

14

Бифуркационный анализ регуляции активности ноцицептивных нейронов

© О.Е. Дик

Научно-исследовательский институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
199034 Санкт-Петербург, Россия
e-mail: dickviola@gmail.com

(Поступило в Редакцию 3 апреля 2017 г.)

На модели мембраны ноцицептивного нейрона дорсальных ганглиев крысы рассмотрена задача анализа регуляции ноцицептивных сигналов под действием 5-гидрокси- γ -пирон-2-карбоновой кислоты, являющейся лекарственной субстанцией анальгетика аноцептина. Использован метод бифуркационного анализа, позволяющий установить соотношения между значениями параметров модели и типом решения задачи до и после изменения параметров, связанных с анальгетической модуляцией.

DOI: 10.21883/JTF.2017.11.45140.2277

Введение

Болевая чувствительность активируется периферическими ноцицепторами, передающими сигналы к ноцицептивным нейронам дорсальных ганглиев [1]. Нормально низкий уровень электрической активности в нейронах дорсальных ганглиев, отмечаемый, как правило, в 75% нейронов в виде медленных нерегулярных одиночных разрядов, многократно усиливается, когда эти разряды трансформируются в пачечную активность с высокой частотой импульсов внутри пачки [2]. Это резко усиливает вероятность возникновения эктопического пачечного разряда, связанного с передачей болевого сигнала [3]. Пачечная активность (при которой пачки импульсов рассматриваются как единица нейрональной информации) значительно повышает надежность передачи сигнала между нейронами [4]. Поэтому неудивительно, что пачечные разряды могут играть важную роль в инициации восприятия болевого повреждающего воздействия.

Считается, что для нейронов дорсальных ганглиев характерен потенциалозависимый механизм возникновения пачечной активности [3,5]. 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. Известно, что в нейронах дорсальных ганглиев большого диаметра взрослого млекопитающего быстрые Na^+ -токи генерируются прохождением ионов Na^+ через $\text{Na}_V1.1$, $\text{Na}_V1.3$, $\text{Na}_V1.7$ тетродотоксин-чувствительные каналы [6,7]. Кроме этого, эти каналы могут генерировать задержанный Na^+ -ток с постоянными времени воротных процессов порядка 5–10 ms [8,9]. Задержанные натриевые токи также поддерживаются прохождением ионов Na^+ через тетродотоксин-устойчивые $\text{Na}_V1.8$ -каналы [10] и $\text{Na}_V1.5$ -каналы [11]. Перерезка аксонов значительно усиливает электрогенез в нейронах дорсальных ганглиев [12]. Однако множество медиаторов, присутствующих в поврежденных нервах, способно различным образом изменять

кинетику входящих токов, и неизвестно, отражается ли повреждение в сдвиге относительных популяций типов специфических натриевых каналов или только в изменении кинетики отдельных каналов [13].

Ключевая роль в генерации болевой чувствительности отводится медленным натриевым каналам $\text{Na}_V1.8$ [14], поскольку повышение синтеза этих каналов связано с гипервозбудимостью ноцицептивных нейронов и возникновением нейропатической боли [15]. Модуляция активности этих каналов медиаторами воспаления может приводить к патологическому состоянию, связанному с повышением болевой чувствительности [16]. В работах [17] показано, что такое состояние может быть устранено действием химических реагентов, оказывающих влияние на $\text{Na}_V1.8$ -каналы.

Цель работы — получение ответа на вопрос о том, какие именно параметры натриевых каналов $\text{Na}_V1.8$ ответственны за выключение эктопических пачечных разрядов и, следовательно, оказывают наибольшее влияние на передачу болевого сигнала. Для этого в настоящей работе используется модельный подход для установления связей между значениями параметров, описывающих импульсную активность в ноцицептивных нейронах, и типом решения задачи до и после изменения параметров, связанных с анальгетической модуляцией.

