

# МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИНОЦЕПТИВНОГО ОТВЕТА СЕНСОРНОГО НЕЙРОНА

### ***7.1. Нелинейная динамика паттернов импульсной активности ноцицепторов при восприятии болевого сигнала***

Несмотря на то что нелинейная динамика импульсной активности исследуется не одно десятилетие, процесс передачи болевого сигнала остается до конца не изученным. Известно, что болевая чувствительность активируется периферическими ноцицепторами, передающими сигналы к ноцицептивным нейронам, тела которых находятся в дорсальных ганглиях [212]. Миелинизированные А $\beta$ -афферентные аксоны нейронов дорсальных ганглиев передают в мозг сенсорную информацию о болевых стимулах, таких как чрезмерное нагревание или охлаждение, или повреждение кожи.

В этих нейронах в силу их анатомической локализации отмечается нормально низкий уровень электрической активности [213, 214]. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показывают, что не более чем в 5 % нейронов дорсальных ганглиев интактных взрослых крыс обнаруживаются спонтанные электрические разряды [213, 215, 216]. При этом, как правило, в большинстве спонтанно генерирующих нейронов наблюдаются медленные нерегулярные одиночные разряды частотой ниже 5 Гц, в то время как остальные нейроны демонстрируют пачечную активность или ритмические разряды высокой частоты [213]. Данные экспериментов *in vitro* показывают более высокий процент нейронов, генерирующих пачечные разряды [217]. Таким образом, экспериментально доказано, что пачечная активность присуща нейронам дорсальных ганглиев интактных крыс.

Низкочастотные нервные импульсы несут информацию о физиологически значимых стимулах различной модальности, например о тактильных, в то время как увеличение частоты, как правило, свидетельствует о повышении интенсивности стимула или о повреждающем действии [212, 218–222].

Нормально низкий уровень электрической активности в нейронах дорсальных ганглиев многократно усиливается, когда ритмические разряды трансформируются в пачечную активность с высокой частотой импульсов внутри пачки. Возникают эктопические пачечные разряды, связанные с пере-

дачей болевого сигнала [217, 223]. Пачечная активность, при которой пачки импульсов рассматриваются как единица нейрональной информации, значительно повышает надежность передачи сигнала между нейронами [224–225]. Во-первых, пачечные разряды облегчают выброс нейротрансмиттеров, во-вторых, они имеют более высокое соотношение сигнал/шум по сравнению с одиночными разрядами, так как порог их возникновения превышает порог возникновения спайков [227, 228].

Режим пачечной активности играет важную роль в функционировании клетки. Такая активность наблюдается при двигательной регуляции [229] или при нейросекреторном контроле [230]. Поэтому неудивительно, что пачечные разряды могут играть важную роль в передаче такой важной физиологической информации, как инициация восприятия болевого повреждающего воздействия. В экспериментах показано, что нейроны соматосенсорной коры крыс, у которых хроническая боль связана с травматическим повреждением таламуса, способны генерировать пачечные разряды, в отличие от нейронов, не связанных с повреждением [231]. Показано также, что местное воспаление поясничных ганглиев, быстро приводящее к развитию болевого синдрома, инициирует высокий уровень ритмической активности с доминирующими в ней пачечными разрядами [232]. После повреждения нервных окончаний тела сенсорных нейронов дорсальных ганглиев значительно усиливают ритмическую активность [212–215, 218–221, 233–238].

Эктопическая пачечная активность сенсорных нейронов, т.е. та активность, которая не проявляется в контрольных экспериментах, описана во многих работах, посвященных изучению физиологических механизмов боли [218, 219, 223, 239–241]. В некоторых работах показано, что блокаторы этой активности подавляют развитие хронического болевого состояния [232]. Так, локальная перфузия рилузолем, блокатором натриевых токов, нейронов дорсальных ганглиев, в которых до этого было вызвано воспаление, подавляет пачечную активность и обеспечивает длительное дозозависимое уменьшение боли [243, 244]. Лидокаин в низких концентрациях (0,2 мкмоль/л) также блокирует натриевые токи в нейронах дорсальных ганглиев и подавляет пачечную активность этих нейронов без блокирования нормальной нервной проводимости, представленной ритмическими спайками [245, 246]. Таким образом, пачечные разряды в сенсорных нейронах действительно могут играть важную роль в инициации болевого синдрома, а понимание ионных механизмов пачечной активности будет вносить важный вклад в понимание принципов лекарственной терапии, нацеленной на предотвращение развития хронического болевого состояния.

Известно, что молекулярные механизмы возникновения пачечной активности различны в разных клетках. Общей же особенностью является то, что временной паттерн пачечной активности определяется взаимодействием быстрых и медленных колебаний мембранного потенциала. Другими словами,

быстрая импульсная активность модулируется медленной отрицательной обратной связью, потенциал-зависимой, или  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой [247]. Например, быстрые колебания возникают благодаря взаимодействию входящих и выходящих потенциал-зависимых токов через цитоплазматическую мембрану, а медленные колебания обусловлены активным и пассивным транспортом ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через цитоплазматическую мембрану и переносом кальция  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающими белками в цитоплазме. Эти процессы приводят к медленной активации и инактивации  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого выходного ( $\text{K}^+$ -тока), реполяризующего и деполаризующего мембрану нейрона и инициирующего и завершающего пачечный разряд [248–252]. Таким образом, в этом случае быстрые колебания мембранного потенциала модулируются  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимыми процессами. Такой тип пачечной активности наблюдается в нейросекреторных клетках [253], кардиомиоцитах [254], нейронах желудочных ганглиев [249, 255, 256].

В другом случае медленная отрицательная обратная связь может быть потенциал-зависимой, и медленные колебания потенциала объясняются медленной потенциал-зависимой инактивацией входящего тока, например  $\text{Na}^+$ -тока или  $\text{Ca}^{2+}$ -тока. Повторяющиеся разряды медленно инактивируют входящий ток и делают нейрон менее возбудимым и неспособным поддерживать ритмическую активность. После медленной деинактивации входящего тока мембрана деполаризуется снова, что приводит к возникновению нового пачечного разряда [247]. Такой тип пачечной активности обнаруживается в интернейронах таламуса [257] и в нейронах ретикулярного ядра таламуса [258].

Для сенсорных нейронов спинальных ганглиев после повреждающего воздействия характерен потенциал-зависимый механизм возникновения пачечной активности [217, 223]. Однако однозначный ответ на вопрос о том, какие именно ионные каналы входящих токов вносят основной вклад в возникновение пачечных разрядов при повреждающем болевом воздействии, до сих пор не получен.

В нейронах дорсальных ганглиев большого диаметра взрослого здорового млекопитающего быстрые  $\text{Na}^+$ -токи генерируются прохождением ионов  $\text{Na}^+$  через  $\text{Na}_V1.1$  и  $\text{Na}_V1.3$ , так же как через  $\text{Na}_V1.7$ , тетродотоксин-чувствительные каналы [259, 260]. Кроме того, эти каналы могут генерировать задержанный  $\text{Na}^+$ -ток с постоянными времени воротных процессов порядка 5–10 мс [261, 262]. Задержанные натриевые токи также поддерживаются прохождением ионов  $\text{Na}^+$  через тетродотоксин-устойчивые  $\text{Na}_V1.8$  каналы [263] и  $\text{Na}_V1.5$  каналы [264].

Перерезка аксонов или другие повреждения нейронов значительно усиливают электрогенез в нейронах дорсальных ганглиев [218]. Однако множество медиаторов, присутствующих в поврежденных нервах, способно различным образом изменять кинетику входящих токов, и неизвестно, отражается ли повреждение в сдвиге в относительных популяциях типов специфических натриевых каналов или только в изменении кинетики отдельных каналов [265].

При использовании полимеразной цепной реакции было показано, что в норме нейроны дорсальных ганглиев экспрессируют значительное количество  $Na_v1.6$ -каналов [266]. Блокирование этих каналов при воспалении дорсальных ганглиев полностью блокирует развитие болевого синдрома и ритмическую активность в миелинизированных А волокнах сенсорных нейронов, оказывая минимальное влияние на немиелинизированные С волокна ноцицепторов [266]. Таким образом, выяснение того, какие именно молекулярные механизмы лежат в основе подавления эктопической пачечной активности, возникающей в ноцицептивных нейронах после повреждающего воздействия, является чрезвычайно актуальной задачей.

Считается, что ключевая роль в генерации болевой чувствительности принадлежит медленным тетродотоксин-устойчивым натриевым каналам  $Na_v1.8$  [244, 267], поскольку повышение синтеза этих каналов связано с гипервозбудимостью ноцицептивных нейронов вследствие изменений в структурах, связанных с проведением и обработкой ноцицептивных сигналов и возникновением невропатической боли [268–270]. Уменьшение синтеза этих каналов вызывает ослабление болевого ощущения [271]. Модуляция активности этих каналов медиаторами воспаления может приводить к гипералгезии (патологическому состоянию, связанному с повышением болевой чувствительности) [272]. В работе [273] показано, что гипералгезия может быть устранена действием химических реагентов, оказывающих влияние на  $Na_v1.8$ -каналы и уменьшающих импульсную активность.

При исследовании молекулярного механизма подавления эктопической пачечной активности в ноцицептивных нейронах актуальным является получение ответа на вопрос о том, какие именно параметры медленных натриевых каналов  $Na_v1.8$  ответственны за выключение эктопических пачечных разрядов и, следовательно, оказывают наибольшее влияние на передачу болевого сигнала.

## 7.2. Модель мембраны ноцицептивного нейрона

Основной вклад в генерацию импульсной активности, возникающей в ноцицептивных нейронах дорсальных ганглиев млекопитающих, вносят натриевые токи, задержанный калиевый ( $I_K$ ) ток и ток утечки ( $I_L$ ) [279]. Среди множества натриевых токов выделяют быстро активирующийся и быстро инактивирующийся тетродотоксин-чувствительный натриевый ( $I_{NaF}$ ), промежуточный, быстро активирующийся и медленнее инактивирующийся натриевый ( $I_{NaI}$ ), и медленный (еще медленнее инактивирующийся) тетродотоксин-устойчивый натриевый ( $I_{NaS}$ ), генерируемые  $Na_v1.1$ ,  $Na_v1.7$  и  $Na_v1.8$  каналами соответственно [280]. На основании этих фактов модель мембраны ноцицептивного нейрона может быть описана следующей системой уравнений:

$$\frac{dE}{dt} = (I - I_{NaF}(m, h, E) - I_{NaI}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{NaS}(s, r, E)) / c_m,$$

$$\frac{dx}{dt} = (x_\infty(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = m, h, n, b, s, r,$$

где  $E$  — величина мембранного потенциала;  $I$  — величина стимулирующего тока.

Ионные токи могут быть определены выражениями:

$$I_{NaF} = g_{Na} m^3 h (E - E_{Na}),$$

$$I_{NaI}(b, E) = g_{NaI} m_{I\infty}(E) b (E - E_{Na}),$$

$$I_K(n, E) = g_K n (E - E_K)$$

$$I_L(E) = g_L (E - E_L),$$

$$I_{NaS}(s, r, E) = g_{NaS} s^3 r (E - E_{Na}),$$

где переменные  $m$ ,  $h$ ,  $n$ ,  $b$ ,  $s$ ,  $r$  описывают воротные характеристики процессов активации и инактивации ионных каналов, константы  $c_m = 1 \mu\text{Ф}/\text{см}^2$ ;  $g_{NaI} = 27 \text{ мС}/\text{см}^2$ ,  $g_K = 1,5 \text{ мС}/\text{см}^2$ ,  $g_L = 1,4 \text{ мС}/\text{см}^2$ ,  $g_{NaS} = 5 \text{ мС}/\text{см}^2$  определяют емкость мембраны, максимальные проводимости каналов промежуточного натриевого и задержанного калиевого токов и каналов утечки, а  $E_{Na} = 62 \text{ мВ}$ ,  $E_K = -94 \text{ мВ}$ ,  $E_L = -77 \text{ мВ}$  — равновесные потенциалы для  $Na^+$ ,  $K^+$  ионов и ионов утечки. Эти значения соответствуют величине диаметра клетки 20 мкм.

Потенциал-зависимые стационарные и динамические характеристики воротных процессов всех каналов, кроме медленных натриевых каналов  $Na_V1.8$ , детально описаны в работе [279]:

$$m_\infty = 1. / (1. + \exp(-(34.1 + E) / 9.1)),$$

$$h_\infty = 1. / (1. + \exp((56.4 + E) / 7.2)),$$

$$m_{I\infty} = 1. / (1. + \exp(-(25.3 + E) / 9.1)),$$

$$b_\infty = 1. / (1. + \exp((72.5 + E) / 8)),$$

$$n_\infty = 1. / (1. + \exp(-(9.2 + E) / 16)).$$

Постоянные времени воротных процессов могут быть определены выражениями:

$$\tau_m = 0.01 + 0.11 \exp(-0.5(((E + 28.7) / 25.5)^2)),$$

$$\tau_h = 0.24 + 1.63 \exp(-0.5(((E + 61.9) / 15.3)^2)),$$

$$\tau_{m_i} = 0,$$

$$\tau_b = 0.22 \exp(-0.07E),$$

$$\tau_n = -23. + 69.4 \exp(-0.01E).$$

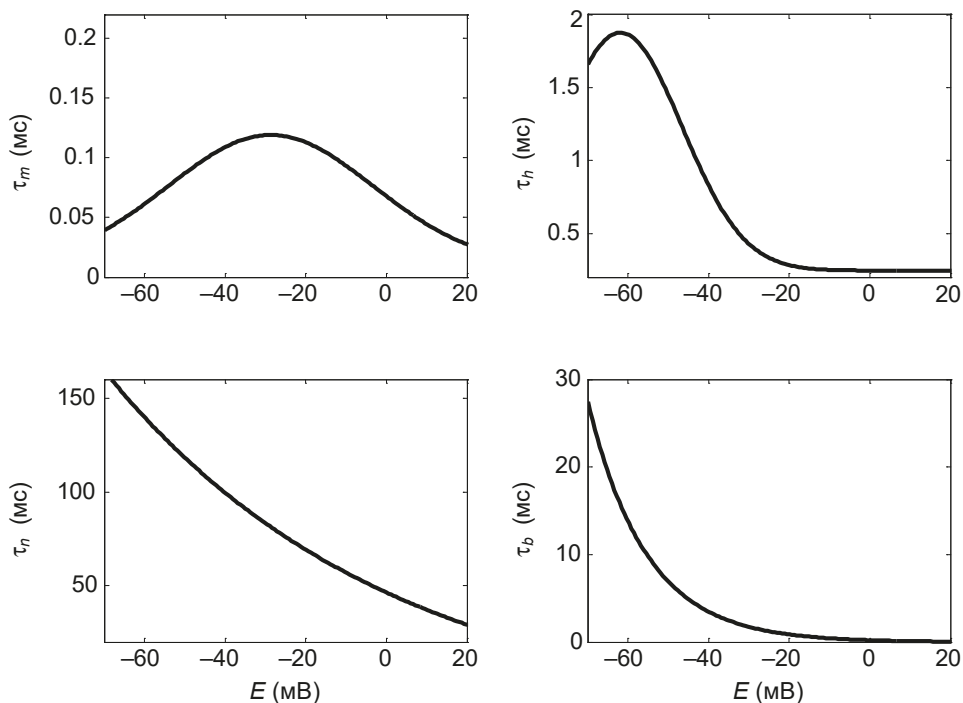


Рис. 7.1. Постоянные времени активации и инактивации быстрого и промежуточного натриевых токов, а также активации задержанного калиевого тока

Графики этих функции представлены на рис. 7.1. Отметим, что активация задержанного калиевого тока является самым медленным из рассматриваемых процессов, так как ее постоянная времени в 5 раз превышает постоянную времени инактивации промежуточного натриевого тока и в 100 раз — постоянную времени инактивации быстрого натриевого тока, а также почти в 1000 раз — постоянную времени его активации.

Процессы активации и инактивации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов  $Na_V1.8$  могут быть описаны функциями:

$$x_{\infty}(E) = \alpha_x(E) / (\alpha_x(E) + \beta_x(E)),$$

$$\tau_x(E) = 1. / (\alpha_x(E) + \beta_x(E)), \quad x = s, r.$$

Характеристики медленных натриевых токов тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов  $Na_V1.8$  были получены в лаборатории физиологии возбудимых мембран методом локальной фиксации потенциала в условиях регистрации активности целой клетки [281] на диссоциированных нейронах спинальных ганглиев крыс. Исключение из вне- и внутриклеточного раствора ионов калия и наличие ионов фтора во внутриклеточном растворе обеспечивало устранение калиевых и кальциевых токов [282]. Быстрые тетродок-

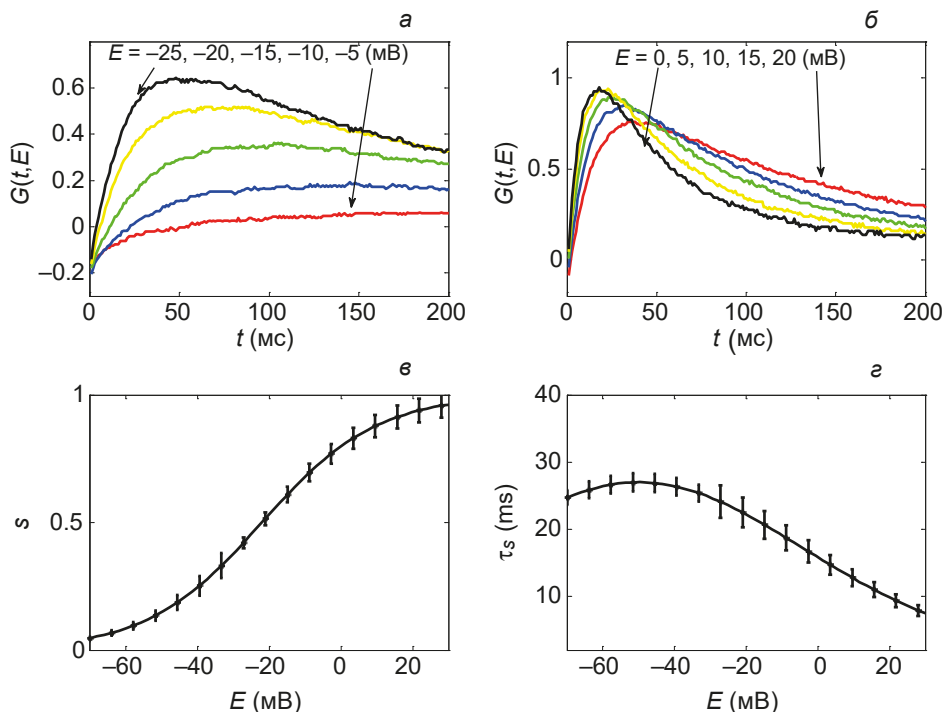


Рис. 7.2. Экспериментальные зависимости  $G(t, E)$  и кривые  $s_{\infty}(E)$  и  $\tau_s(E)$  для процесса активации медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала  $Na_v1.8$ , найденные многопараметрическим методом наименьших квадратов

син-чувствительные натриевые каналы были блокированы ионами тетродотоксина во внеклеточном растворе.

