soc., Ser. B*, 1936, vol. 119, is. 814, pp. 305-355. <https://doi.org/10.1098/RSPB.1936.0012>

Hill A.V. The intensity-duration relation for nerve excitation. *J. Physiol.*, 1935, vol. 83, pp. 30.

Hodgkin A.L., Huxley A.F. Resting and action potentials in single nerve fibers. *J. Physiol.*, 1945, vol. 104, is. 2, pp. 176-195. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1945.sp004114>

Hubner C., Stein V. Disruption of KCC2 reveals an essential role of K-Cl-cotransport already in early synaptic inhibition. *Neuron*, 2001, vol. 30, no. 2, pp. 515-524. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00297-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00297-5)

Jasper H.H. Functional properties of the thalamic reticular system. *Brain Mechanisms and Consciousness*. J.F. Delafresnaye (ed.). Blackwell, 1954, pp. 374-401.

Kandel E.R., Spencer W.A., Brinley F.J. Electrophysiology of hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.*, 1961, vol. 24, is. 3, pp. 225-242. <https://doi.org/10.1152/jn.1961.24.3.225>

Kato G. *The Microphysiology of Nerve*. Tokyo, Maruzen Company, 1934, 139 p.

Katz B. *Nerve, Muscle and Synapse*. New York, McGraw-Hill, 1966, 193 p.

Konorski J. *Conditioned reflexes and neuron organization*. Cambridge Univ. Press, 1948, 267 p.

Konorski J. Mechanisms of learning. *Sympos. Soc. Experim. Biol. Vol. 4*. Cambridge Univ. Press, 1950.

Martina M., Royer S., Pare D. Cell-type-specific GABA responses and chloride homeostasis in the cortex and amygdala. *J. Neurophysiol.*, 2001, vol. 86, is. 6, pp. 2887-2895. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.6.2887>

Jentsch T.J., Stein V., Weinreich F., Zdebek A.A. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol. Rev.*, 2002, vol. 82, no. 2, pp. 503-568. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2001>

Morgan C.T. *Physiological Psychology*. McGraw-Hill, 1943, 623 pp.

Obrietan K., Pol F.N. GABA neurotransmission in the hypothalamus: developmental transition from Ca²⁺ elevating to depressing. *J. Neurosci.*, 1995, vol. 15, no. 7, pp. 5065-5077. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-07-05065.1995>

Okun M., Lampl I. Balance of Excitation and Inhibition. *Scholarpedia*, 2009, vol. 4, no. 8, 7467. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.7467>

- Pflüger E. *Physiologie des Electrotonus*. Berlin, 1859, 502 p.
- Phillips C.G. Intracellular records from Betz cells in the cat. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1956a, vol 41, is. 1, pp. 58-69. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1956.sp001163>
- Phillips C.G. Cortical motor threshold and the thresholds and distribution of excited Betz cells in the cat. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1956b, vol. 41, is. 1, pp. 70-84. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1956.sp001164>
- Pol A.N., Obrietan K., Chen G. Excitatory actions of GABA after neuronal trauma. *J. Neurosci.*, 1996, vol. 16, no. 13, pp. 4283-4292. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-13-04283.1996>
- Reichling D. B., Kyzozis A., Wang J. Mechanisms of GABA and glycine depolarization-induced calcium transients in rat dorsal horn neurons. *J. Physiol.*, 1994, vol. 476, no. 3, pp. 411-421. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1994.sp020142>
- Renshaw B. Influence of discharge of motoneurons upon excitation of neighboring motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 1941, vol. 4, pp. 167-183. <https://doi.org/10.1152/jn.1941.4.2.167>
- Rivera C., Voipio J., Kaila K. Two developmental switches in GABAergic signalling. *J. Physiol.*, 2005. Vol. 562, N. 1. P. 27-36. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.077495>
- Sherrington Ch. S. *The Integrative Action of the Nervous System*. New York, Scribner and Sons, 1906. <https://doi.org/10.2307/2010953>
- Rekling J.C., Funk G.D., Bayliss D.A., Dong X.W., Feldman J.L. Synaptic control of motoneuronal excitability. *Physiological Reviews*, 2000, vol. 80, no. 2, pp. 767-852. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.767>
- Staley K.J., Soldo B.L., Proctor W.R. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors. *Science*, 1995, vol. 269, no. 5226, pp. 977-981. <https://doi.org/10.1126/science.7638623>
- Andersen P., Dingledine R., Gjerstad L., Langmoen I.A., Laursen A.M. Two different responses of hippocampal pyramidal cells to application of GABA. *J. Physiol.*, 1980, vol. 305, is. 1, pp. 279-296. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1980.sp013363>
- Wang J. Developmental loss of GABA- and glycine-induced depolarization and Ca²⁺ transients in embryonic rat dorsal horn neurons in culture. *Eur. J. Neurosci.*, 1994, vol. 6, no. 8, pp. 1275-1280. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb00317.x>
- Werigo B. Die sekundären Erregbarkeitsänderungen an der Kathodes des polarisierten Nerven. *Pflüg. Arch.*, 1883, vol. 31, pp. 417-478.
- Zilberter Y., Zilberter T., Bregestovski P. Neuronal activity in vitro and the in vivo reality: the role of energy homeostasis. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2010, vol. 31, no. 9, pp. 394-401. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.06.005>

Сведения об авторе

Мурик Сергей Эдуардович
кандидат биологических наук, доцент
Иркутский государственный университет
Россия, 664003 г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1
e-mail: sergey_murik@mail.ru

Information about the author

Murik Sergey Eduardovich
Candidate of Science (Biology),
Associate Professor
Irkutsk State University
1, K. Marx st., Irkutsk, 664003,
Russian Federation
e-mail: sergey_murik@mail.ru