Модель

Модель мембраны ноцицептивного нейрона может быть описана системой уравнений [18]

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

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

где E — величина мембранного потенциала, I — величина стимулирующего тока, I_K — задержанный калиевый

ток, I_L — ток утечки, I_{Naf} — быстро активирующийся и инактивирующийся тетродотоксин-чувствительный натриевый ток, I_{Nai} — промежуточный, быстро активирующийся и медленнее инактивирующийся натриевый ток, I_{Nas} — еще медленнее инактивирующийся тетродотоксин-устойчивый натриевый ток, генерируемые $Na_V1.1$ -, $Na_V1.7$ - и $Na_V1.8$ -каналами соответственно

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

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

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

$$I_L(E) = g_L (E - E_L), \quad I_{Nas}(s, r, E) = g_{Nas} s^3 r (E - E_{Na}),$$

где переменные m, h, n, b, s, r описывают воротные характеристики процессов активации и инактивации ионных каналов, константы $c_m = 1 \mu F/cm^2$; $g_{Nai} = 27 mS/cm^2$, $g_K = 1.5 mS/cm^2$, $g_L = 1.4 mS/cm^2$, $g_{Nas} = 5 mS/cm^2$ определяют емкость мембраны, максимальные проводимости каналов, $E_{Na} = 62 mV$, $E_K = -94 mV$, $E_L = -77 mV$ — равновесные потенциалы для Na^{+} -, K^{+} -ионов и ионов утечки. Потенциал-зависимые стационарные и динамические характеристики воротных процессов всех каналов, кроме каналов $Na_V1.8$, определяются функциями

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

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

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

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

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

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

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

$$\tau_{m_i} = 0, \quad \tau_b = 0.22 \exp(-0.07E),$$

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

Функции $s_{\infty}(E)$, $r_{\infty}(E)$, $\tau_s(E)$ и $\tau_r(E)$ для активации и инактивации медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов $Na_V1.8$ были определены ранее по экспериментально зарегистрированным медленным натриевым токам [19]:

$$\tau_s(E) = 1 / (\exp(a_1 E + b_1) + \exp(a_2 E + b_2)),$$

$$s_{\infty}(E) = \exp(a_1 E + b_1) / (\exp(a_1 E + b_1) + \exp(a_2 E + b_2)),$$

$$\tau_r(E) = 1 / (\exp(a_3 E + b_3) + \exp(a_4 E + b_4)),$$

$$r_{\infty}(E) = \exp(a_3 E + b_3) / (\exp(a_3 E + b_3) + \exp(a_4 E + b_4)),$$

где

$$a_1 = 0.043 \pm 0.002, \quad b_1 = -2.22 \pm 0.11,$$

$$a_2 = -0.048 \pm 0.003, \quad b_2 = -4.33 \pm 0.23,$$

$$a_3 = -0.032 \pm 0.002, \quad b_3 = -6.41 \pm 0.41,$$

$$a_4 = 0.056 \pm 0.005, \quad b_4 = -5.62 \pm 0.31.$$

На основании полученных зависимостей величина эффективного заряда Z_{eff} , связанного с конформационным изменением активационной воротной системы при переносе иона через мембрану (в единицах заряда электрона), может быть определена как $Z_{\text{eff}} = (3kT/e)(a_1 - a_2)$, где \bar{e} — абсолютная величина заряда электрона, k — постоянная Больцмана, T — абсолютная температура, коэффициент 3 учитывает трехбарьерность модели (s^3) с одним открытым и тремя закрытыми состояниями. Рассчитанная величина эффективного заряда составляет $Z_{\text{eff}} = 6.9 \pm 0.3$ [19]. Изменения в зависимостях активационной воротной структуры после воздействия на мембрану нейрона 5-гидрокси- γ -пирон-2-карбоновой (коленовой) кислоты, являющейся лекарственной субстанцией анальгетика аноцептина [20] в концентрации 100 pmol/l, соответствуют уменьшению эффективного заряда до величины $Z_{\text{eff}} = 4.7 \pm 0.2$ и изменению характеристик активационной воротной системы до значений

$$a_1 = 0.047 \pm 0.003, \quad b_1 = -2.71 \pm 0.16,$$

$$a_2 = -0.015 \pm 0.002, \quad b_2 = -4.05 \pm 0.27$$
 [19].

Разделение пространства параметров модели на области качественно различных решений

Для установления связей между значениями параметров модели, описывающей импульсную активность, и типом решения исследуемой модели до и после ее анальгетической модуляции необходимо найти границу, разделяющую множество значений параметров на области качественно различных типов устойчивых решений, при которых наблюдается периодическая импульсация и при которых колебания отсутствуют или являются затухающими. Для построения этой границы применялись метод бифуркационного анализа [21] и пакет программ MATCONT [22]. Численные решения системы (1) внутри полученной области устойчивых периодических решений находились методом Рунге–Кутты четвертого порядка, модифицированным алгоритмом Гира с выбором переменного шага интегрирования.