Для нахождения параметров потенциал-зависимых функций  $\alpha_s(E)$ ,  $\beta_s(E)$ ,  $\alpha_r(E)$ ,  $\beta_r(E)$ , обеспечивающих наилучшее соответствие экспериментально полученным семействам натриевых медленных токов (рис. 7.2, а, б и рис. 7.3, а, б), был использован многопараметрический метод наименьших квадратов [82]. Минимизация функционала осуществлялась методом градиентного спуска [283].

Сначала этим методом на основании формул

$$\begin{aligned}
 G(E, t) &= g_{\max} s^3(E, t) r(E, t), \\
 s(E, t) &= s_{\infty}(E) (1 - \exp(-t / \tau_s(E))), \\
 r(E, t) &= r_{\infty}(E) + (1 - r_{\infty}(E)) \exp(-t / \tau_r(E)),
 \end{aligned}$$

где  $G(E, t) = I_{NaS}(E, t) / (E - E_{Na})$ , были найдены зависимости  $s_{\infty}(E)$ ,  $r_{\infty}(E)$ ,  $\tau_s(E)$ ,  $\tau_r(E)$  (рис. 7.2, в, г и рис. 7.3, в, г).

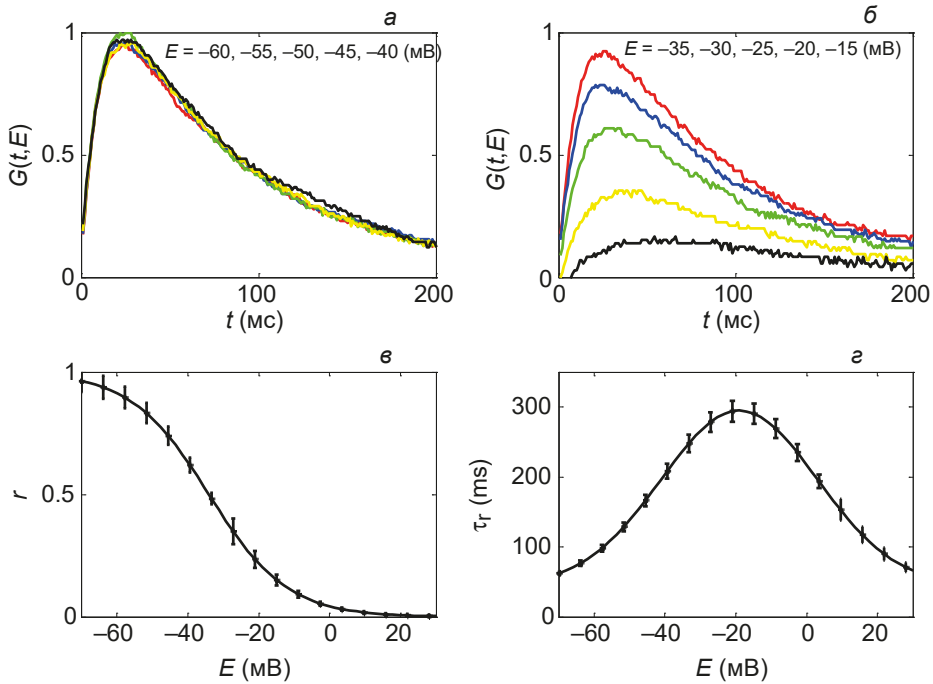


Рис. 7.3. Экспериментальные зависимости  $G(t, E)$  и кривые  $r_\infty(E)$  и  $\tau_r(E)$  для процесса инактивации медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала  $Na_v1.8$

Далее определялись значения параметров  $a_i, b_i, i = 1, \dots, 4$ , при которых получалась наилучшая аппроксимация следующих функций:

$$\begin{aligned} \tau_s(E) &= 1 / (e^{a_1 E + b_1} + e^{a_2 E + b_2}), & s_\infty(E) &= e^{a_1 E + b_1} / (e^{a_1 E + b_1} + e^{a_2 E + b_2}), \\ \tau_r(E) &= 1 / (e^{a_3 E + b_3} + e^{a_4 E + b_4}), & r_\infty(E) &= e^{a_3 E + b_3} / (e^{a_3 E + b_3} + e^{a_4 E + b_4}). \end{aligned}$$

Найденные усредненные значения приведены в работе [74]:

$$\begin{aligned} a_1 &= 0,043 \pm 0,002, \quad b_1 = -2,22 \pm 0,11, \quad a_2 = -0,048 \pm 0,003, \quad b_2 = -4,33 \pm 0,23, \\ a_3 &= -0,032 \pm 0,002, \quad b_3 = -6,41 \pm 0,41, \quad a_4 = 0,056 \pm 0,005, \quad b_4 = -5,62 \pm 0,31. \end{aligned}$$

Таким образом, потенциал-зависимые функции для активационной во-ротной системы  $Na_v1.8$  каналов имеют вид:

$$\begin{aligned} \alpha_s &= \exp(a_1 E + b_1) = \exp(0.043E - 2.22), \\ \beta_s &= \exp(a_2 E + b_2) = \exp(-0.048E - 4.33). \end{aligned}$$



### 7.3. Разделение пространства параметров модели на области качественно различных решений

Примеры колебаний модели ноцицептивного нейрона при различных значениях ее параметров показаны на рис. 7.4. Численные решения системы дифференциальных уравнений найдены методом Рунге — Кутты четвертого порядка, модифицированным алгоритмом Гира с выбором переменного шага интегрирования.

Для установления связей между типом устойчивого решения исследуемой модели, описывающей импульсную активность в ноцицептивных нейронах, значениями ее параметров и величиной внешнего стимула необходимо найти границу, разделяющую множество значений параметров модели на области качественно различных типов устойчивых решений (стационарных состояний, в которых колебания отсутствуют или являются затухающими, и устойчивых периодических решений, при которых наблюдается периодическая импульсация) [82, 84, 281–283]. Для построения этой границы, как правило, применяются методы бифуркационного анализа [81] и пакеты программ типа XPPAUT [284], MATCONT [285] или AUTO [286]. Используются также алгоритмы, позволяющие на основании методов бифуркационного анализа получить аналитические решения для построения границ областей [287, 288].

Система, задающая импульсную активность ноцицептивного нейрона, имеет различные типы периодических решений: быстрые и медленные ритмические разряды (рис. 7.4, ж, з), а также колебания в виде пачечной активности с различной длительностью пачек и числом спайков в пределах одной пачки (рис. 7.4, а—е).

Так как в режиме пачечной активности переходы между активной фазой, в которой наблюдаются пачечные разряды, и фазой их отсутствия связаны с взаимодействием быстрых и медленных колебаний мембранного потенциала, то для нахождения границы области пачечной активности, как правило, применяется разложение исходной системы на две подсистемы: медленную и быструю [289]. В рамках такого подхода возникновение быстрой компоненты пачечного разряда рассматривается как результат бифуркации быстрой подсистемы при изменении значений медленных переменных, выполняющих роль бифуркационных параметров [290]. Эти параметры являются фазовыми координатами медленной подсистемы, а начало и конец пачечного разряда определяются прохождением траектории периодического решения быстрой подсистемы через бифуркационные значения параметров медленной подсистемы [290].

Возможность разложения исходной системы на медленную и быструю подсистемы основана на том, что система имеет переменные, характеризующиеся различными постоянными времени, и эти переменные, соответственно, можно разделить на быстрые и медленные. В рассматриваемой системе

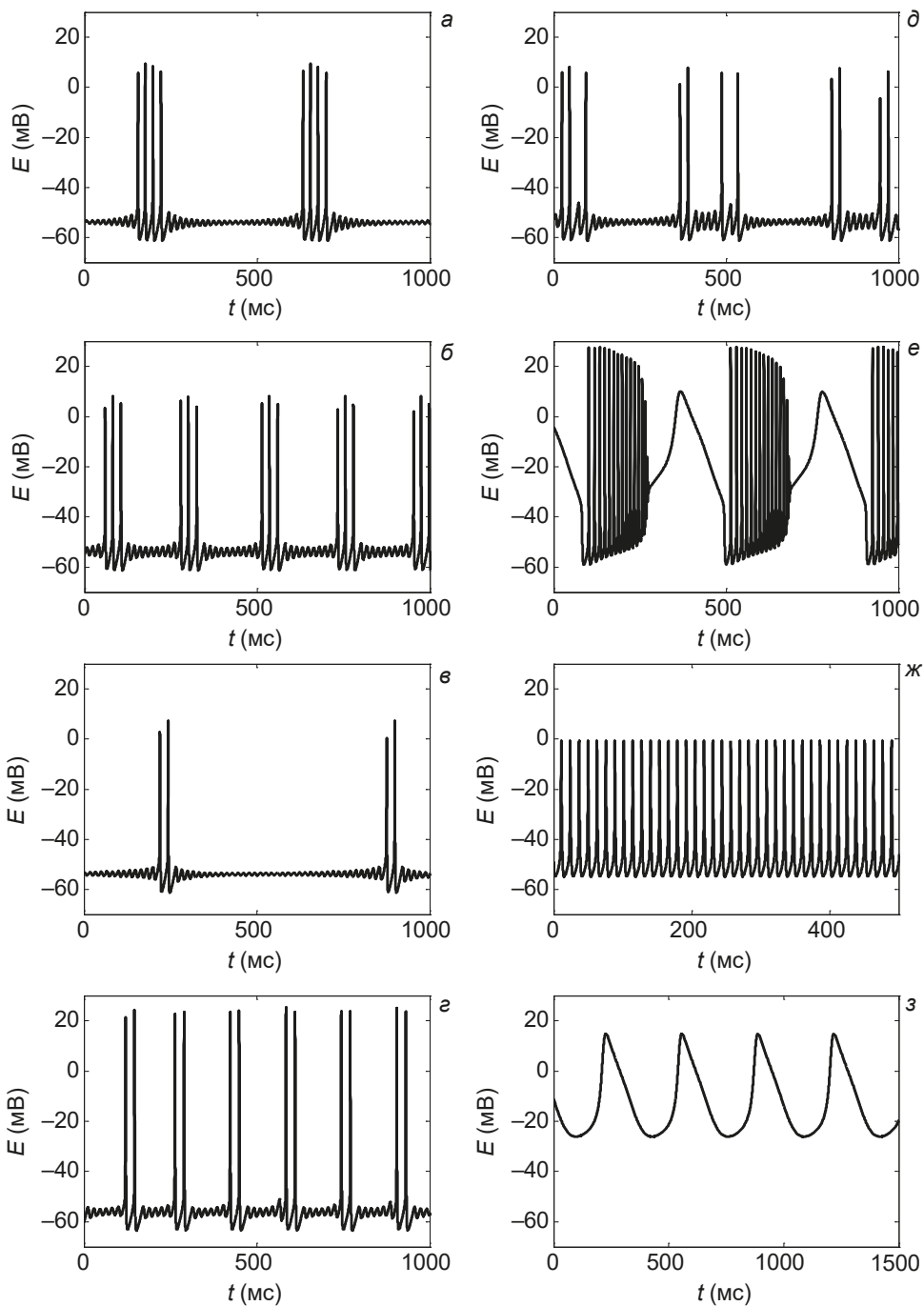


Рис. 7.4. Примеры колебаний модели ноцицептивного нейрона при различных значениях параметров  $g_{Na}$ ,  $g_{NaS}$  и  $I$

задержанный калиевый и медленный натриевый токи имеют постоянные времена ( $\tau_n$  и  $\tau_r$ ), значительно превышающие эти величины для других токов (см. рис. 7.1–7.3). Это позволяет в качестве быстрой подсистемы рассматривать систему

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= (I - I_{NaF}(m, h, E) - I_{NaI}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{NaS}(s, r, E)) / c_m, \\ \frac{dx}{dt} &= (x_\infty(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = m, h, b, s,\end{aligned}$$

в которой  $n$  и  $r$  являются медленно меняющимися бифуркационными параметрами.

В таком случае медленная подсистема может быть записана в виде

$$\begin{aligned}I - I_{NaF}(m, h, E) - I_{NaI}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{NaS}(s, r, E) &= 0, \\ \frac{dx}{dt} &= (x_\infty(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = n, r.\end{aligned}$$

При разложении исходной системы на медленную и быструю подсистемы начало активной фазы пачечного разряда соответствует потере устойчивости стационарного состояния быстрой подсистемы, а окончание активной фазы соответствует потере устойчивости предельного цикла быстрой подсистемы [291]. Таким образом, для выяснения механизмов возникновения пачечной активности в модели ноцицептивного нейрона необходимо построение бифуркационных диаграмм быстрой подсистемы [292, 293]. Для анализа изменений, происходящих в паттернах импульсной активности ноцицепторов при возникновении антиноцицептивного ответа, требуется изучить соотношения между типом устойчивого решения исследуемой модели, описывающей импульсную активность в ноцицептивных нейронах, значениями ее параметров и величиной внешнего стимула до и после изменения параметров модели, соответствующего модификации параметров ионных каналов под действием анальгезирующего вещества [294–296].

#### **7.4. Определение связи между значениями параметров модели ноцицептивного нейрона и типом решения**

Построенные с помощью метода бифуркационного анализа бифуркационные диаграммы позволяют определить, как изменения в параметрах модели и величине внешнего стимулирующего тока влияют на импульсную активность ноцицептивного нейрона. Двухпараметрическая бифуркационная диаграмма на плоскости  $(I, g_{Na})$  показана на рис. 7.5, б.

Построенные на диаграмме кривые бифуркации Андронова — Хопфа определяют границы, разделяющие плоскость параметров  $(I, g_{Na})$  на области устойчивых и неустойчивых стационарных состояний системы, и ограничи-

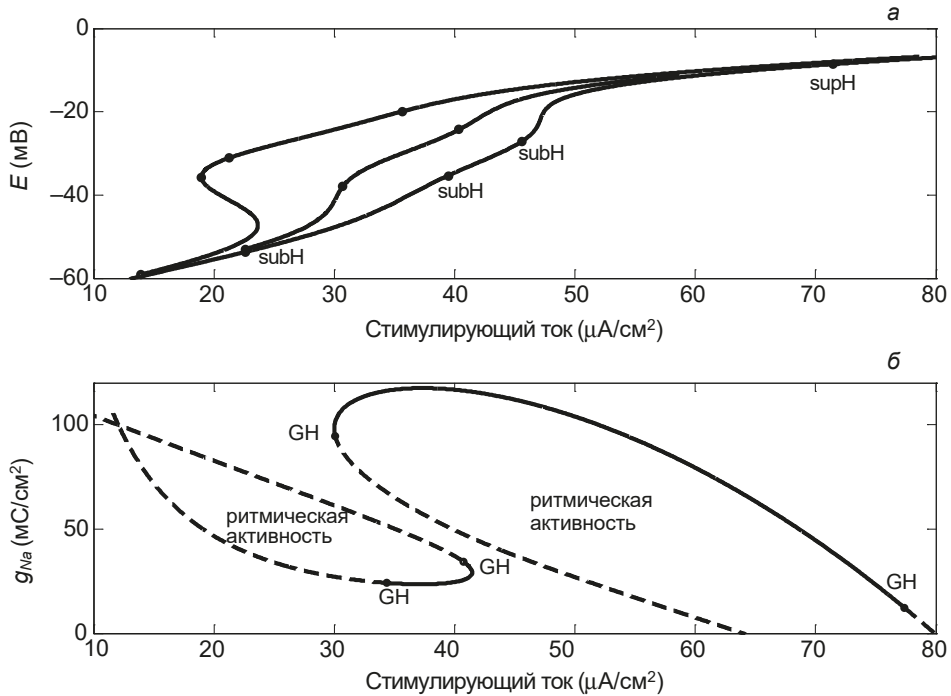


Рис. 7.5. Семейство однопараметрических бифуркационных диаграмм полной системы на плоскости  $(I, E)$  для значений  $g_{Na} = 39 \text{ мС/см}^2$ ,  $50 \text{ мС/см}^2$  и  $80 \text{ мС/см}^2$  (а) и двухпараметрическая бифуркационная диаграмма на плоскости  $(g_{Na}, I)$  (б)

вают области ритмических ответов. Точки субкритической и суперкритической бифуркаций Андронова — Хопфа обозначены subH и supH соответственно. Точки обобщенной бифуркации Андронова — Хопфа (GH) разделяют ветви кривых суб- и суперкритической бифуркации Андронова — Хопфа. Существенной особенностью диаграммы является наличие двух областей. Внутри каждой построенной области существуют устойчивые предельные циклы, соответствующие импульсной активности мембраны ноцицептивного нейрона в ответ на стимулирующий ток. Ритмические разряды наблюдаются при значениях тока  $10 < I < 80 \text{ (}\mu\text{A/см}^2\text{)}$ .

Наличие двух областей ритмической активности объясняется наличием четырех точек бифуркации Андронова — Хопфа для каждого значения параметра  $g_{Na}$  на однопараметрической бифуркационной диаграмме, представляющей собой срез представленной выше двухпараметрической диаграммы при фиксированном значении параметра  $g_{Na}$  (см. рис. 7.5, а).

