

Нелинейная динамика паттернов импульсной активности ноцицептивных нейронов при коррекции повреждающего болевого воздействия

© О.Е. Дик

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

(Поступило в Редакцию 23 мая 2018 г.)

С помощью метода бифуркационного анализа модели ноцицептивного нейрона рассмотрена задача изменения структуры паттернов импульсной активности при возникновении антиноцицептивного ответа на повреждающее болевое воздействие в дорсальных ганглиях крысы. Обнаружено, что в модели может возникать эктопическая пачечная активность. Доказано, что подавление пачечной активности может быть связано исключительно с модификацией активационной воротной структуры медленных натриевых $Na_V1.8$ каналов под действием анальгезирующего вещества, коеновой кислоты, являющейся лекарственной субстанцией нового неопиоидного анальгетика „аноцептина“.

DOI: 10.21883/JTF.2019.03.47187.200-18

Введение

Считается, что патофизиологической основой невропатической боли является гипервозбудимость ноцицептивных нейронов вследствие изменений в структурах, связанных с проведением и обработкой ноцицептивных сигналов [1–5]. При этом пароксизмальная боль, возникающая, например, при невралгии тройничного нерва, обусловлена эктопическими пачечными разрядами, генерируемыми поврежденными нервными волокнами [6]. Нормально низкий уровень электрической активности в нейронах дорсальных ганглиев, отмечаемый, как правило, в 75% нейронов в виде медленных разрядов, многократно усиливается, когда эти разряды трансформируются в эктопические пачечные разряды при восприятии болевого повреждающего воздействия [7]. 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) [8]. Среди множества натриевых токов выделяют быстрый натриевый ток, быстро активирующийся и инактивирующийся тетродотоксин-чувствительный (I_{Na_f}); промежуточный натриевый ток, быстро активирующийся и медленнее инактивирующийся (I_{Na_t}); и медленный натриевый ток (еще медленнее инактивирующийся) (I_{Na_s}), генерируемые $Na_V1.1$, $Na_V1.7$ и $Na_V1.8$ каналами соответственно [9]. Пачечная активность ноцицептивного нейрона может определяться динамикой двух токов, отличающихся наиболее медленной кинетикой (I_K и I_{Na_s}). При этом ключевая роль в генерации болевой чувствительности отводится медленным натриевым каналам $Na_V1.8$ [10], поскольку повышение синтеза этих каналов связано с повышением болевой чувствительности [11] и возникновением невропатической боли [12]. В ряде работ

установлено, что повреждение аксона нейронов спинальных ганглиев может приводить к снижению экспрессии мРНК калиевых каналов [13] и соответственно к снижению доли калиевых токов различной кинетики более чем на 60% [14], а блокаторы калиевых каналов (тетраэтиламоний и 4-аминопиридин) могут не подавлять, а, наоборот, усиливать ритмическую активность сенсорных нейронов [15–17]. Для того чтобы исключить влияние каналов задержанного калиевого тока на возникновение пачечной активности, мы в отличие от нашей предыдущей работы [18], в которой пачечная активность модели нейрона определялась динамикой двух медленных переменных, исключили влияние второй медленной переменной, связанной с кинетикой задержанного калиевого тока, полагая значение проводимости калиевых каналов (g_K) равным нулю, что в эксперименте соответствовало бы блокированию этих каналов.

Цель настоящей работы — во-первых, определить механизмы изменения режимов импульсной активности ноцицептивных нейронов при коррекции повреждающего болевого воздействия и, во-вторых, доказать, что в условиях блокирования калиевого тока подавление пачечной активности может быть связано исключительно с модификацией активационной воротной структуры медленных натриевых $Na_V1.8$ каналов под действием анальгезирующего вещества, коеновой кислоты, являющейся лекарственной субстанцией нового неопиоидного анальгетика „аноцептина“ [19].