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, для нахождения границы области пачечной активности было применено разложение исходной системы на медленную и быструю. В рамках такого подхода возникновение быстрой компоненты пачечного разряда рассматривается как результат бифуркации быстрой подсистемы при изменении значений медленных переменных, которые выполняют роль бифуркационных параметров [23]. В связи с тем, что калиевый и

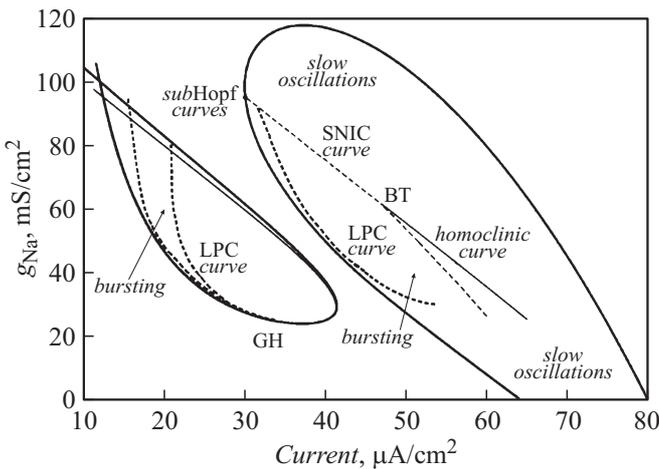


Рис. 1. Двухпараметрические бифуркационные диаграммы полной системы в плоскости (g_{Na}, I) .

медленный натриевый ток имеют постоянные времена $(\tau_n$ и $\tau_r)$, значительно превышающие эти величины для других токов, в качестве быстрой подсистемы будем рассматривать систему

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

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

в которой n и r являются медленно меняющимися бифуркационными параметрами.

Медленную систему запишем в виде

$$I - I_{Na_f}(m, h, E) - I_{Na_l}(b, E) - I_K(n, E) - I_L(E) - I_{Na_s}(s, r, E) = 0,$$

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

Начало активной фазы пачечного разряда соответствует потере устойчивости стационарного состояния быстрой подсистемы, а окончание активной фазы соответствует потере устойчивости предельного цикла быстрой подсистемы [24].

Результаты

На рис. 1 на плоскости (I, g_{Na}) представлены двухпараметрические бифуркационные диаграммы полной системы до модификации натриевых $Na_v1.8$ -каналов. Сплошные жирные линии являются кривыми бифуркации Андронова–Хопфа и определяют границы, разделяющие плоскость параметров (I, g_{Na}) на области устойчивых и неустойчивых стационарных состояний полной системы, и ограничивают области повторных ответов.

Большая часть границы левой области представлена кривой субкритической бифуркации Хопфа, в точках которой происходит жесткое возбуждение и стационарное состояние теряет устойчивость, что приводит к возникновению предельного цикла большой амплитуды. Левая граница правой области также соответствует субкритической бифуркации Хопфа, а правая граница соответствует суперкритической бифуркации Хопфа, в точках которой наблюдается мягкое возбуждение, стационарное состояние плавно теряет устойчивость, и возникает устойчивый предельный цикл малой амплитуды.

Область пачечной активности внутри левой области стационарных состояний полной системы ограничена кривой бифуркации Андронова–Хопфа быстрой подсистемы (сплошная линия внутри кривой бифуркации Андронова–Хопфа полной системы) и кривыми седло-узловых бифуркаций предельного цикла (LPC), отмеченными на рис. 1 штрихпунктирными линиями и начинающимися в точке обобщенной бифуркации Хопфа (GH). Область пачечной активности внутри правой области стационарных состояний полной системы ограничена кривой седло-узловой бифуркации предельного цикла (LPC), отмеченной толстой штрихпунктирной линией, и кривой бифуркации седло-узел на инвариантном круге (SNIC кривой, обозначенной тонкой штрихпунктирной линией).

Отметим, что при значениях параметров модели, соответствующих контрольным условиям ($Z_{eff} = 6.9 \pm 0.3$), существуют две области ритмической активности, и разряды наблюдаются при значениях тока $10 < I < 80$ ($\mu A/cm^2$). Наличие двух областей ритмической активности объясняется наличием четырех вместо двух точек бифуркации Андронова–Хопфа для каждого значения параметра g_{Na} .