Отметим, что большая часть границы левой области двухпараметрической бифуркационной диаграммы на плоскости  $(g_{Na}, I)$  представлена кривой субкритической бифуркации Андронова — Хопфа (штрихпунктирная линия на рис. 7.5), в точках которой происходит жесткое возбуждение, что означает,

что в то время как стационарное состояние системы теряет устойчивость, возникает предельный цикл большой амплитуды. Левая граница правой области также соответствует субкритической бифуркации Андронова — Хопфа, а ее правая граница — суперкритической бифуркации Андронова — Хопфа (сплошная линия на рис. 7.5). В точках этой кривой наблюдается мягкое возбуждение, т.е. стационарное состояние плавно теряет свою устойчивость, и возникает устойчивый предельный цикл малой амплитуды. Амплитуда устойчивых периодических решений постепенно растет по мере уменьшения величины стимулирующего тока. Точки обобщенной бифуркации Хопфа, обозначенные как  $GH$  на рис. 7.5, разделяют ветви суб- и суперкритической бифуркации Андронова — Хопфа.

Примеры ритмических разрядов и проекции фазовых траекторий на плоскость  $(r, E)$  при значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих правой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, приведены на рис. 7.6. Импульсная активность в виде пачек наблюдается при значениях параметров  $g_{Na} = 73$  мС/см<sup>2</sup> и  $I = 40$  мА/см<sup>2</sup>,  $g_{Na} = 50$  мС/см<sup>2</sup> и  $I = 45$  мА/см<sup>2</sup>, а также при  $g_{Na} = 55$  мС/см<sup>2</sup> и  $I = 45$  мА/см<sup>2</sup> (рис. 7.6, а—в). Эти колебания отличаются амплитудой и длительностью пачек. Общим является постепенное уменьшение амплитуды нервных импульсов и увеличение их частоты. Особенность представленных колебаний — большая амплитуда мембранного потенциала в интервалах между пачками. Для значений параметров  $g_{Na} = 55$  мС/см<sup>2</sup> и  $I = 45$  мА/см<sup>2</sup> амплитуда импульсов внутри пачки сильно уменьшается (рис. 7.6, в), и при значениях параметров  $g_{Na} = 60$  мС/см<sup>2</sup> и  $I = 50.47$  мА/см<sup>2</sup> пачечная активность исчезает, и остаются только медленные колебания (рис. 7.6, г).

Проекция траекторий колебаний на фазовую плоскость  $(r, E)$  отображают изменения быстрой ( $E$ ) и медленной ( $r$ ) переменной системы во время установившихся колебаний (предельных циклов) (рис. 7.6, д—ж) и выход переменных системы на значения, соответствующие медленному предельному циклу (рис. 7.6, з). Примеры колебаний полной системы и проекции траекторий этих колебаний на фазовую плоскость  $(r, E)$ , построенные при значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих левой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, приведены на рис. 7.7. При значениях параметров  $g_{Na} = 55$  мС/см<sup>2</sup> и  $I = 20$  мА/см<sup>2</sup> наблюдается пачечная активность в форме дуплетов с малой амплитудой подпороговых колебаний между пачками (рис. 7.7, б, в). При значениях  $g_{Na} = 39.7$  мС/см<sup>2</sup> и  $I = 22.8$  мА/см<sup>2</sup> пачечная активность является нерегулярной в результате изменения интервала между спайками (рис. 7.7, а, д). При значении параметра  $g_{Na} = 40$  мС/см<sup>2</sup> и значении стимулирующего тока  $I = 34.1$  мА/см<sup>2</sup> пачечная активность исчезает, и остаются только быстрые колебания высокой частоты (рис. 7.7, в), что соответствует предельному циклу, изображенному на рис. 7.7, ж. При большем значении стимулирующего тока,  $I = 40$  мА/см<sup>2</sup>, на границе области ритмических ответов происходит срыв быстрых колебаний (рис. 7.7, з).

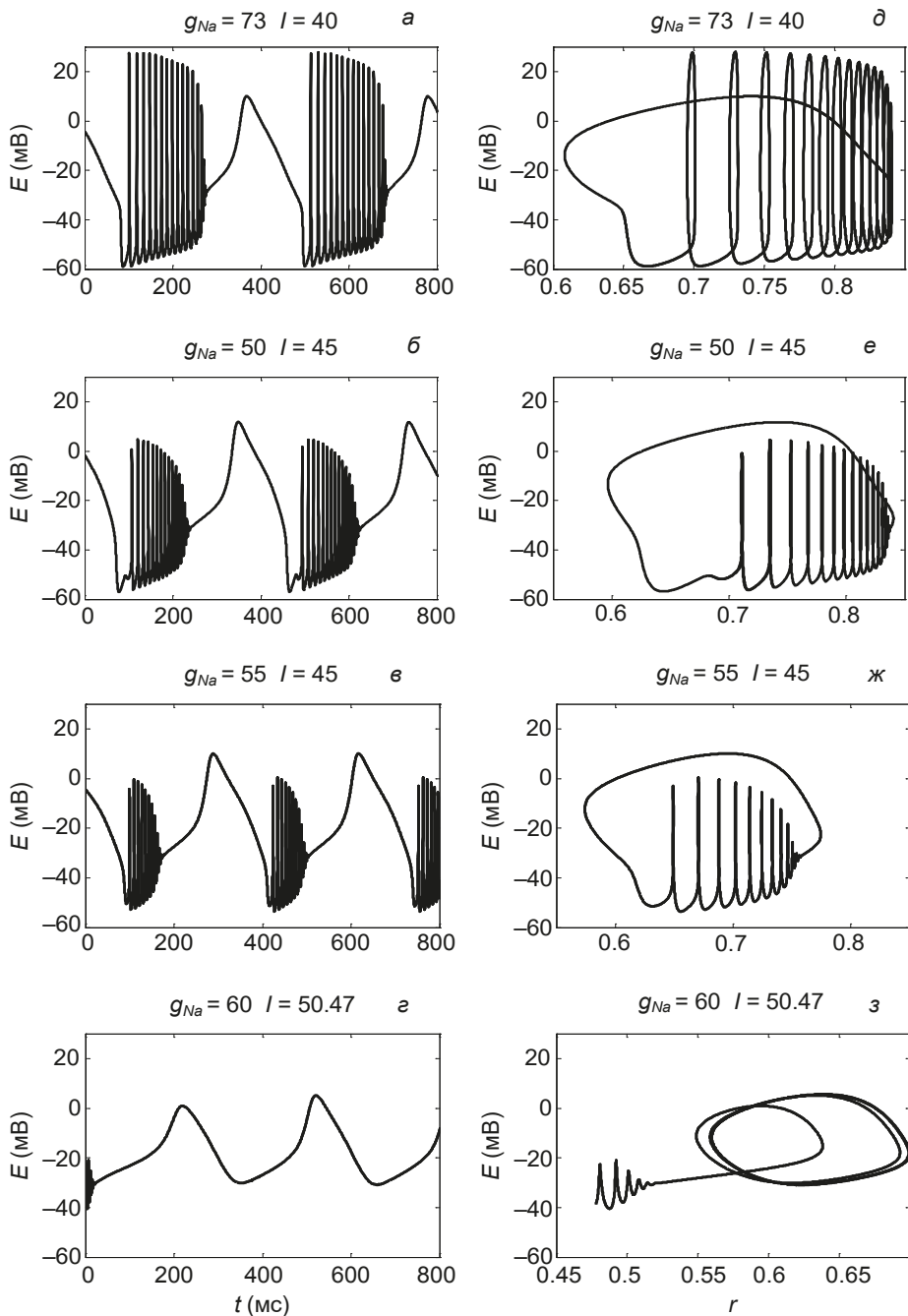


Рис. 7.6. Колебания полной системы и проекции траекторий этих колебаний на фазовую плоскость  $(r, E)$ , построенные при значениях параметров  $g_{Na}$  и  $l$ , соответствующих правой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, изображенной на рис. 7.5

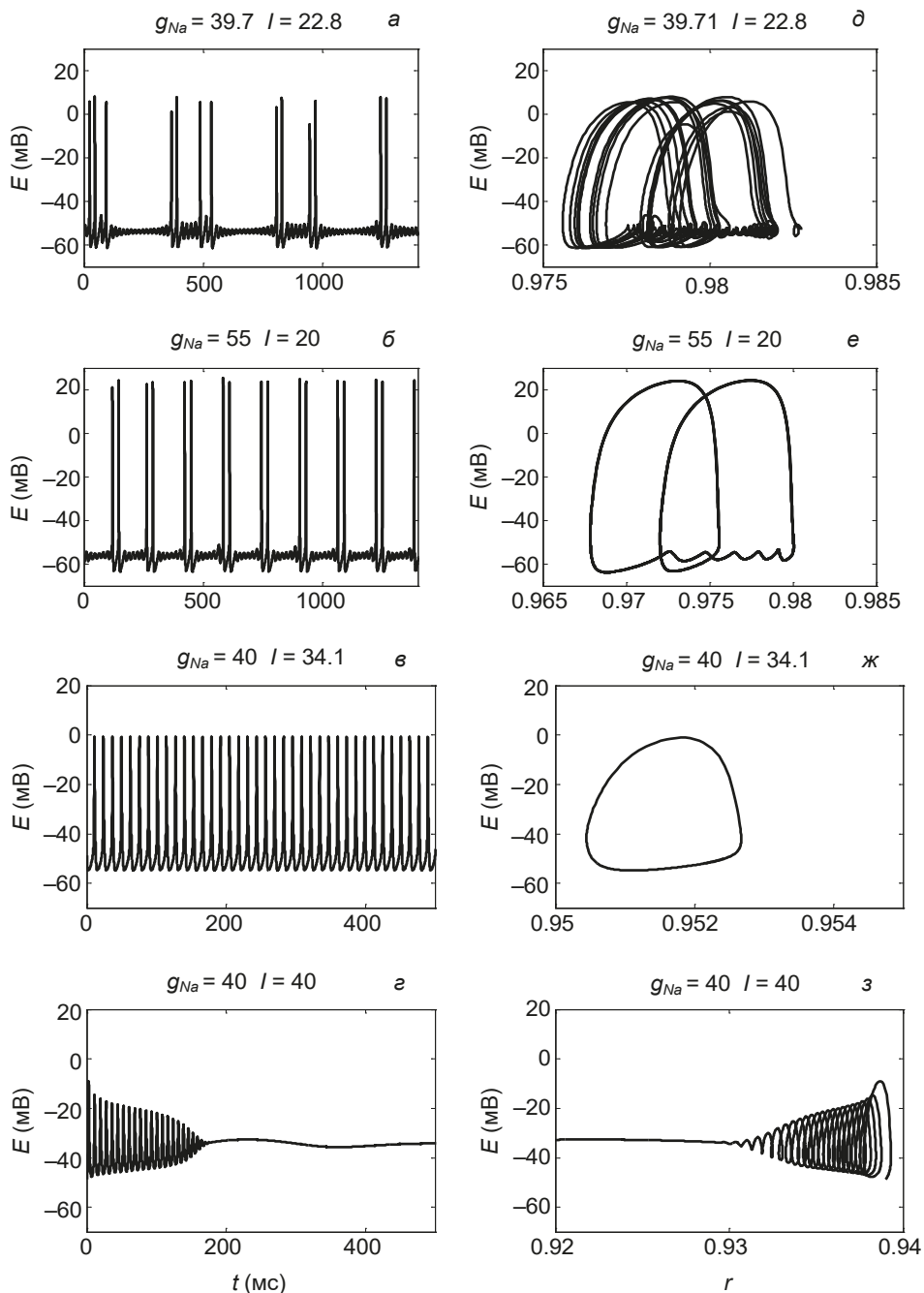


Рис. 7.7. Колебания полной системы и проекции траекторий этих колебаний на фазовую плоскость  $(r, E)$ , построенные при значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих левой двухпараметрической бифуркационной диаграмме, изображенной на рис. 7.5

Рис. 7.6 и 7.7 представляют собой типичные примеры пачечной активности исследуемой модели. Таким образом, две области колебаний, изображенные на двухпараметрических диаграммах, представленных на рис. 7.5, характеризуются различной динамикой ответов, но внутри каждой области существует только один тип пачечной активности (дуплеты, чередующиеся с подпороговыми колебаниями малой амплитуды между пачками в левой области (рис. 7.7) и пачечные разряды с большим количеством спайков внутри пачки и медленными колебаниями большой амплитуды между пачками в правой области (рис. 7.6)).

### **7.5. Определение механизмов возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона**

Для выяснения механизма возникновения пачечной активности в рассматриваемой модели мембраны ноцицептивного нейрона построим бифуркационную диаграмму быстрой подсистемы. Эта диаграмма включает в себя ветви стационарных состояний и периодических орбит (устойчивых и неустойчивых предельных циклов). На рис. 7.8, *а* такая бифуркационная диаграмма представлена для пачечной активности в виде дуплетов на плоскости  $(n, E)$ . На рис. 7.8, *б* аналогичная бифуркационная диаграмма построена для тех же значений параметров на плоскости  $(r, E)$ . На представленных однопараметрических бифуркационных диаграммах величины  $r$  и  $n$  являются бифуркационными параметрами. Каждая бифуркационная диаграмма состоит из кривых стационарных состояний (зеленые кривые) и периодических орбит (красные кривые). Неустойчивые орбиты (предельные циклы) отмечены незаштрихованными кружками, устойчивые орбиты — заштрихованными кружками и показывают максимальные и минимальные значения потенциала  $E$  орбиты. На бифуркационную диаграмму наложена траектория полной системы (голубая кривая).

Колебания быстрой ( $E$ ) и медленных ( $r, n$ ) переменных системы, соответствующие построенным бифуркационным диаграммам, представлены на рис. 7.9. Во время пачечного разряда (рис. 7.9, *а*) значение переменной  $n$  возрастает, а значение переменной  $r$  падает, в то время как в периоды между пачками переменная  $n$  медленно уменьшается, а переменная  $r$  медленно нарастает (рис. 7.9, *б, в*).

Рассмотрим подробно бифуркационную диаграмму на плоскости  $(r, E)$ . В интервале между пачками траектория полной системы (сплошная кривая) движется в сторону увеличения параметра  $r$  вдоль ветви стационарных состояний быстрой подсистемы (см. рис. 7.8). Активная фаза пачечной активности начинается, когда эта траектория проходит через точку субкритической бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы. В этой точке стационарное состояние полной системы теряет устойчивость, и система



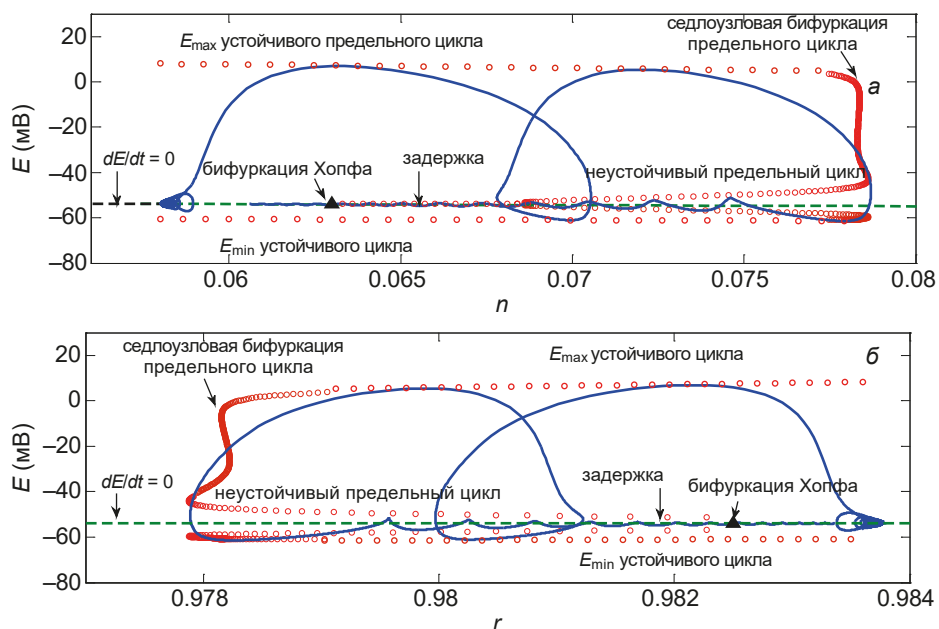


Рис. 7.8. Бифуркационные диаграммы быстрой подсистемы для пачечных колебаний типа пачки Хопф/складка (*subHopf/fold cycle burster*) модели мембраны ноцицептивного нейрона при значениях параметров  $g_{Na} = 39,71$  мС/см<sup>2</sup>,  $I = 22,4$   $\mu$ А/см<sup>2</sup>

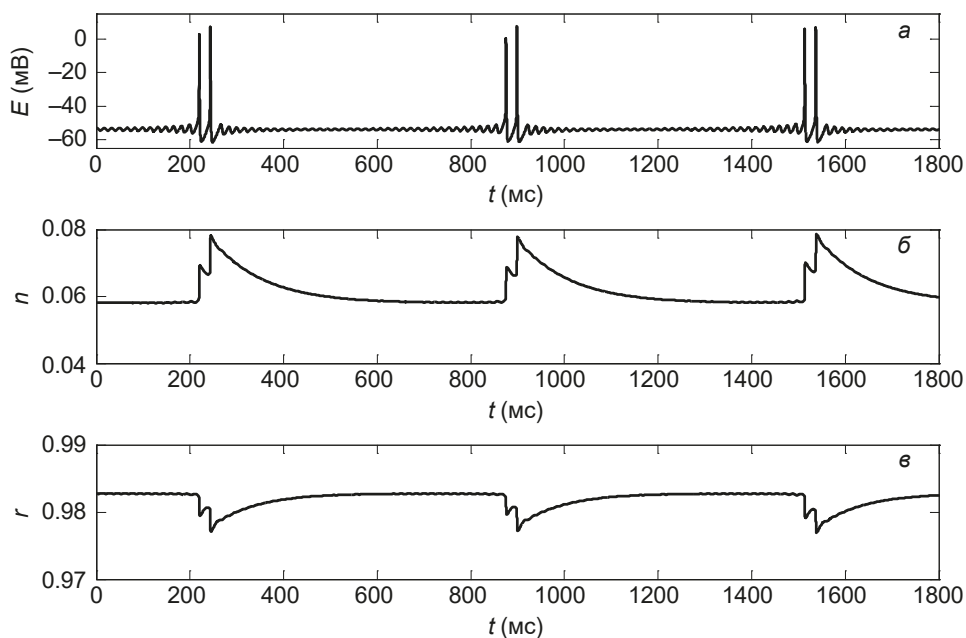


Рис. 7.9. Колебания быстрой ( $E$ ) и медленных ( $r$ ,  $n$ ) переменных системы во время пачечной активности в форме дуплетов

с некоторой задержкой переходит в режим устойчивых периодических колебаний большой амплитуды. Задержка вызвана тем, что траектория системы некоторое время остается вблизи неустойчивого предельного цикла быстрой подсистемы, после чего переходит к ветви устойчивых периодических орбит [297–299]. Затем траектория движется влево, пока не достигнет седлоузловой бифуркации предельного цикла. В иностранной литературе для такой бифуркации применяются термины *saddle-node bifurcation of periodic orbits* или *fold limit cycle bifurcation*. Слово *fold* (складка) используется в качестве синонима для седлоузловой бифуркации предельных циклов, что означает, что седловое состояние устанавливает некий порог, который разделяет переходы между пачечными и тоническими режимами колебаний [300]. Наконец, траектория полной системы возвращается к  $E$ -нульклине ( $dE/dt = 0$ ) и затухающим колебаниям малой амплитуды, а от них снова через бифуркацию Андронова — Хопфа к колебаниям большой амплитуды. Существование неустойчивого предельного цикла связано с седлоузловой бифуркацией предельного цикла быстрой подсистемы, в которой возникают (или исчезают) периодические колебания в результате образования полуустойчивого (двукратного) предельного цикла, который при дальнейшем изменении параметра распадается на два предельных цикла (устойчивый и неустойчивый) [288]. В субкритической бифуркации Андронова — Хопфа неустойчивый предельный цикл «влипает» в устойчивое стационарное состояние, в силу чего это состояние теряет устойчивость и возникает устойчивое периодическое решение большой амплитуды (жесткое возбуждение), а неустойчивый предельный цикл исчезает.