1. Модель ноцицептивного нейрона

Модель мембраны ноцицептивного нейрона в условиях восприятия болевого сигнала может быть описана

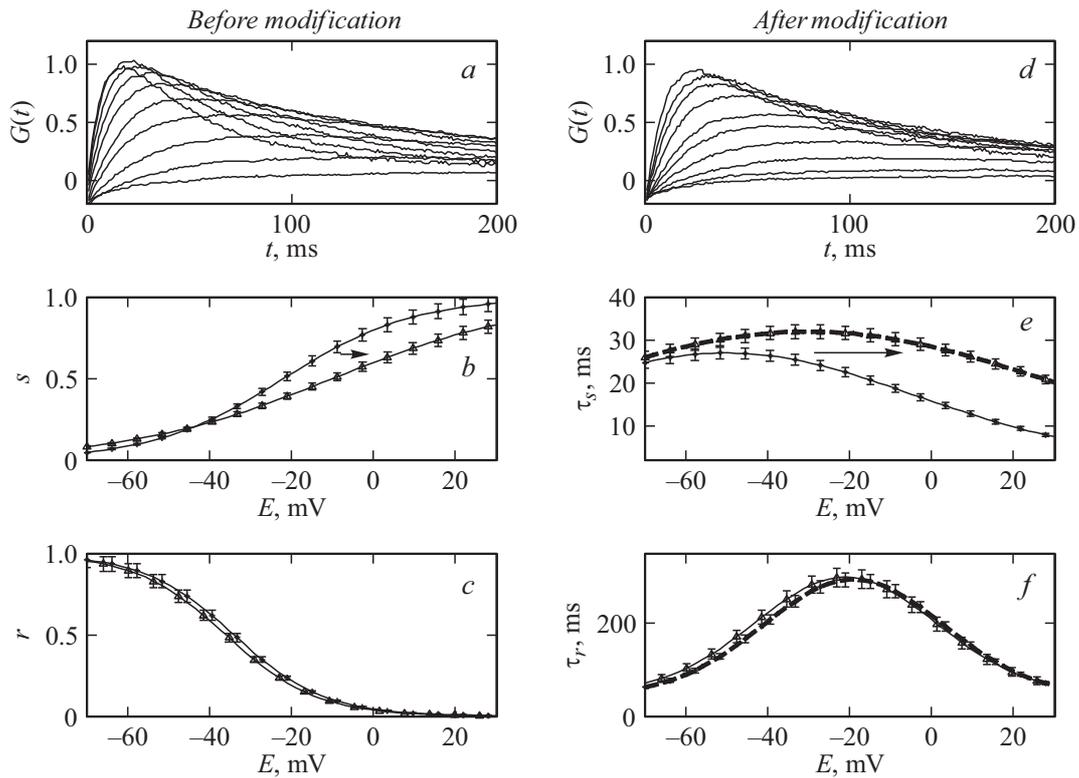


Рис. 1. Экспериментальные зависимости $G(t, E)$ и функции $s_{\infty}(E)$ и $\tau_s(E)$ для активации канала $Na_V1.8$, а также зависимости $r_{\infty}(E)$ и $\tau_r(E)$ для его инактивации. Сплошные (штриховые) кривые соответствуют зависимостям до (после) модификации экспериментальных токов коеновой кислотой.

следующей системой уравнений:

$$\frac{dE}{dt} = (I - I_{Na_f}(m, h, E) - E_{natl}(b, E) - E_L(E) - I_{Na_s}(s, t, E)) / c_m,$$

$$\frac{dx}{dt} = (x_{\infty}(E) - x) / \tau_x(E), \quad x = m, h, b, s, r, \quad (1)$$

где E — величина мембранного потенциала, I — величина стимулирующего тока. Ионные токи определяются выражениями:

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

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

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

где переменные m, h, b, s, r описывают воротные характеристики процессов активации и инактивации ионных каналов, константы $c_m = 1 \mu F/cm^2$; $g_{Na} = 40 mS/cm^2$, $g_{Natl} = 27 mS/cm^2$, $g_L = 1.4 mS/cm^2$, $g_{Na_s} = 5 mS/cm^2$ определяют емкость мембраны, максимальные проводимости каналов быстрого и промежуточного натриевого токов, каналов утечки, а также каналов медленного натриевого тока; $E_{Na} = 62 mV$, $E_L = -77 mV$ — равновесные потенциалы для Na^+ и ионов утечки. Потенциал-зависимые стационарные и динамические характеристики воротных процессов всех каналов, кроме каналов

$Na_V1.8$, детально описаны в работе [8]

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

$$h_{\infty} = 1. / (q. + \exp((56.4 + E)/72)),$$

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

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

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

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

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

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

Функции $s_{\infty}(E)$, $r_{\infty}(E)$, $\tau_s(E)$ и $\tau_r(E)$ для активации и инактивации медленных натриевых каналов $Na_V1.8$ были определены по медленным натриевым токам, зарегистрированным в лаборатории физиологии возбудимых мембран Института физиологии им И.П. Павлова методом локальной фиксации потенциала в условиях плотного контакта в конфигурации целой клетки [20] на культивируемых изолированных 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 [21].