Примеры колебаний полной системы до модификации натриевых каналов $Na_v1.8$ даны на рис. 2. При значениях параметров $g_{Na} = 39.71$ mS/cm^2 и $I = 23.9$ $\mu A/cm^2$ наблюдается пачечная активность в форме дуплетов с малой амплитудой подпороговых колебаний между пачками (рис. 2, a). При значениях $g_{Na} = 39.71$ mS/cm^2 и $I = 24.5$ $\mu A/cm^2$ пачечная активность становится нерегулярной в результате изменения интервала между спайками (рис. 2, b). При $g_{Na} = 73$ mS/cm^2 и $I = 41$ $\mu A/cm^2$ во время пачечной активности амплитуда спайков в пачке постепенно уменьшается, а частота растет (рис. 2, c). Особенностью этих колебаний является большая амплитуда в интервалах между пачками. При $g_{Na} = 60$ mS/cm^2 и $I = 50.47$ $\mu A/cm^2$ пачечная активность исчезает, и остаются только медленные колебания (рис. 2, d). Таким образом, две построенные области характеризуются различной динамикой колебаний, при этом внутри каждой области существует только один тип пачечной активности (дуплеты в левой области и пачечные разряды с большим количеством разрядов внутри пачки в правой области).

Рассмотрим один из возможных механизмов возникновения пачечной активности в форме дуплетов в модели

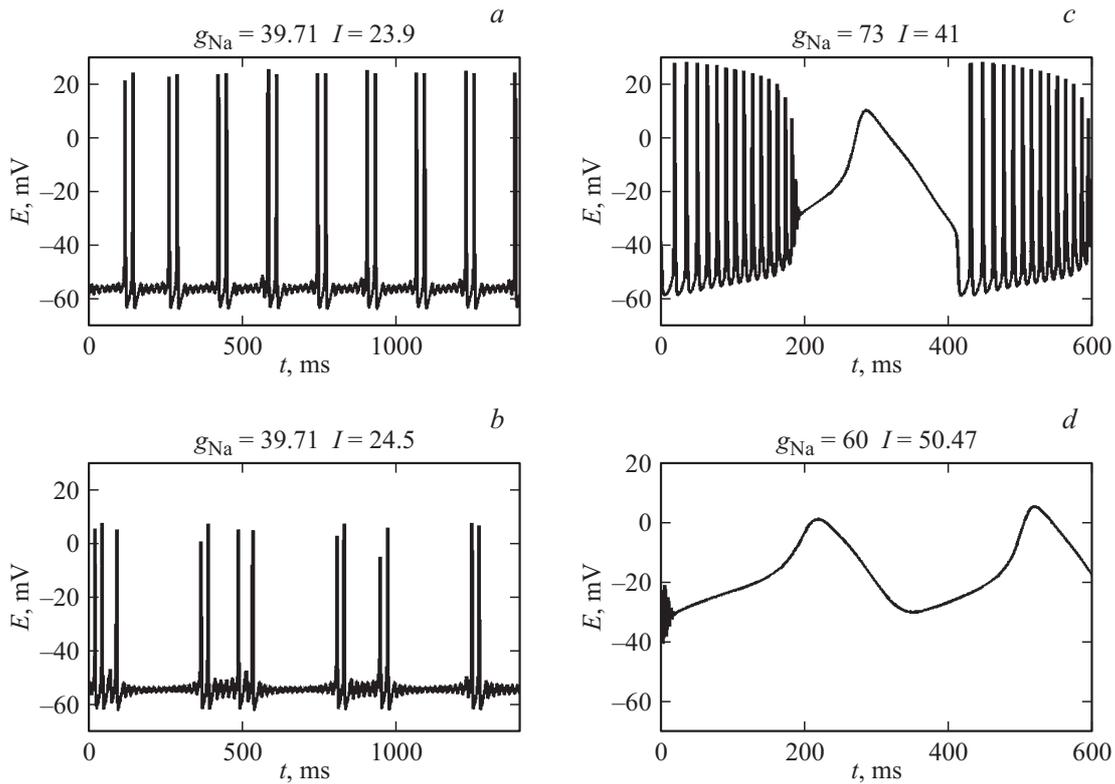


Рис. 2. Колебания полной системы для g_{Na} и I , соответствующих левой (a, b) и правой (c, d) областям на рис. 1.