Рассмотренная динамика позволяет утверждать, что исследуемый тип пачечной активности представляет собой тип пачечного разряда «Хопф/складка» (*subHopf/fold cycle burster*) по топологической классификации моделей пачечной активности Ижикевича [301], так как активная фаза пачечной активности начинается в точке субкритической бифуркации Андронова — Хопфа и заканчивается в седлоузловой бифуркации предельного цикла быстрой подсистемы. Отметим, что именно такой тип пачечной активности, как правило, развивается в поврежденных сенсорных нейронах после травмы и инициируется, вероятно, подпороговыми колебаниями мембранного потенциала в том случае, когда наблюдается деполяризационный сдвиг мембранного потенциала [302–304].

Другой возможный механизм возникновения пачечной активности, исследованный на модели мембраны сенсорного нейрона, показан на рис. 7.10 для значений параметров  $I = 44,3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $g_{\text{Na}} = 63,59 \text{ мС}/\text{cm}^2$ .

Активная фаза пачечной активности в этом случае начинается, когда траектория полной системы (голубая кривая) проходит через точку бифуркации седло — узел на инвариантном круге (*saddle-node bifurcation on invariant circle*) быстрой подсистемы (точка, обозначенная SNIC, которая находится вблизи субкритической бифуркации Андронова — Хопфа [точка Н]). Такая бифур-

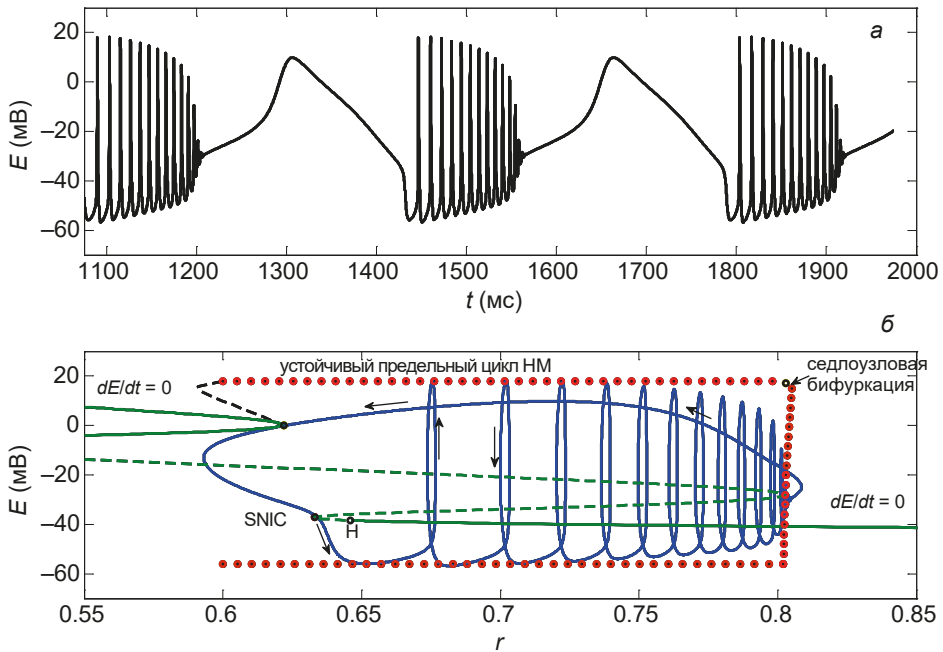


Рис. 7.10. Пример пачечной активности и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  для пачечных колебаний типа круг/складка через гомоклиническую петлю гистерезиса (*circle/fold cycle via homoclinic/circle hysteresis loop*) модели мембраны ноцицептивного нейрона при значениях параметров  $g_{Na} = 63,59 \text{ мС/см}^2$ ,  $I = 44,3 \text{ мА/см}^2$

кация приводит к появлению устойчивого предельного цикла большой амплитуды. В результате в полной системе устанавливается режим колебаний с возрастающей частотой, и траектория полной системы сдвигается вправо до тех пор, пока не достигнет седлоузловой бифуркации предельного цикла. После этого траектория полной системы движется влево до тех пор, пока не коснется  $E$ -нульклина ( $dE/dt = 0$ ) в точке гомоклинической бифуркации седла (НМ). Это, в свою очередь, приводит к рождению другого предельного цикла с очень большим периодом. Затем траектория полной системы сдвигается вниз и снова достигает точки бифуркации седло — узел на инвариантном круге (SNIC), что ведет к возобновлению пачечной активности. Таким образом, рассмотренный вариант пачечной активности можно считать примером пачки типа «круг/складка через гомоклиническую петлю гистерезиса» (*circle/fold cycle via homoclinic/circle hysteresis loop*) по классификации Ижекевича [301].

Используем информацию, полученную из однопараметрических бифуркационных диаграмм, построенных при различных значениях параметров, для того чтобы выделить области пачечной активности внутри двухпараметрической бифуркационной диаграммы полной системы, построенной на плоскости  $(I, g_{Na})$  (см. рис. 7.5). Как отмечалось ранее, такие диаграммы были

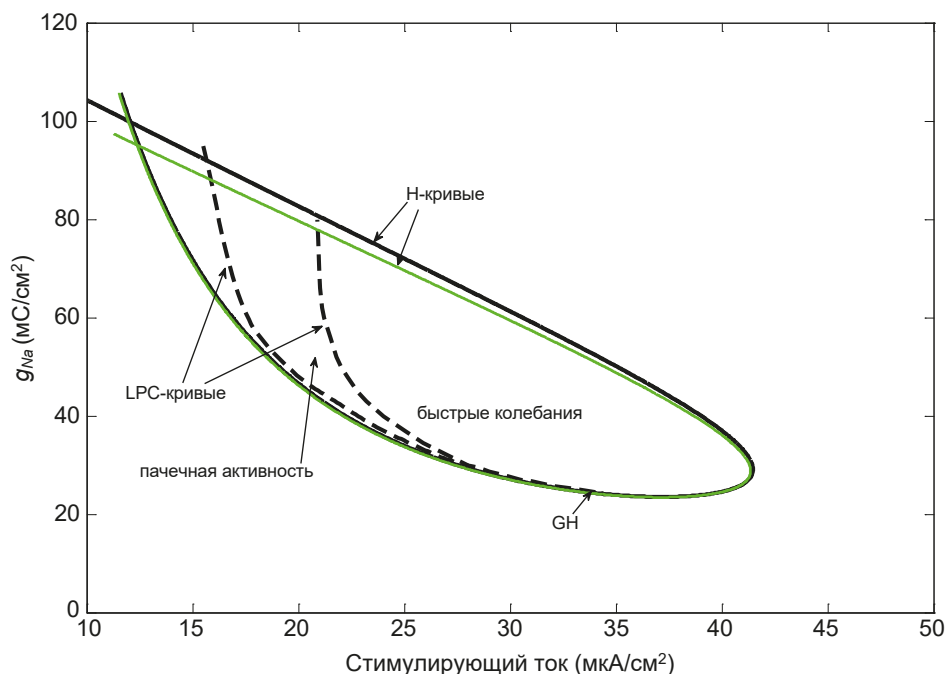


Рис. 7.11. Выделение левой области пачечной активности на двухпараметрической плоскости ( $g_{Na}$ ,  $I$ ). Область ограничена кривыми седлоузловых бифуркаций предельного цикла (штрихпунктирные линии, обозначенные как LPC-кривые) и кривой бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы (сплошная зеленая линия)

построены как кривые бифуркации Андронова — Хопфа и, соответственно, они определяют границы, разделяющие плоскость параметров ( $I$ ,  $g_{Na}$ ) на области устойчивых и неустойчивых стационарных состояний полной системы, а также ограничивают области ритмических ответов, поэтому внутри этих областей возможно появление режима пачечной активности.

Сначала построим область пачечной активности внутри левой области стационарных состояний полной системы, представленной на рис. 7.5. Область пачечной активности (рис. 7.11) ограничена кривой бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы (сплошная зеленая линия) внутри кривой бифуркации Андронова — Хопфа полной системы (сплошная черная линия) (обе кривые обозначены как «H-кривые») и кривыми седлоузловых бифуркаций предельного цикла («LPC-кривые», отмеченные штрихпунктирными линиями и начинающимися в точке обобщенной бифуркации Хопфа GH)). За пределами области пачечной активности, но в пределах области ритмических ответов исследуемая система проявляет только быстрые колебания, подобно представленным на рис. 7.7, в. Далее выделим область пачечной активности внутри правой области стационарных состояний полной системы, представленной на рис. 7.5. Эта область ограничена кривой седлоузловой бифуркации

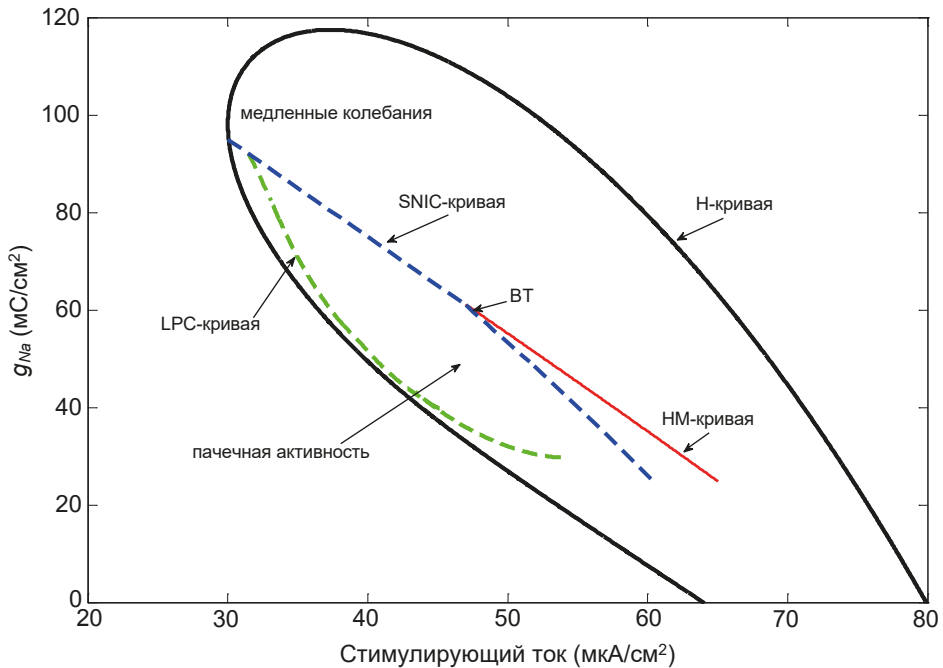


Рис. 7.12. Выделение правой области пачечной активности на двухпараметрической плоскости ( $g_{Na}$ ,  $I$ ). Область ограничена кривой седлоузловых бифуркаций предельного цикла (LPC-кривая) и кривой бифуркации «седло — узел» на инвариантном круге (SNIC-кривая)

предельного цикла (LPC-кривая, отмеченная толстой зеленой штрихпунктирной линией) и кривой бифуркации седло — узел на инвариантном круге (SNIC кривая, обозначенная тонкой красной штрихпунктирной линией) (рис. 7.13). Обе кривые находятся вблизи кривой бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы (не отмечена на рис. 7.12).

В точке бифуркации Богданова — Такенса (BT) кривая бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы касается кривой гомоклинической бифуркации седла (кривая этой бифуркации показана сплошной красной линией, идущей от точки BT) (рис. 7.12).

Таким образом, можно видеть, что в обоих случаях (рис. 7.11 и 7.12) области пачечной активности находятся внутри области бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы, поэтому первоначальное определение точек такой бифуркации является целесообразным моментом, позволяющим значительно уменьшить затраты времени на поиск других бифуркаций. За пределами построенной на рис. 7.12 области пачечной активности исследуемая система проявляет только медленные колебания, подобно показанным на рис. 7.6, г. Отметим, что по сравнению с правой областью пачечной актив-

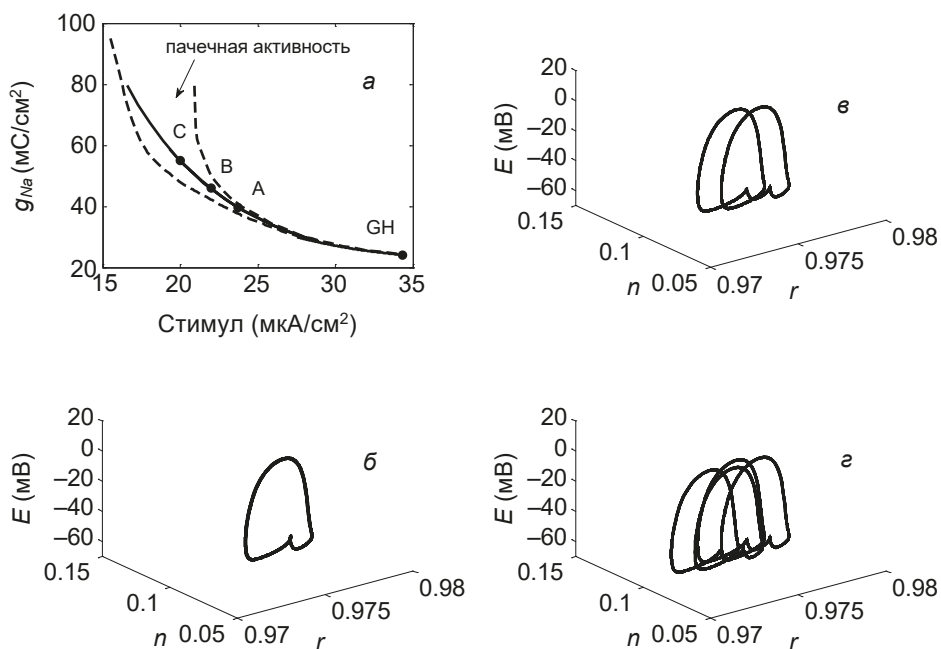


Рис. 7.13. Удвоение периода колебаний в точках А, В и С внутри области пачечной активности. Бифуркационная диаграмма на плоскости  $(I, g_{Na})$  (а). Проекция траекторий полной системы в пространстве  $(r, n, E)$  при различных значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих точкам А, В, С (б—г)

ности левая область пачечной активности занимает меньшую часть области, где стационарные состояния быстрой и полной системы неустойчивы, т.е. меньшую часть области ритмических колебаний. Отметим также, что внутри левой области пачечной активности существуют точки субкритических флип- (*flip*) бифуркаций, при прохождении через которые предельный цикл теряет устойчивость и приближается к новому аттрактору, лежащему в малой окрестности прежнего цикла, вследствие чего система начинает генерировать разряды с периодом, равным удвоенному первоначальному периоду. Точки удвоения периода отмечены на рис. 7.13, а как точки А, В и С. Примеры проекций траекторий полной системы в пространстве  $(r, n, E)$  при различных значениях параметров  $g_{Na}$  и  $I$ , соответствующих точкам А, В, С, приведены на рис. 7.13, б—г, а импульсная активность в этих точках показана на рис. 7.14.