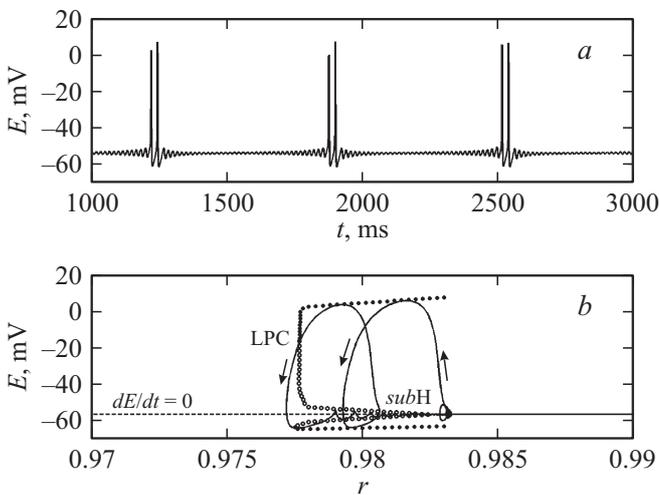


Рис. 3. Пример пачки типа Хопф/складка для значений параметров $g_{Na} = 39.71 \text{ mS/cm}^2$, $I = 22.4 \text{ }\mu\text{A/cm}^2$. Траектория полной системы (сплошная кривая) изображена в проекции на плоскость (r, E) вместе с бифуркационной диаграммой быстрой системы.

нейрона дорсального ганглия. На однопараметрической бифуркационной диаграмме, построенной при значениях параметров $g_{Na} = 39.71 \text{ mS/cm}^2$, $I = 22.4 \text{ }\mu\text{A/cm}^2$ и представленной на рис. 3, величина r является бифуркационным параметром. Бифуркационная диаграмма включает в себя ветви стационарных состояний и

периодических орбит. Сплошные и штрихпунктирные кривые определяют устойчивые и неустойчивые стационарные состояния. Неустойчивые периодические орбиты обозначены незаштрихованными кружками, устойчивые орбиты — заштрихованными, отражающими максимальные и минимальные значения потенциала E орбиты. В интервале между пачками траектория полной системы (сплошная кривая) движется в сторону уменьшения параметра r вдоль ветви стационарных состояний быстрой подсистемы. Активная фаза пачечной активности начинается, когда траектория проходит через точку (subH) субкритической бифуркации Андронова–Хопфа быстрой подсистемы. В этой точке стационарное состояние полной системы теряет устойчивость, и система скачком переходит в режим колебаний с нарастающей амплитудой до тех пор, пока траектория системы не достигнет ветви устойчивых периодических колебаний большой амплитуды. Затем траектория движется влево, пока не достигнет седло-узловой бифуркации предельного цикла (обозначенной как LPC-точка — fold limit cycle bifurcation). Наконец, траектория полной системы возвращается к E -нульклине ($dE/dt = 0$) и затухающим колебаниям. Это так называемый тип пачки Хопф/складка (subHopf/fold cycle burster) по топологической классификации моделей пачечной активности Ижикевича [25], так как активная фаза пачечной активности начинается в точке субкритической бифуркации Андронова–Хопфа и заканчивается в седло-узловой бифуркации предельного

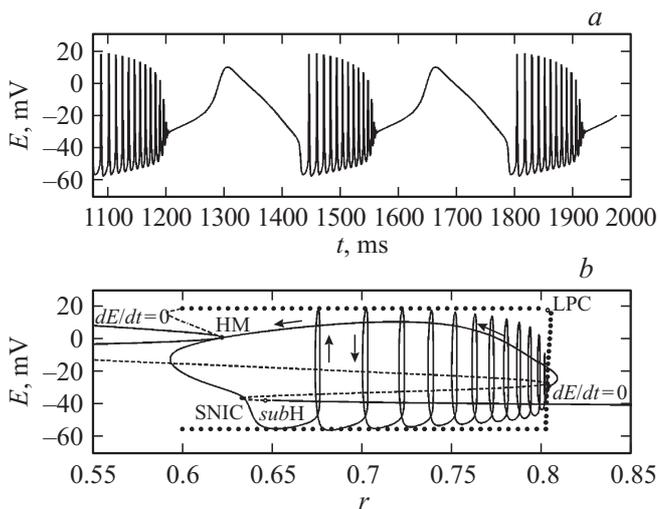


Рис. 4. Пример пачки типа круг/складка через гомоклиническую петлю гистерезиса для параметров $g_{Na} = 63.59 \text{ mS/cm}^2$, $I = 44.3 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$.

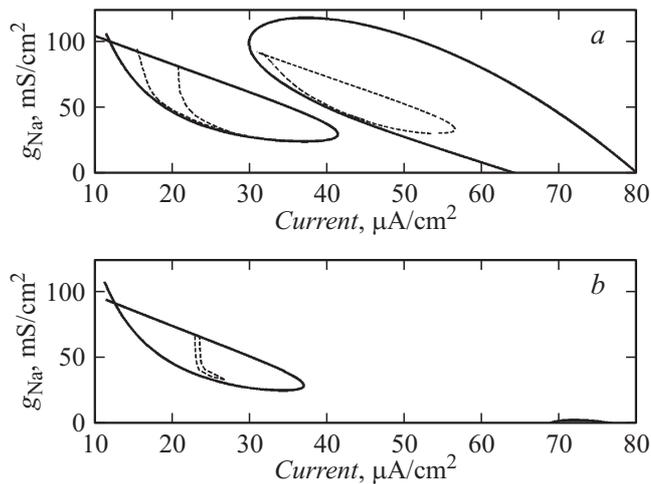


Рис. 5. Сравнение областей пачечной активности до (a) и после (b) модификации натриевых $\text{Na}_V1.8$ -каналов. Области ограничены штриховыми линиями.

цикла быстрой подсистемы. Именно такой тип пачечной активности развивается в поврежденных сенсорных нейронах после травмы и инициируется, вероятно, подпороговыми колебаниями мембранного потенциала вокруг деполяризованного состояния [26].

Другой возможный механизм возникновения пачечной активности в модели нейрона дорсальных ганглиев показан на рис. 4 для значений параметров $g_{Na} = 63.59 \text{ mS/cm}^2$, $I = 44.3 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$. Активная фаза пачечной активности в этом случае начинается, когда траектория полной системы (сплошная линия) проходит через точку бифуркации седло-узел на инвариантном круге (saddle-node bifurcation on invariant circle) быстрой подсистемы (точка, обозначенная SNIC, которая находится вблизи точки субкритической бифуркации Андронова–Хопфа (точка subH)). Такая бифуркация

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 седло-узловой бифуркации предельного цикла (LPC-точки). После этого траектория полной системы касается E -нульклина ($dE/dt = 0$) в точке гомоклинической бифуркации седла (HM), что приводит к рождению другого предельного цикла с очень большим периодом. Затем траектория полной системы снова достигает точки бифуркации седло-узел на инвариантном круге (SNIC), и пачечная активность возобновляется. Таким образом, это вариант пачки типа круг/складка через гомоклиническую петлю гистерезиса circle/fold cycle via homoclinic/circle hysteresis loop (cycle-cycle burster) по классификации Ижикевича [25].

Сравнение областей пачечной активности на плоскости (g_{Na} , I) до и после модификации натриевых $\text{Na}_V1.8$ каналов дано на рис. 5. До модификации этих каналов существуют две области пачечной активности (рис. 5, a). Левая область (ограниченная штриховыми линиями) занимает приблизительно 1/4 часть левой области ритмической активности. Правая область пачечной активности составляет примерно 1/5 часть правой области ритмической активности. Следовательно, пачечная активность наблюдается при значениях стимулирующего тока от $I = 16 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$ до $I = 27 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$ и от $I = 33 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$ до $I = 57 \text{ } \mu\text{A/cm}^2$.

После модификации параметров активационной воротной системы медленных тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов $\text{Na}_V1.8$, вызванной действием 5-гидрокси- γ -пирон-2-карбоновой (коеновой) кислоты, приводящей к уменьшению величины эффективного заряда до значения $Z_{\text{eff}} = 4.7 \pm 0.2$, в физиологически значимых пределах параметров g_{Na} и I остается только одна область ритмической активности на плоскости параметров (I , g_{Na}), так как для второй области значения g_{Na} становятся отрицательными (рис. 5, b). Таким образом, правая область для модифицированной системы практически исчезает. Соответственно уменьшается диапазон значений стимула, в котором возможны повторные ответы. Другими словами, после модификации $\text{Na}_V1.8$ -каналов коеновой кислотой импульсная активность подавляется при больших значениях стимулирующего тока.