Таким образом, динамическая сложность физиологических сигналов мембраны ноцицептивного нейрона проявляется в существовании различных типов бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, определяющих изменение устойчивого решения системы, в существовании различных форм медленных и быстрых колебаний мембранного потенциала, а также в появлении различных типов пачечной активности в зависимости от величины

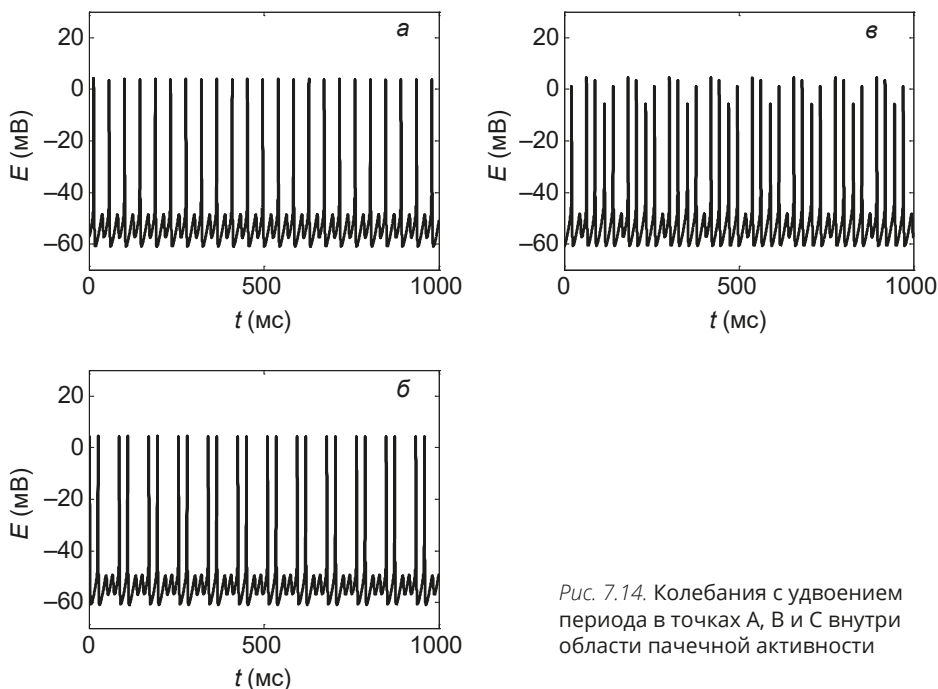


Рис. 7.14. Колебания с удвоением периода в точках А, В и С внутри области пачечной активности

внешнего стимула. В основе изменения паттернов импульсной активности ноцицепторов при восприятии болевого сигнала лежат перестройки во временной организации паттернов за счет бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, приводящих к появлению режимов пачечной активности.

Далее рассмотрим изменения в динамической сложности сигналов, происходящие при формировании антиноцицептивного ответа, т.е. изменения в структуре паттернов импульсной активности ноцицепторов при подавлении боли, и выясним механизмы изменения этих паттернов.

### 7.6. Определение влияния коеновой кислоты на параметры модели мембраны ноцицептивного нейрона

Экспериментальные зависимости  $G(E,t) = I_{NaS}(E,t) / (E - E_{Na})$ , полученные до и после воздействия на мембрану нейрона 5-гидрокси- $\gamma$ -пирон-2-карбоновой (коеновой) кислоты, являющейся лекарственной субстанцией разрабатываемого нового неопиоидного анальгетика «Аноцептин» [305, 306], в концентрации 100 нМ/л, представлены на рис. 7.15. На этом же рисунке даны потенциал-зависимые функции  $s_{\infty}(E)$ ,  $\tau_s(E)$ ,  $r_{\infty}(E)$  и  $\tau_r(E)$ , определенные многопараметрическим методом наименьших квадратов и характеризующие динамику

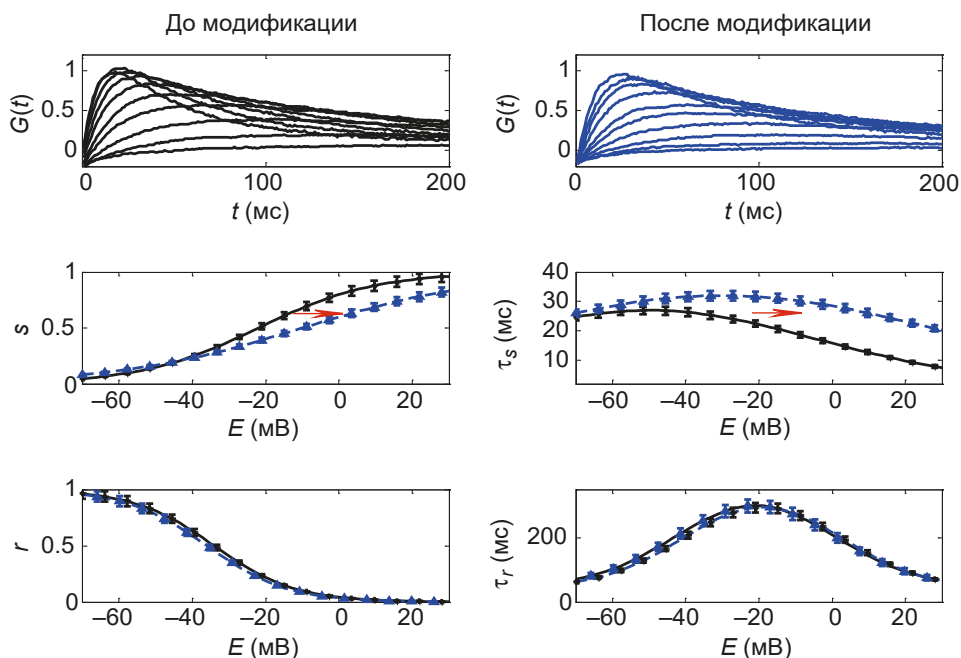


Рис. 7.15. Экспериментальные зависимости  $G(t, E)$  и найденные многопараметрическим методом наименьших квадратов кривые  $s_{\infty}(E)$  и  $\tau_s(E)$  для процесса активации медленного натриевого канала  $Na_v1,8$ , а также кривые  $r_{\infty}(E)$  и  $\tau_r(E)$  для процесса его инактивации (сплошные черные кривые соответствуют зависимостям, полученным до воздействия на мембрану нейрона 5-гидрокси- $\gamma$ -пирон-2-карбоновой (коеновой) кислоты, штрихпунктирные кривые — зависимостям, полученным после такого воздействия)

процессов активации и инактивации медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала  $Na_v1.8$  до и после модуляции экспериментальных токов коеновой кислотой.

Отметим, что изменения в инактивационной воротной структуре этих каналов после воздействия коеновой кислоты незначительны, и это вещество в основном влияет на активационную воротную систему медленного тетродотоксин-устойчивого натриевого канала  $Na_v1.8$  (рис. 7.15). На основании этих экспериментальных фактов на модели проанализируем результаты модификации только активационной воротной системы натриевого канала  $Na_v1.8$ .

Потенциал-зависимые функции активационной воротной системы после рассматриваемой модификации имеют вид:

$$\alpha_s = \exp(a_1 E + b_1) = \exp(0.047E - 2.71),$$

$$\beta_s = \exp(a_2 E + b_2) = \exp(-0.015E - 4.05).$$

Изменения в активационной воротной структуре после воздействия на мембрану нейрона коеновой кислотой соответствуют уменьшению эффек-



тивного заряда от величины  $Z_{eff} = 6,9 \pm 0,3$  до величины  $Z_{eff} = 4,7 \pm 0,2$  и изменению характеристик активационной воротной системы до значений  $a_1 = 0,047 \pm 0,003$ ,  $b_1 = -2,71 \pm 0,16$ ,  $a_2 = -0,015 \pm 0,002$ ,  $b_2 = -4,05 \pm 0,27$  [307].

### 7.7. Определение влияния параметров активационной воротной структуры натриевого канала на ритмическую активность мембраны ноцицептивного нейрона

Как отмечалось выше, изменения, зарегистрированные в записях экспериментальных токов через медленные натриевые каналы  $Na_v1.8$  и связанные с воздействием на мембрану нейрона 5-гидрокси- $\gamma$ -пирон-2-карбоновой (коленовой) кислоты, сводятся к изменениям в динамике процессов активации этих каналов и практически не затрагивают процессы инактивации.

Модификация активационной воротной системы натриевого канала  $Na_v1.8$  может приводить либо к полному выключению ритмической активности, либо к выключению эктопических пачечных разрядов, но к сохранению ритмической импульсации (рис. 7.16). Колебания, представленные на рис. 7.16, *a—в*, соответствуют паттернам, полученным при значениях параметров

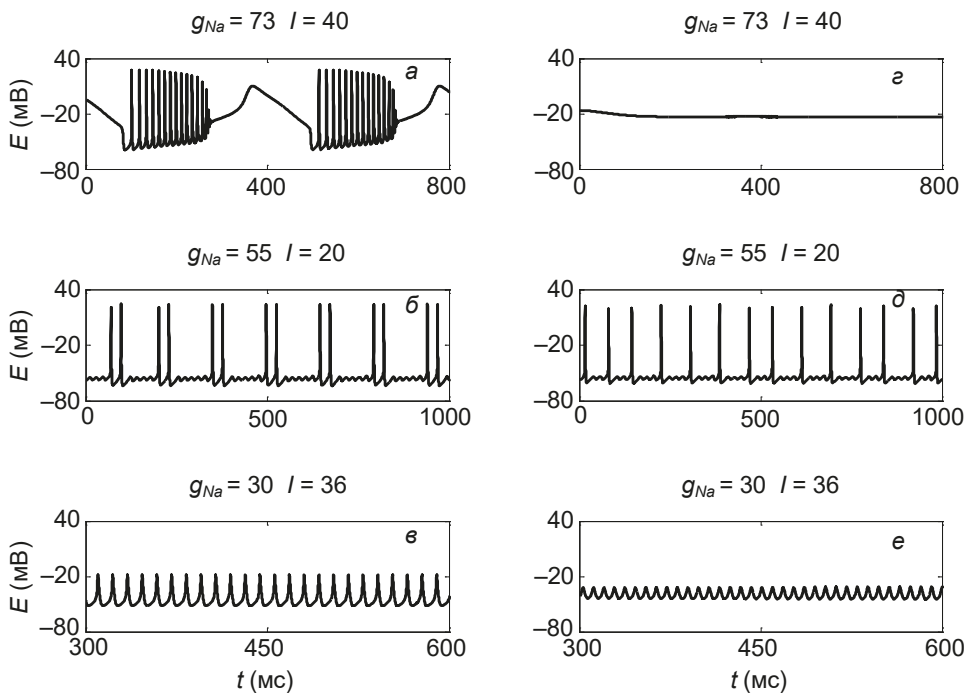


Рис. 7.16. Примеры колебаний до (*a—в*) и после (*z—e*) модификации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов  $Na_v1.8$

модели, задающих контрольные условия до модификации, а колебания, изображенные на рис. 7.16,  $z—e$ , соответствуют решениям, найденным при значениях параметров модели, задающих условия модификации активационной воротной системы натриевого канала  $Na_V1.8$ , ведущих к антиноцептивной реакции, проявляющейся в полном прекращении генерации повторных ответов (рис. 7.16,  $z$ ) или в подавлении эктопической пачечной активности при сохраненной импульсации в виде синглетных колебаний, в которых чередуются подпороговые колебания и колебания большой амплитуды (рис. 7.16,  $d$ ). Таким образом, подавляется и один, и второй тип пачечной активности.

### **7.8. Определение влияния модификации параметров активационной воротной структуры натриевого канала на пачечную активность мембраны ноцицептивного нейрона**

Применим метод бифуркационного анализа к исходной модели ноцицептивного нейрона и ее модифицированному варианту, чтобы определить, как изменения в активационной воротной структуре натриевого канала влияют на пачечную активность сенсорного нейрона.

На рис. 7.17, *a, б*, соответственно, на плоскости  $(g_{Na}, I)$  одновременно представлены области ритмической и пачечной активности до и после модификации натриевых  $Na_V1.8$  каналов коеновой кислотой. Как видно из рис. 7.17, *a*, до модификации натриевых каналов существуют две области пачечной активности, вложенные в области ритмической активности. Левая область, ограниченная штрихпунктирными линиями, занимает приблизительно  $1/4$  часть левой области ритмической активности. Правая область пачечной активности составляет примерно  $1/5$  часть правой области ритмической активности. Пачечная активность наблюдается при значениях стимулирующего тока от  $I = 16 \mu A/cm^2$  до  $I = 27 \mu A/cm^2$  и от  $I = 33 \mu A/cm^2$  до  $I = 57 \mu A/cm^2$ .

Модификация параметров натриевых каналов после применения коеновой кислоты приводит к сдвигу правой области ритмической активности в сторону отрицательных значений параметра  $g_{Na}$  и к исчезновению правой области пачечной активности при физиологически возможных значениях проводимости натриевых каналов  $Na_V1.8$  (рис. 7.17, *б*). Другими словами, после модификации медленных натриевых каналов  $Na_V1.8$  коеновой кислотой импульсная активность подавляется при значениях стимулирующего тока  $I > 40 \mu A/cm^2$ , соответственно, подавляется и пачечная активность. Таким образом, показано, что изменения только в активационной воротной структуре  $Na_V1.8$  каналов, связанные с действием вещества, являющегося лекарственной субстанцией анальгетика «Аноцептин», могут приводить к подавлению эктопических пачечных разрядов мембраны сенсорного нейрона. На рис. 7.17 также видно, что левая область пачечной активности существенно уменьшается. Соответственно уменьшается диапазон значений стимула, в ко-

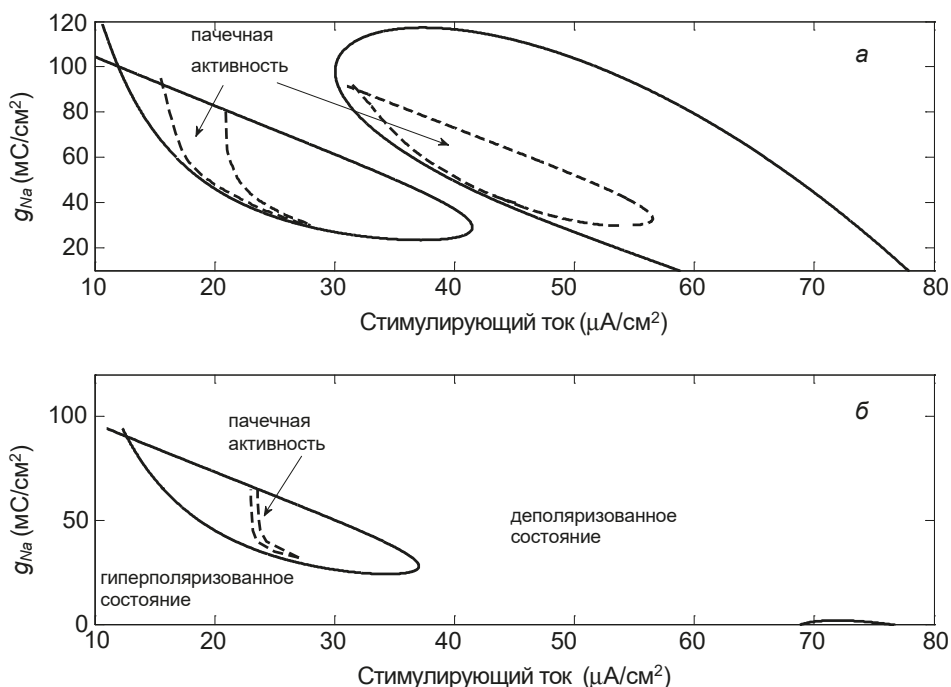


Рис. 7.17. Области ритмической и пачечной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона, построенные на плоскости ( $g_{\text{Na}}, I$ ) до (а) и после (б) модификации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов  $\text{Na}_V1.8$

тором возможна пачечная активность, связанная с подпороговыми колебаниями мембранного потенциала и с удвоением периода.

### 7.9. Определение влияния проводимости медленных натриевых каналов на импульсную активность мембраны ноцицептивного нейрона

Рассмотрим влияние изменения проводимости медленных натриевых  $\text{Na}_V1.8$  каналов ( $g_{\text{NaS}}$ ) на импульсную активность модели мембраны ноцицептивного нейрона.

На рис. 7.18 показана взаимосвязь между изменениями проводимости натриевых  $\text{Na}_V1.8$  каналов и размерами областей ритмической и пачечной активности. Уменьшение величины  $g_{\text{NaS}}$  от 5 до 4  $\text{mS}/\text{cm}^2$  приводит к существенному уменьшению правой области ритмической активности и к уменьшению вложенной в нее области эктопических пачечных разрядов. Это согласуется с данными экспериментальных работ, в которых показаны соотношения между повышением синтеза натриевых каналов  $\text{Na}_V1.8$  и увеличением их плотности в мембранах сенсорных нейронов и их гипервозбудимостью, коррелирующей

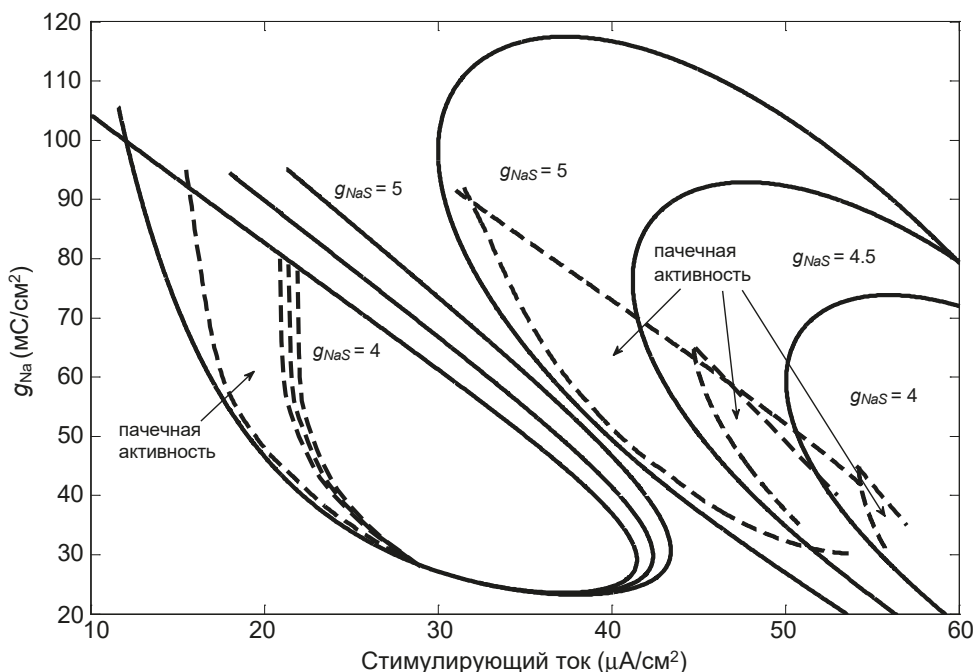


Рис. 7.18. Влияние изменения проводимости медленных ТТХ-устойчивых натриевых  $Na_V1.8$  каналов на области ритмической и пачечной активности

с возникновением невропатической боли [268–270]. Увеличение плотности каналов  $Na_V1.8$  наблюдается и в мембране поврежденных нервных волокон. Считается, что увеличение плотности этих каналов является причиной эктопических пачечных разрядов ноцицептивных нейронов, а также одним из механизмов возникновения болевого ощущения как важнейшего проявления функционирования ноцицептивной системы теплокровных животных [223, 306].

Левая область ритмической активности уменьшается гораздо меньше. Левая область пачечной активности также практически сохраняет свои размеры. Следовательно, изменение проводимости  $Na_V1.8$  каналов не оказывает значительного влияния на пачечную активность, связанную с дуплетами, удвоением периода и подпороговыми колебаниями мембранного потенциала малой амплитуды в интервале между пачками.

Отметим, что по сравнению с другими препаратами имеются принципиальные отличия рассмотренного эффекта коеновой кислоты на импульсную активность сенсорных нейронов. Так, например, габапентин подавляет и ритмическую активность, и подпороговые колебания [304]. Кроме того, в нейронах спинальных ганглиев габапентин воздействует неизбирательно, подавляя  $Na^+$ -токи различной кинетики (промежуточной и медленной). Другой

препарат, рилузол, также блокирует  $Na^+$ -токи различной кинетики [244, 245] и подавляет и подпороговые колебания мембранного потенциала, и пачечные разряды в нейронах ЦНС [244, 308], но не обеспечивает подавление боли в клинически допустимых дозах [309]. В отличие от этого коеновая кислота, специфически воздействующая на активационное воротное устройство каналов  $Na_v1.8$ , отличается высочайшей эффективностью [310] и безопасностью [309, 310].

### **7.10. Сравнение импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона до и после ее модификации в условиях блокирования калиевого тока**

В работе [217] отмечается, что способность нейронов спинальных ганглиев генерировать разряды зависит от их возможности генерировать подпороговые колебания мембранного потенциала. Роль подпороговых колебаний мембранного потенциала в возникновении эктопической пачечной активности подробно рассмотрена в экспериментальных работах, в которых показано, что в поврежденных афферентных волокнах наблюдаются ритмические разряды в виде синглетов с чередованием подпороговых колебаний и колебаний большой амплитуды [302], а повреждение (хроническое сдавливание) спинальных ганглиев приводит к усилению этих колебаний и переходу от синглетной к пачечной активности [311, 312]. При этом блокаторы натриевых токов с различной кинетикой подавляют и подпороговые колебания мембранного потенциала, и пачечные разряды [232, 343–346]. Перерезка аксонов нейронов спинальных ганглиев приводит к увеличению числа нейронов, способных генерировать подпороговые колебания [218, 239]. Такие факторы, как гипоксия, ишемия, медиаторы воспаления, могут вызывать дополнительное усиление этих подпороговых колебаний, приводящее, в свою очередь, к возникновению пачечной активности [214, 312].

Отметим, что пачечная активность рассматриваемой модели определяется двумя медленными переменными ( $n$  и  $r$ ), которые описывают кинетику задержанного калиевого ( $I_K$ ) и медленно инактивирующегося натриевого ( $I_{NaS}$ ) токов соответственно. Для того чтобы исключить влияние каналов задержанного калиевого тока на ритмическую активность сенсорных нейронов, в дальнейших исследованиях будем считать значение проводимости этих каналов ( $g_K$ ) равным нулю, что в эксперименте соответствовало бы блокированию этих каналов.

В ряде работ установлено, что блокаторы потенциал-зависимых калиевых каналов, такие как тетраэтиламмоний и 4-аминопиридин, не подавляют, а, наоборот, усиливают ритмическую активность [313–317]. При этом пачечная активность в нейронах спинальных ганглиев в некоторых случаях регистриру-

ется и в отсутствие подпороговых колебаний мембранного потенциала [318]. Показано также, что перерезка аксона приводит к снижению экспрессии мРНК калиевых каналов в нейронах спинальных ганглиев [319] и, соответственно, к снижению доли калиевых токов различной кинетики более чем на 60 % [320]. Таким образом, задание величины  $g_K = 0$  в модели мембраны ноцицептивного нейрона, описывающей импульсную активность в условиях восприятия болевого сигнала, совершенно оправданно.

Примеры колебаний модели мембраны ноцицептивного нейрона до модификации натриевых каналов  $Na_V1.8$  при значении  $g_K = 0$  и различных значениях стимулирующего тока даны на рис. 7.19. При  $I = 8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  модель демонстрирует синглетные колебания, в которых один импульс большой амплитуды чередуется с двумя подпороговыми колебаниями малой амплитуды (рис. 7.19, а). При  $I = 9,1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  наблюдаются колебания в виде дуплетов, в которых происходит чередование двух импульсов большой амплитуды с одним подпороговым колебанием (рис. 7.19, б). При увеличении стимулирующего тока возрастает число разрядов в пачке. Например, при  $I = 9,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  наблюдается шесть импульсов в пачке, а число подпороговых колебаний не меняется (по-прежнему остается одно подпороговое колебание) при заданных значениях других параметров ( $g_{Na} = 40 \text{ мС}/\text{см}^2$  и  $g_{NaS} = 5,7 \text{ мС}/\text{см}^2$ ) (рис. 7.19, в). Затем режим пачечных колебаний сменяется на режим ритмических разрядов ( $I = 13 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) (рис. 7.19, г). Увеличение стимулирующего тока сопровождается возрастанием частоты ритмических разрядов ( $I = 17 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) (рис. 7.19, д). При  $I = 20,75 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  периодические колебания становятся амплитудно-модулированными (рис. 7.19, е), а при  $I = 20,85 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  наблюдается переход от амплитудно-модулированных колебаний к пачечной активности с большим числом импульсов в пачке (рис. 7.19, ж).

Импульсная активность в виде пачек наблюдается при значениях стимулирующего тока  $I = 23 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (четыре пачки за время 3000 мс) (рис. 7.19, з),  $I = 23,4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (три пачки за 3000 мс) (рис. 7.20, а),  $I = 23,45 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $I = 23,48 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (две и одна пачка за 3000 мс соответственно) (рис. 7.20, б, в). Амплитуда и длительность пачек в этих колебаниях изменяется незначительно, а интервал между пачками существенно удлиняется при возрастании величины стимулирующего тока. В отличие от колебаний, представленных на рис. 7.6 и 7.10, в пачечной активности в условиях блокирования калиевого тока колебаний с большой амплитудой мембранного потенциала в интервалах между пачками не наблюдается. При  $I = 23,485 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  пачечная активность исчезает, и остаются только ритмические колебания высокой частоты и очень малой амплитуды (рис. 7.20, г).

Таким образом, в модели мембраны ноцицептивного нейрона в условиях блокирования калиевого тока наблюдаются следующие изменения в динамике ответов на увеличение стимулирующего тока. Сначала наблюдается переход от синглетных колебаний к пачечной активности первого типа, в котором

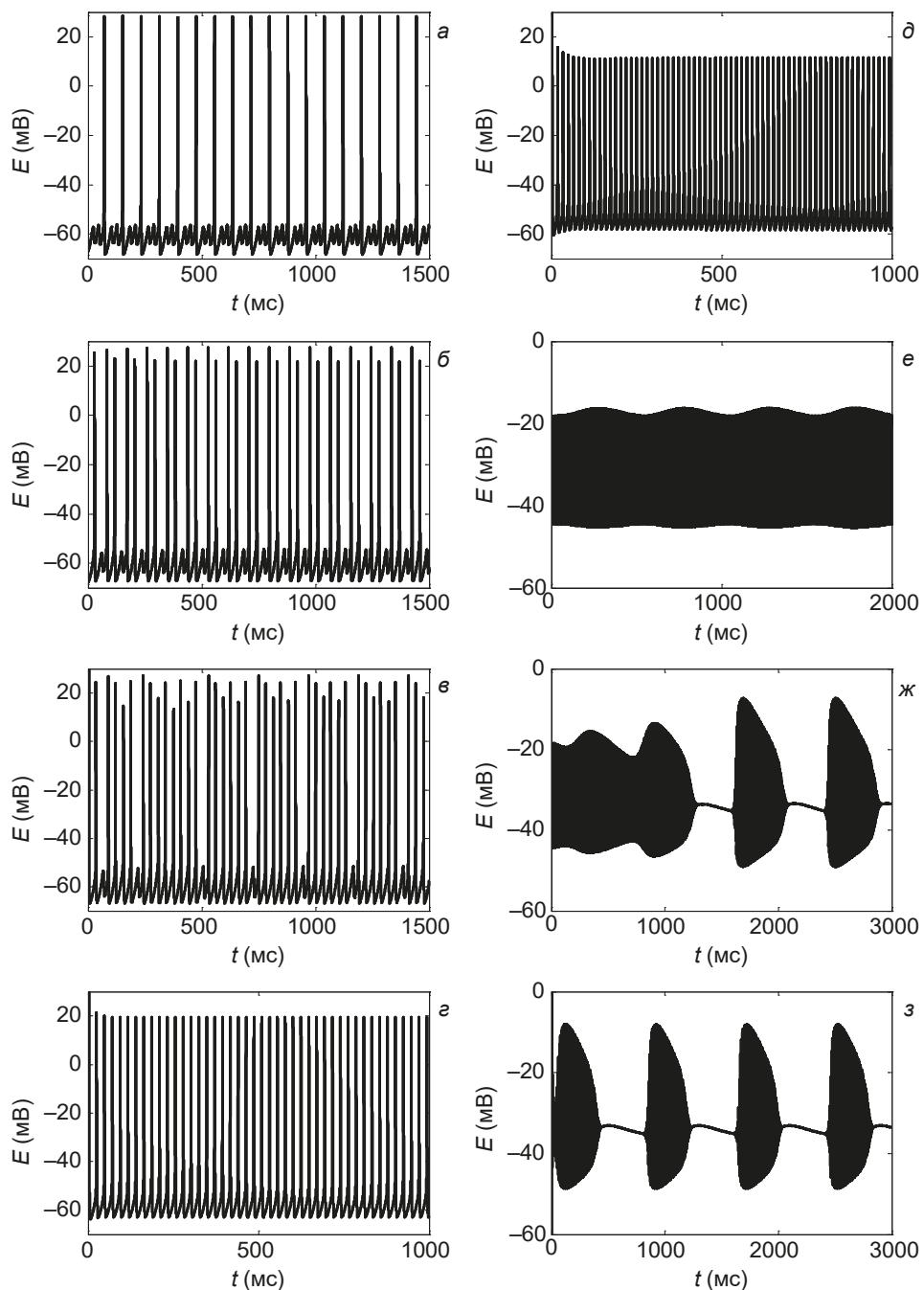


Рис. 7.19. Примеры колебаний полной системы при значении  $g_K = 0$  и различных значениях стимулирующего тока до модификации натриевых каналов  $Na_V1.8$  ( $g_{Na} = 40 \text{ мС/см}^2$  и  $g_{NaS} = 5,7 \text{ мС/см}^2$ )

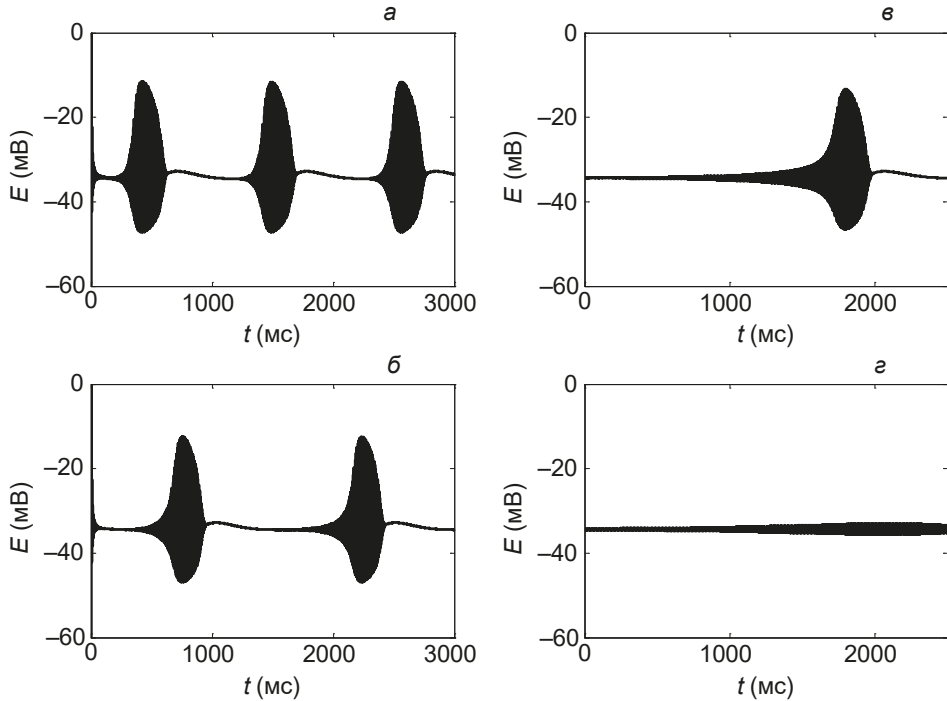


Рис. 7.20. Примеры колебаний полной системы при значении  $g_K = 0$  и различных значениях стимулирующего тока до модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$

импульсы большой амплитуды чередуются с подпороговыми колебаниями. Затем следуют переходы от пачечной активности к быстрым периодическим колебаниям и от них к амплитудно-модулированным колебаниям большой частоты и, наконец, снова переход к пачечной активности второго типа с медленными колебаниями мембранного потенциала в интервалах между пачками и большим числом импульсов в пачке. Первый тип пачечной активности часто относится к колебаниям смешанного режима (*mixed mode oscillations*) [321].

Примеры колебаний модели мембраны ноцицептивного нейрона после модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$  при различных значениях стимулирующего тока даны на рис. 7.21. При  $I = 7,54 \mu A/cm^2$ ,  $I = 13 \mu A/cm^2$  и  $I = 20 \mu A/cm^2$  модель демонстрирует быстрые колебания большой частоты и амплитуды (рис. 7.21, а–в). При  $I = 26,26 \mu A/cm^2$  и  $I = 26,3 \mu A/cm^2$  модель проявляет амплитудно-модулированные колебания, которые переходят в пачечные колебания при  $I = 26,5 \mu A/cm^2$  (рис. 7.21, г–е). При дальнейшем увеличении стимулирующего тока амплитуда пачек резко снижается (рис. 7.21, ж) ( $I = 26,51 \mu A/cm^2$ ) и остаются низкоамплитудные высокочастотные модулированные колебания (рис. 7.21, з) ( $I = 26,75 \mu A/cm^2$ ).



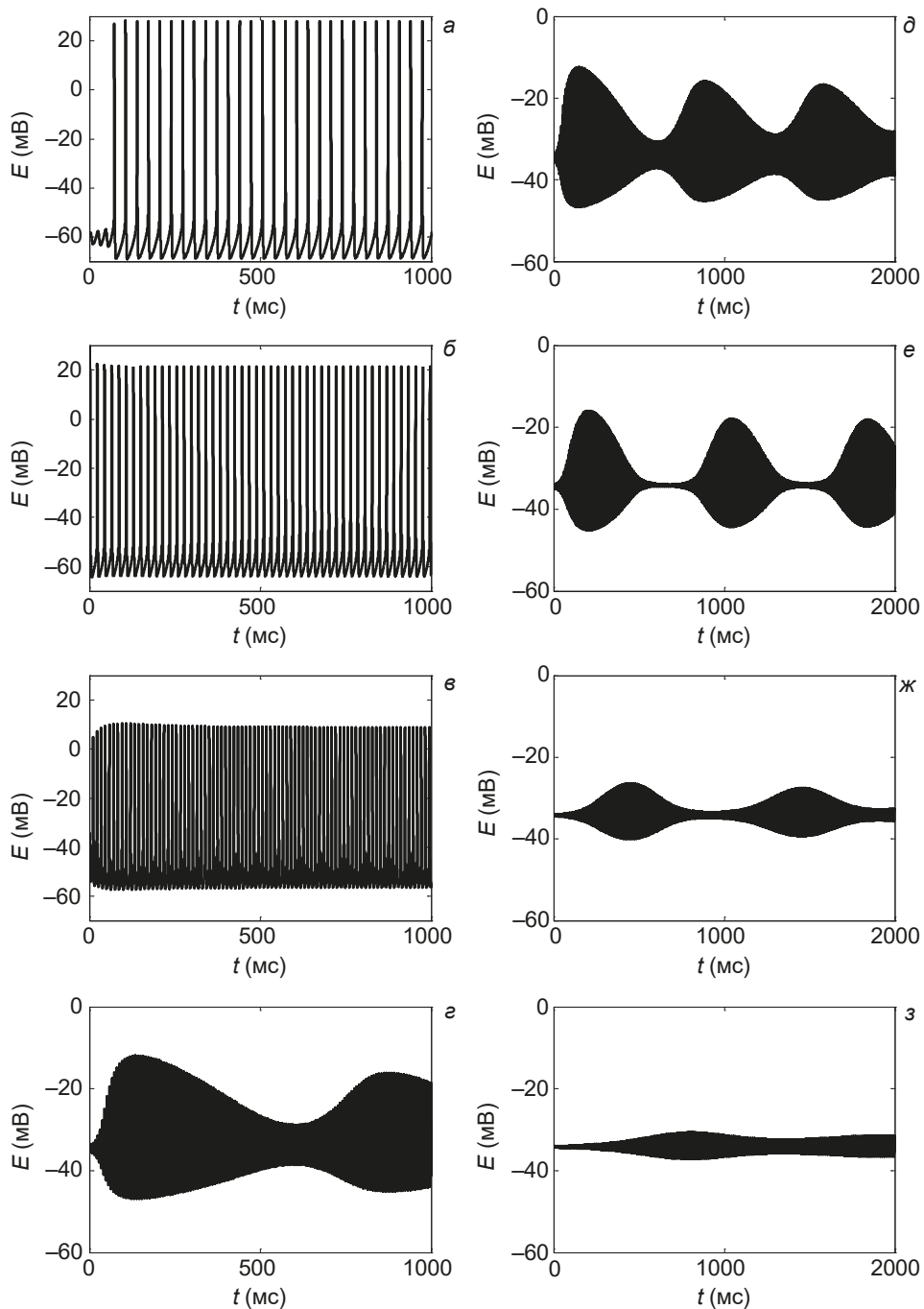


Рис. 7.21. Примеры колебаний полной системы при значении  $g_K = 0$  и различных значениях стимулирующего тока после модификации натриевых каналов  $N\alpha_{v1.8}$

Таким образом, после модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$  в условиях блокирования калиевого тока отсутствует пачечная активность типа *mixed mode oscillations*, наблюдаются переходы от быстрых периодических колебаний к амплитудно-модулированным колебаниям большой частоты и от них к пачечной активности с большим числом импульсов в пачке, а далее — снова к амплитудно-модулированным колебаниям очень низкой амплитуды.