Выводы

Бифуркационный анализ модели мембраны нейрона дорсального ганглия позволил выявить возможность анальгетического подавления эктопических пачечных разрядов в ноцицептивных нейронах и получить ответ на вопрос о том, какие изменения в параметрах медленных натриевых каналов $\text{Na}_V1.8$ оказывают наибольшее влияние на передачу ноцицептивных сигналов.

Список литературы

- [1] *Boucher T.J., McMahon S.B.* // *Curr Opin Pharmacol.* 2001. P. 66–72.
- [2] *Michaelis M., Liu X.-G., Janig W.* // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. P. 2742–2748.
- [3] *Amir R., Michaelis M., Devor M.* // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22. P. 1187–1198.
- [4] *Izhikevich E.M., Desai N.S., Walcott E.C., Hoppensteadt F.C.* // *Trends in Neuroscience.* 2003. Vol. 26. P. 161–167.
- [5] *Devor M.* // *Exp. Brain. Res.* 2009. Vol. 196. P. 115–128.
- [6] *Cummins T.R., Dib-Hajj S.D., Waxman S.G.* // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24. P. 8232–8236.
- [7] *Herzog R.I., Cummins T.R., Ghassemi F. et al.* // *J. Physiol.* 2003. Vol. 551. P. 741–750.
- [8] *Lossin C., Rhodes T.H., Desai R.R. et al.* // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. P. 11289–11295.
- [9] *Mantegazza M., Yu F.H., Powell A.J., Clare J.J. et al.* // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. P. 3341–3349.
- [10] *Renganathan M., Cummins T.R., Hormuzdiar W.N. et al.* // *J. Neurophysiol.* 2000. Vol. 84. P. 710–718.
- [11] *Kerr N.C., Gao Z., Holmes F.E. et al.* // *Mol. Cell. Neurosci.* 2007. Vol. 35. P. 283–291.
- [12] *Liu C.N., Michaelis M., Amir R. et al.* // *J. Neurophysiol.* 2000. Vol. 84. P. 205–215.
- [13] *Bevan S., Storey N.* // *Novartis. Found. Symp.* 2002. Vol. 241. P. 144–153.
- [14] *Wu N., Enomoto A., Tanaka S. et al.* // *J. Neurophysiol.* 2005. Vol. 93. P. 2710–2722.
- [15] *Lai J., Porreca F., Hunter J.C. et al.* // *Ann. Rev. Pharmacol Toxicol.* 2004. Vol. 44. P. 371–397.
- [16] *Waxman S.G., Cummins T.R., Dib-Hajj S.D. et al.* // *J. Rehabil Res. Dev.* 2000. Vol. 37. P. 517–528.
- [17] *Ogata N., Ohishi Y.* // *Jpn. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 88. P. 365–377.
- [18] *Kovalsky Y., Amir R., Devor M.* // *J. Neurophysiol.* 2009. Vol. 102. P. 1430–1442.
- [19] *Дик О.Е., Шельх Т.Н., Плахова В.Б., Ноздрачев А.Д. и др.* // *ЖТФ.* 2015. Т. 85. С. 131–134.
- [20] *Plakhova V.B., Rogachevsky I.V., Lopatine E.V. et al.* // *Act. Nerv. Super Rediviva.* 2014. Vol. 56. P. 55–64.
- [21] *Kuznetsov Y.A.* *Elements of Applied Bifurcation Theory.* NY: Springer-Verlag, 1995.
- [22] *Dhooge A., Govaerts W., Kuznetsov Y.A. et al.* *MatCont and CL_Matcont Continuation toolboxes in MATLAB,* Netherlands: Utrecht Univ, 2006.
- [23] *Guckenheimer J., Harris-Warrick R.M., Peck J. et al.* // *J. Comp. Neurosci.* 1997. Vol. 4. P. 257–277.
- [24] *Guckenheimer J., Holmes D.* *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields,* NY: Springer-Verlag, 1983.
- [25] *Izhikevich E.M.* // *J. Bifur. and Chaos.* 2000. Vol. 10. P. 1171–1266.
- [26] *Kovalsky Y., Amir R., Devor M.* // *Exp. Neurol.* 2008. Vol. 210. P. 194–206.