### **7.11. Бифуркационный анализ смены режимов импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины стимулирующего тока**

Для того чтобы определить значения стимулирующего тока, при которых происходят изменения режимов импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона, и сравнить эти изменения до и после модификации модели, построим бифуркационную диаграмму полной системы на плоскости  $(I, E)$ . На рис. 7.22 даны две такие бифуркационные диаграммы до (рис. 7.22, а) и после (рис. 7.22, б) модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$ .

Бифуркационные диаграммы состоят из кривых стационарных состояний (черные кривые) и периодических орбит (зеленые кривые). Устойчивые ветви стационарных состояний (сплошные черные кривые) соответствуют гиперполяризованному состоянию покоя мембраны нейрона при значении мембранного потенциала  $E \sim -61$  мВ и деполяризованному состоянию покоя мембраны нейрона при значении мембранного потенциала  $E \sim -34$  мВ.

Рассмотрим подробно бифуркационную диаграмму, изображенную на рис. 7.22, а, при уменьшении величины стимулирующего тока. Потеря устойчивости стационарного состояния происходит в точке суперкритической бифуркации Андронова — Хопфа ( $H_1$ ) при значении стимула  $I = 23.49 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ , приводящей к возникновению устойчивого предельного цикла (периодической орбиты) малой амплитуды и большой частоты. По мере уменьшения стимула амплитуда устойчивых периодических орбит ( $|E_{\max} - E_{\min}|$ ) возрастает (рис. 7.22, а). При  $I = 23.483 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  периодические орбиты теряют устойчивость в точке бифуркации Неймарка — Сакера (бифуркация тора) ( $TR_1$ ), и вместо периодических колебаний возникает сложное квазипериодическое движение на инвариантном торе. Колебания потенциала мембраны в этом случае являются амплитудно-модулированными (рис. 7.19, е). При  $I = 20.75 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  существует вторая бифуркация Неймарка — Сакера ( $TR_2$ ). Таким образом, при значениях стимула внутри интервала  $[I_{TR_2}, I_{TR_1}] = [20.75; 23.483] \mu\text{A}/\text{cm}^2$  наблюдаются пульсирующие волнообразные паттерны с попеременно возрастающей и затем убывающей амплитудой импульсов. При  $I < I_{TR_2}$  снова

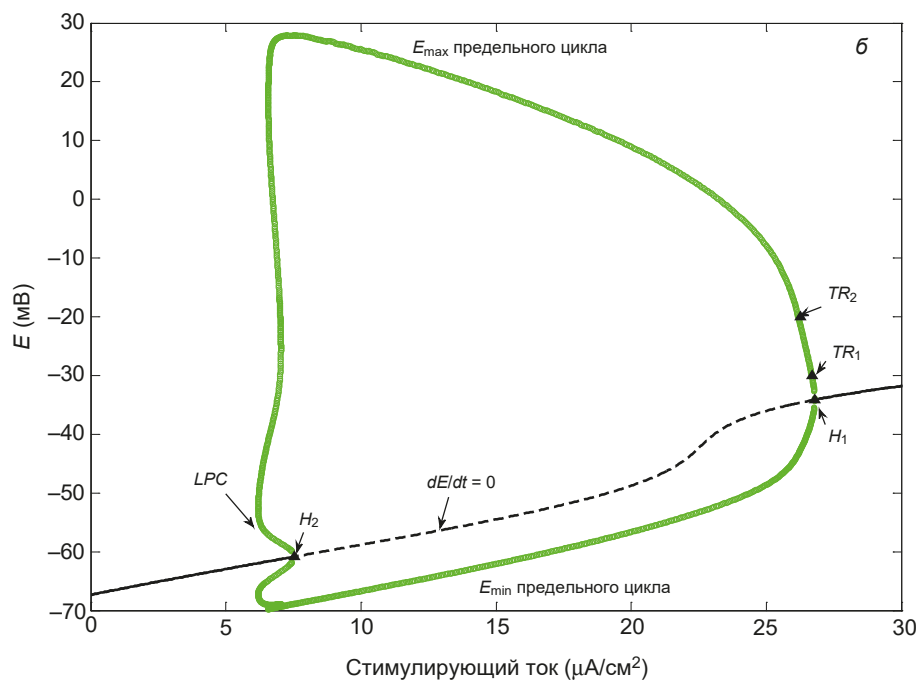
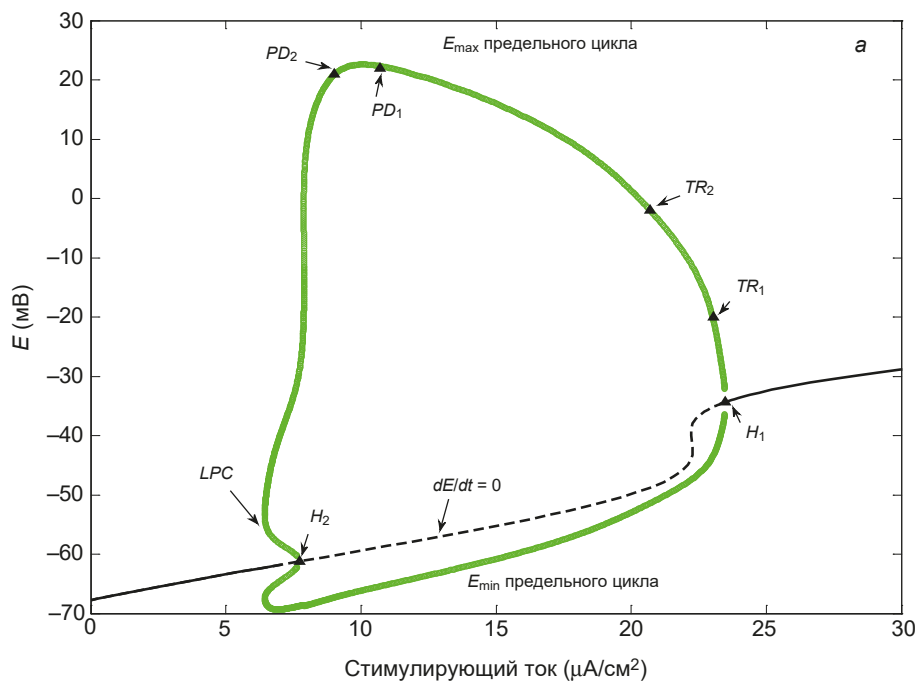


Рис. 7.22. Бифуркационные диаграммы полной системы: а — на плоскости  $(I, E)$  до; б — после модификации натриевых каналов  $Na_V1.8$

возникают устойчивые периодические колебания с более высокой амплитудой, но меньшей частотой, чем в интервале  $[I_{TR1}, H_1]$ . При дальнейшем уменьшении величины стимулирующего тока определяются две бифуркации удвоения периода ( $PD_1$  при  $I = 10,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $PD_2$  при  $I = 8,95 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ).

При  $I = 7,72 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  наблюдается субкритическая бифуркация Андронова — Хопфа ( $H_2$ ), а вблизи нее находится седлоузловая бифуркация предельного цикла ( $LPC$  при  $I = 6,59 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ), в силу чего в интервале значений стимула  $[I_{LPC}, I_{H_2}]$  сосуществуют устойчивый и неустойчивый предельные циклы, а в седлоузловой бифуркации предельного цикла эти периодические орбиты сливаются и исчезают, уступая место стационарному состоянию.

После модификации натриевых каналов  $Na_{V1.8}$  бифуркационная диаграмма полной системы не содержит точек удвоения периода, а интервал значений  $[I_{TR2}, I_{TR1}] = [26,26; 26,52] \mu\text{A}/\text{cm}^2$  между двумя бифуркациями тора резко сужается, поэтому большую часть области бифуркационной диаграммы занимают быстрые периодические колебания.

### **7.12. Определение механизма возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона в условиях блокирования калиевого тока**

Для определения механизма возникновения пачечной активности в рассматриваемой модели построим бифуркационные диаграммы быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  для двух случаев пачечной активности (рис. 7.23 и 7.24).

В первом случае во время пачечного разряда значение медленной переменной  $r$  падает (рис. 7.23, б), а во втором — возрастает (рис. 7.24, б), однако обе бифуркационные диаграммы имеют одинаковую структуру типа «Хопф/складка» (*subHopf/fold cycle burster*) по топологической классификации моделей пачечной активности Ижикевича [93]. Активная фаза пачечной активности начинается при прохождении траектории полной системы (голубая кривая) через точку субкритической бифуркации Андронова — Хопфа быстрой подсистемы. В этой точке система скачком переходит в режим колебаний с нарастающей амплитудой (рис. 7.25) и после некоторой задержки (на рис. 7.23, в это движение вправо, а на рис. 7.24, в и рис. 7.25 — движение влево) достигает ветви устойчивых периодических колебаний большой амплитуды. Затем траектория полной системы (голубая кривая) движется до седлоузловой бифуркации предельного цикла (на рис. 7.23, в это движение влево, а на рис. 7.24, в — движение вправо), после чего активная фаза пачечной активности заканчивается, траектория полной системы возвращается к колебаниям с уменьшающейся амплитудой, а от них снова через бифуркацию Андронова — Хопфа к колебаниям большой амплитуды, и пачечная активность возобновляется.

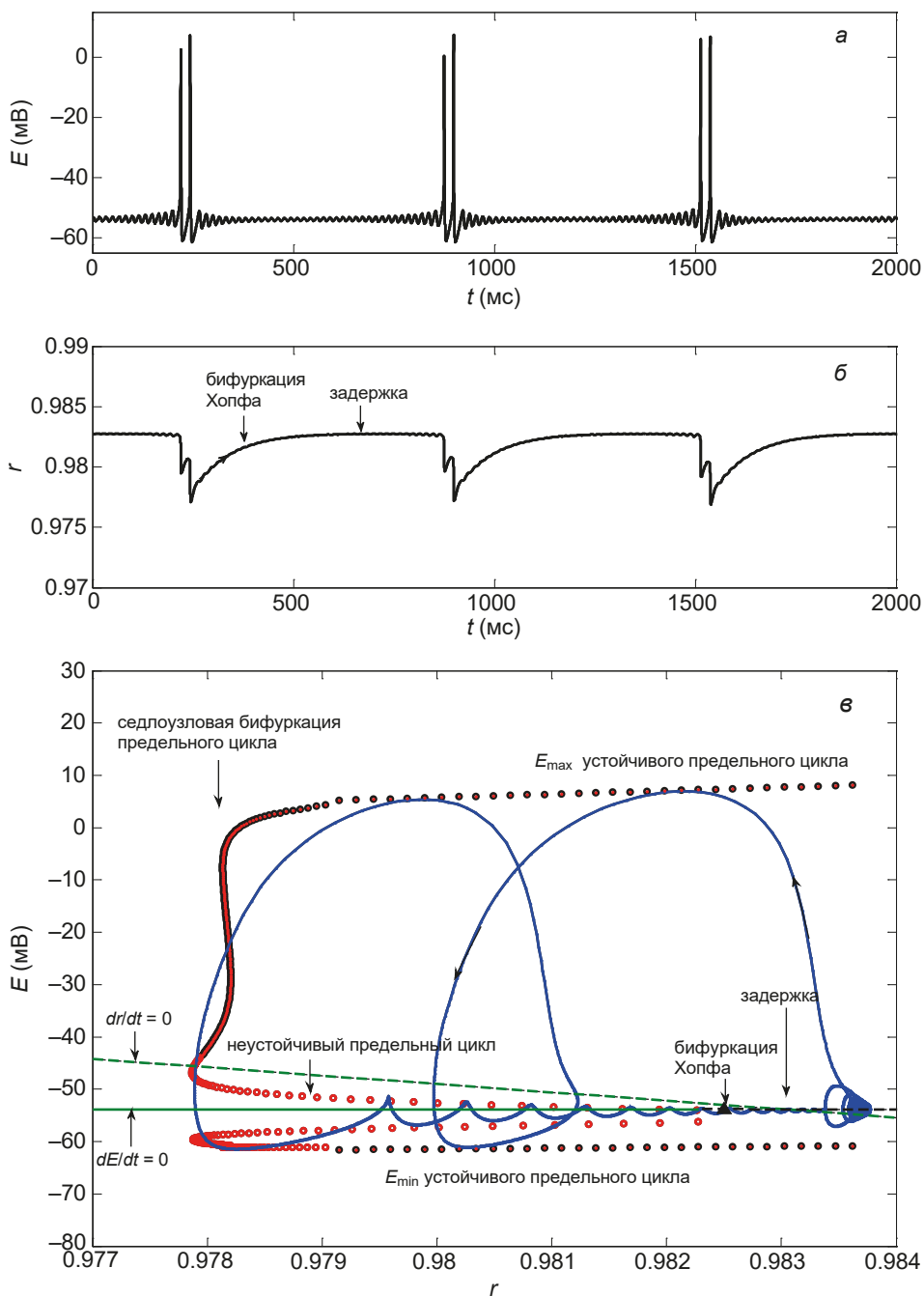


Рис. 7.23. Колебания быстрой ( $E$ ) и медленной ( $r$ ) переменных системы и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значении  $g_K = 0$  и  $I = 9.4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $g_{NaS} = 6.3 \text{ мС}/\text{cm}^2$

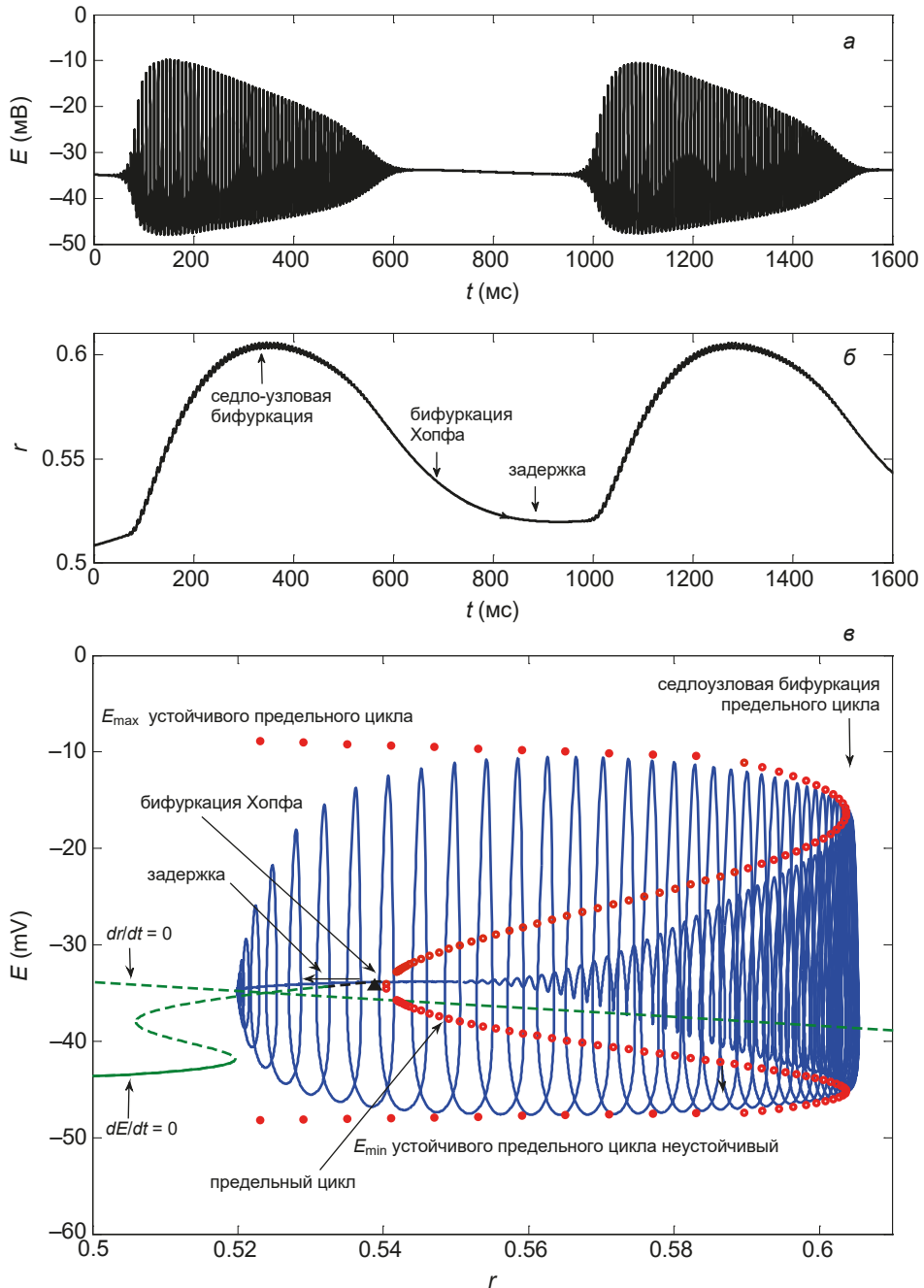


Рис. 7.24. Колебания быстрой ( $E$ ) и медленной ( $r$ ) переменных системы и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значениях  $g_K = 0$  и  $I = 21 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $g_{NaS} = 6,3 \text{ мС}/\text{см}^2$

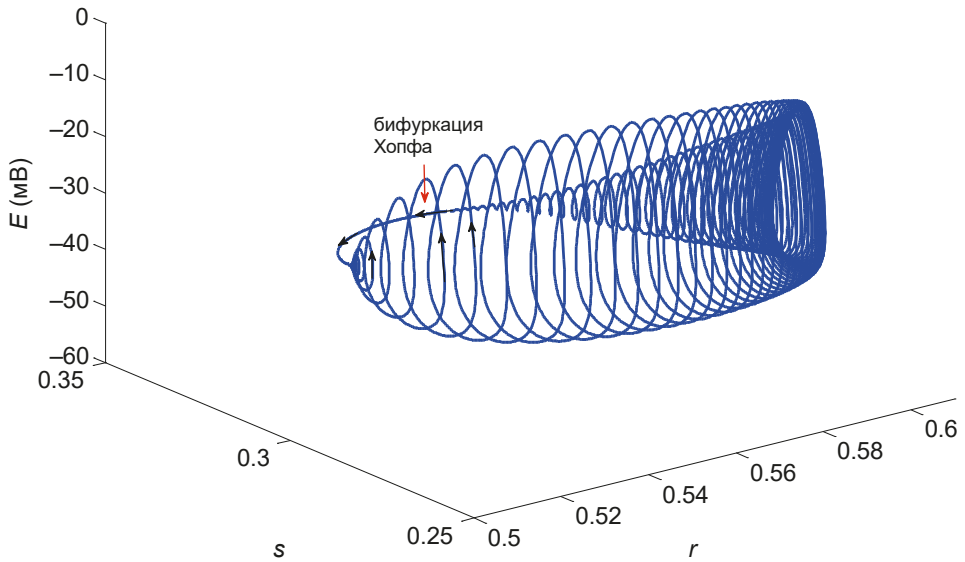


Рис. 7.25. Колебания быстрых ( $E$  и  $s$ ) и медленной ( $r$ ) переменных системы

### 7.13. Переход от ритмической активности к пачечной включает в себя решения типа «утки» (*torus canards*)

Покажем, что переход от пачечной активности типа «Хопф/складка» (*subHopf / fold cycle burster*) к быстрым ритмическим колебаниям при изменении параметра  $I$  включает в себя особые решения типа «утки», которые в иностранной литературе называются *torus canards* [322].

Решения типа *torus canards* представляют собой орбиты, проводящие длительное время вблизи притягивающих (устойчивых) и отталкивающих (неустойчивых) периодических орбит. Такие решения возникают во многих моделях нейронов, имеющих в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы субкритическую бифуркацию Андронова — Хопфа для стационарного состояния и седлоузловую бифуркацию предельного цикла, и поэтому важны для понимания механизма перехода между ритмическими и пачечными разрядами [321]. Вторым обязательным моментом, указывающим на возможность наличия в системе решений типа *torus canards*, является потеря устойчивости периодической орбиты при изменении бифуркационного параметра в точке бифуркации тора, что приводит к появлению амплитудно-модулированных колебаний (пульсирующих волнообразных паттернов с попеременно возрастающей и убывающей амплитудой импульсов).

Решения типа «утки» обнаружены при переходах от режима периодических колебаний к пачечной активности в модели нейрональной активности клеток Пуркинью [321], в модели Хиндмарш — Розе (*subcritical elliptic burster*),

в модели Морриса — Лекара — Термана (*circle/fold — cycle bursting*), в модели Вилсона — Кована — Ижекевича (*fold/fold — cycle bursting*) [324]. Отличительными особенностями этих моделей являются разнообразные бифуркации, ведущие к появлению пачечных разрядов, а общим для рассмотренных моделей являются наличие быстрой и медленной динамики, а также седлоузловой бифуркации предельного цикла в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы и бифуркации тора в структуре бифуркационной диаграммы полной системы. Многообразие моделей, в которых встречаются уточные решения, связанные с переходами от режима периодических колебаний к пачечной активности, позволили ряду исследователей [322, 323] предположить, что решения типа *torus canards* представляют собой обязательную особенность, характерную для рассматриваемых переходов.

В целом в рассматриваемой модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины внешнего стимула наблюдается следующая динамика переходов: гиперполяризованное состояние → периодические колебания → амплитудно-модулированные колебания → пачечный режим колебаний → деполяризованное состояние.

Бифуркация тора создает тор, окружающий седлоузловую бифуркацию предельных циклов быстрой подсистемы. Это приводит к слабой амплитудной модуляции периодических орбит. Дальнейшее увеличение стимулирующего тока увеличивает амплитудную модуляцию. При этом траектория полной системы попеременно находится вблизи отталкивающей (неустойчивой) и притягивающей (устойчивой) ветвей периодических орбит быстрой подсистемы.

Увеличение стимулирующего тока вызывает сначала появление траекторий типа «утки без головы» (*headless torus canards*), а затем траекторий типа «утки с головой» (*torus canards with heads*), и, наконец, переход к пачечной активности типа «Хопф/складка» (*subHopf/fold cycle burster*).

В случае траекторий *headless torus canards* колебания мембранного потенциала напоминают амплитудно-модулированные колебания (рис. 7.26, а), в то время как *torus canards with heads* напоминают пачечную активность (рис. 7.27, а). Амплитудно-модулированные колебания состоят из быстрых импульсов (голубые кривые) и медленно осциллирующей части (красная кривая). Поскольку семейства притягивающих и отталкивающих ветвей периодических орбит встречаются в седлоузловой бифуркации предельных циклов быстрой подсистемы, обозначенной на рис. 7.26, б, в как LPC, уточные решения *torus canards* возникают в окрестности именно этой бифуркации.

В случае *headless torus canards* траектория полной системы проводит некоторое время вблизи внешней (притягивающей) ветви периодических орбит быстрой системы около седлоузловой бифуркации предельных циклов, затем продолжает движение к внутренней (отталкивающей) ветви периодических орбит, в результате чего и создается траектория типа «утки без головы» (рис. 7.26, б, в).



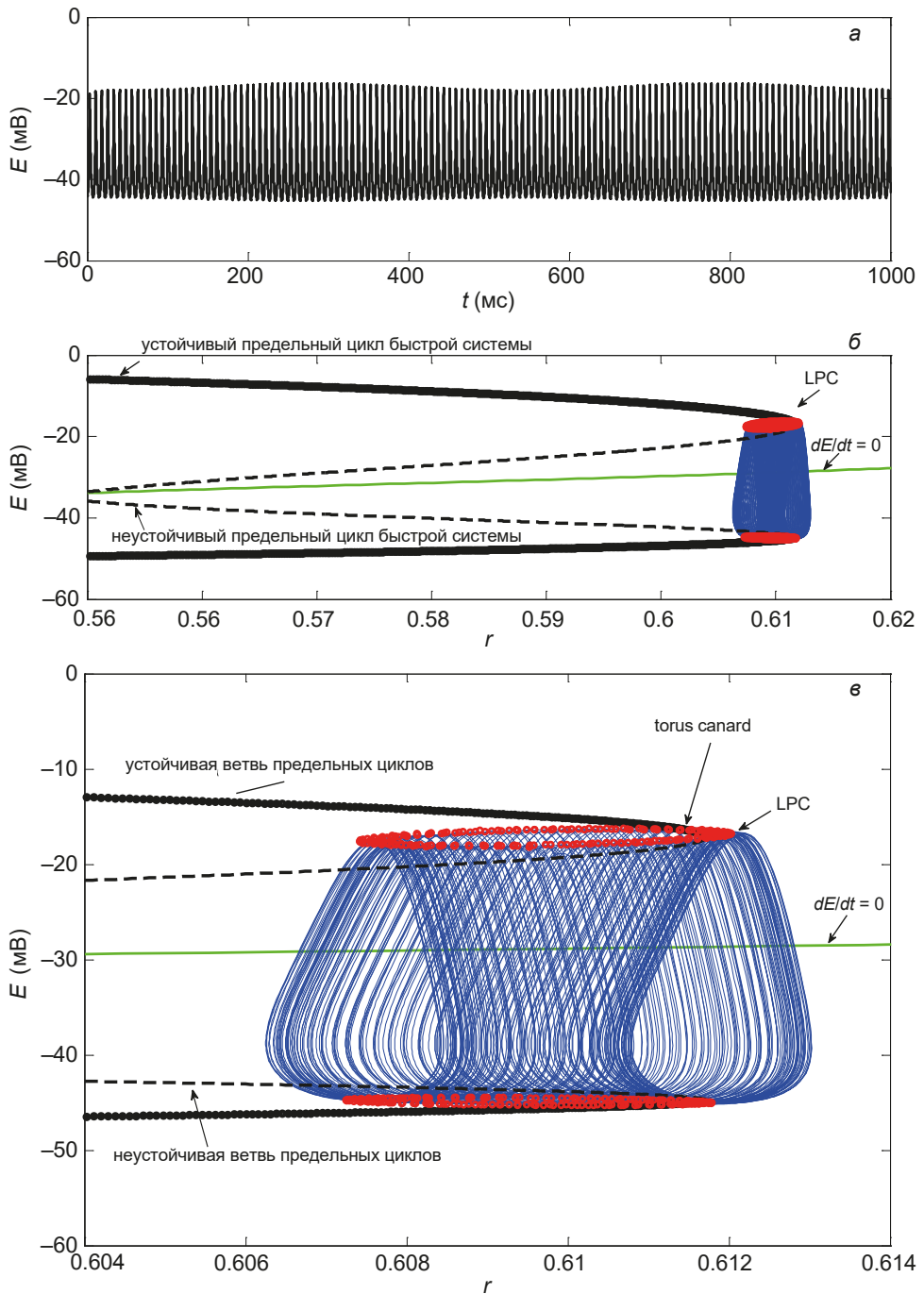


Рис. 7.26. Колебания типа тора и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значениях  $g_K = 0$  и  $I = 22.827 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

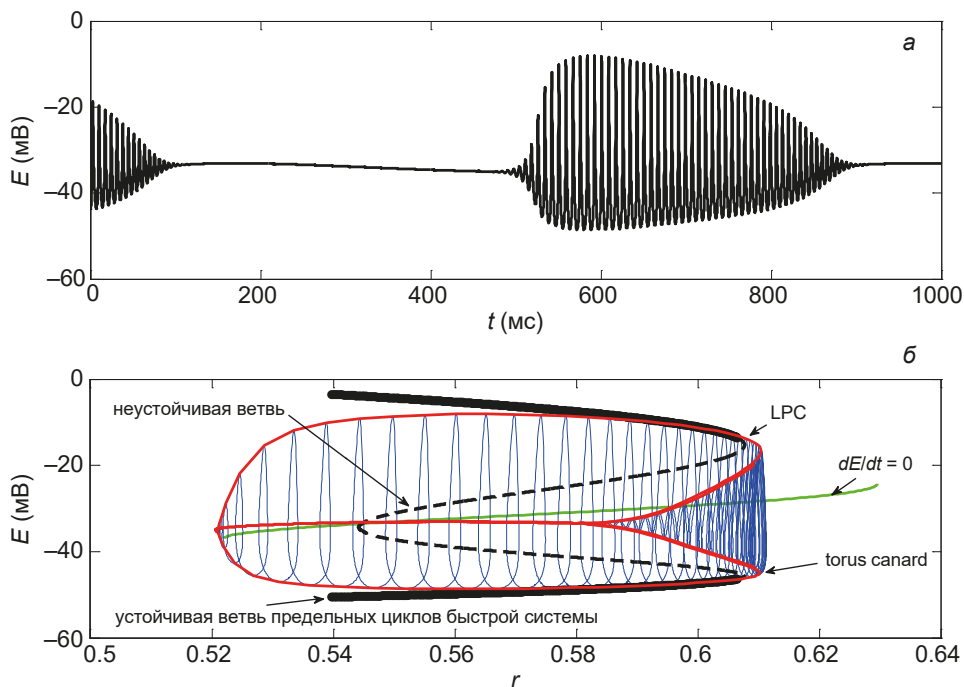


Рис. 7.27. Колебания типа эллиптического burster и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значении  $g_K = 0$  и  $I = 23.12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

В случае *torus canards with heads* траектория полной системы оставляет отталкивающую ветвь периодических орбит и приближается к притягивающей ветви стационарных состояний, затем траектория оставляет ветвь устойчивых стационарных состояний и после некоторой задержки возвращается к ветви устойчивых периодических орбит через бифуркацию Хопфа (рис. 7.27, б). При этом время, в течение которого траектория уточного решения находится вблизи ветви неустойчивых периодических орбит, значительно больше, чем в случае *headless torus canards* (рис. 7.27, б).

#### 7.14. Определение связи между изменением параметров модели мембраны ноцицептивного нейрона и подавлением пачечной активности при возникновении антиноцицептивного ответа в условиях блокирования калиевого тока

На рис. 7.28 представлены двухпараметрические бифуркационные диаграммы на плоскости параметров  $(I, g_{\text{NaS}})$  до и после модификации активационной структуры натриевых каналов  $\text{Na}_V1.8$  в условиях блокирования калиевого тока.

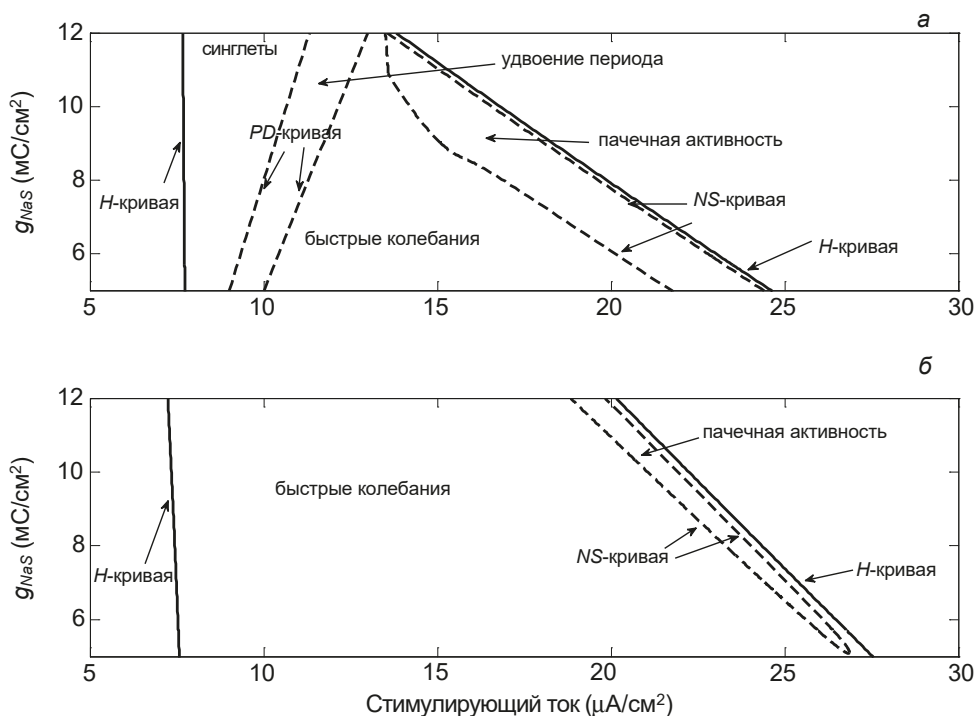


Рис. 7.28. Бифуркационные кривые на плоскости  $(I, g_{NaS})$  до (а) и после (б) модификации натриевых каналов  $Na_v1.8$  в условиях блокирования калиевого тока

Область ритмических колебаний ограничена кривыми бифуркаций Андронова — Хопфа (обозначенными на рис. 7.28 как «H-кривые»). До модификации эта область лежит в пределах значений проводимости медленных натриевых каналов  $g_{NaS}$  от 5 до  $12 \text{ мС}/\text{см}^2$  и значений стимулирующего тока от 7,7 до  $24,8 \text{ мкА}/\text{см}^2$  (рис. 7.28, а), а после модификации — в пределах от значений 7,5 до  $27,5 \text{ мкА}/\text{см}^2$  (рис. 7.28, б). За пределами построенной области стационарное состояние системы устойчиво, что соответствует гиперполяризованному состоянию мембранного потенциала (слева от построенной границы) и деполяризованному состоянию (справа от границы).

Две области пачечной активности ограничены кривыми бифуркаций тора и кривыми бифуркаций удвоения периода (обозначенными на рис. 7.28 как «NS-кривые» и «PD-кривые» соответственно). Форма пачечных разрядов в двух областях различна. Пачечная активность в форме дуплетов, триплетов и мультиплетов с подпороговыми колебаниями в интервалах между пачками наблюдается при значениях параметров  $g_{NaS}$  и  $I$ , лежащих между двумя кривыми бифуркации удвоения периода. В диапазоне значений параметров между кривой бифуркации Андронова — Хопфа и бифуркацией удвоения периода ритмическая активность существует в виде синглетных колебаний, при ко-

торых один импульс большой амплитуды чередуется с двумя подпороговыми колебаниями малой амплитуды (см. рис. 7.19, а).

Бифуркация удвоения периода приводит к появлению пачечной активности в виде дуплетов, в которых происходит чередование двух импульсов большой амплитуды с одним подпороговым колебанием.

Пачечные разряды с большим числом импульсов в пачке и отсутствием подпороговых колебаний в интервалах между пачками наблюдаются в диапазоне значений параметров  $g_{NaS}$  и  $I$ , лежащих между кривыми бифуркации тора. Между кривыми бифуркации удвоения периода и бифуркации тора в системе существуют только быстрые колебания.

При увеличении натриевой проводимости медленных натриевых каналов область синглетных колебаний расширяется незначительно, еще менее существенно расширяется область, в которой существует пачечная активность в форме дуплетов, триплетов и мультиплетов с подпороговыми колебаниями в интервалах между пачками. Области быстрых колебаний и пачечных колебаний с большим числом импульсов в пачке при увеличении параметра  $g_{NaS}$  значительно сужаются, и при  $g_{NaS} > 13$  мС/см<sup>2</sup> остаются только колебания, в которых присутствуют подпороговые осцилляции в интервалах между пачками.

После модификации активационной воротной структуры медленных натриевых каналов область пачечных колебаний с большим числом импульсов в пачке и отсутствием подпороговых колебаний в интервалах между пачками значительно уменьшается, так что при любом значении проводимости медленных натриевых каналов пачечные разряды наблюдаются в меньшем диапазоне значений стимула. Пачечные разряды с подпороговыми осцилляциями в интервалах между пачками, так же как и синглетные колебания, исчезают, а диапазон значений стимула, в котором существуют быстрые ритмические колебания, значительно увеличивается.

Таким образом, показано, что в условиях блокирования калиевого тока после модификации коеновой кислотой медленных натриевых каналов  $Na_v1.8$  пачечная активность первого типа подавляется при всех значениях проводимости этих каналов. Пачечная активность второго типа сохраняется, но диапазон значений стимула, при которых она возможна, значительно уменьшается.