Экспериментальные зависимости $G(E, t) = I_{Nas}(E, t)/(E - E_{Na})$, полученные до и после воздействия на мембрану нейрона 5-гидрокси- γ -пирон-2-карбоновой (коменовой) кислоты, являющейся лекарственной субстанцией разрабатываемого нового неопиоидного анальгетика „аноцептина“ [2], в концентрации 100 нМ/л, представлены на рис. 1, *a, d*.

Для нахождения параметров потенциало-зависимых функций $s_\infty(E)$, $r_\infty(E)$, $\tau_s(E)$, $\tau_r(E)$, обеспечивающих наилучшее соответствие экспериментальным зависимостям $G(E, t)$, был использован многопараметрический метод наименьших квадратов. Минимизация функционала осуществлялась методом градиентного спуска. Сначала этим методом на основании формул

$$G(E, t) = g_{\max} s^3(E, t) r(E, t),$$

$$s(E, t) = s_\infty(E)(1 - \exp(-t/\tau_s(E))),$$

$$r(E, t) = r_\infty(E) + (1 - r_\infty(E)) \exp(-t/\tau_r(E)),$$

были найдены потенциало-зависимые функции $s_\infty(E)$, $r_\infty(E)$, $\tau_s(E)$, $\tau_r(E)$, характеризующие динамику процессов активации и инактивации медленного натриевого канала $Na_V1.8$ до и после модификации экспериментальных токов коменовой кислотой (рис. 1, *b, c, e, f*), далее определялись значения параметров, входящих в эти функции и обеспечивающих наилучшую аппроксимацию. Потенциалзависимые функции для активационной и инактивационной воротных структур $Na_V1.8$ каналов до рассматриваемой модификации имели вид

$$s_\infty(E) = 1/(1 + \exp(-(E + 22)/16)),$$

$$r_\infty(E) = 1/(1 + \exp((E + 34)/11)),$$

$$\tau_s(E) = 2 + 25 \exp(-((E + 50)/65)^2),$$

$$\tau_r(E) = 50 + 250 \exp(-((E + 21)/31)^2),$$

а после модификации

$$s_\infty(E) = 1/(1 + \exp(-(e + 1-)/25)),$$

$$r_\infty(E) = 1/(1 + \exp((e + 32)/11)),$$

$$\tau_s(E) = 2 + 30 \exp(-((E + 30)/85)^2),$$

$$\tau_r(E) = 45 + 250 \exp(-((E + 19)/31)^2).$$

Отметим, что изменения в инактивационной воротной структуре этих каналов после воздействия коменовой кислоты незначительны (рис. 1, *c, f*), и это вещество в основном влияло на активационную воротную систему медленного канала $Na_V1.8$ (рис. 1, *b, e*). На основании этих экспериментальных фактов в дальнейшем на модели были проанализированы результаты модификации только активационной воротной системы натриевого канала $Na_V1.8$.

2. Разложение системы на медленную и быструю подсистемы

Для установления связей между типом устойчивого решения исследуемой системы (1), описывающей импульсную активность в ноцицептивных нейронах, значениями ее параметров и величиной внешнего стимула до и после анальгетической модификации активационной воротной системы канала $Na_V1.8$, необходимо найти границу, разделяющую множество значений параметров модели на области качественно различных типов решений (стационарных состояний, в которых колебания отсутствуют или являются затухающими, и устойчивых периодических решений, при которых наблюдается периодическая импульсация) [22,23]. Для построения этой границы применялся метод бифуркационного анализа [24] и пакет программ MATCONT [25]. Численные решения системы (1) находились методом Рунге–Кутты четвертого порядка, модифицированным алгоритмом Гира с выбором переменного шага интегрирования. Примеры решений системы в виде периодических и пачечных колебаний с различной длительностью пачек и числом спайков в пределах одной пачки представлены на рис. 2.

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, как правило, применяется разложение исходной системы на две подсистемы: медленную и быструю [26]. 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 [27]. 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 [27].

В связи с тем, что медленный натриевый ток имеет постоянную времени (τ_r), значительно превышающую постоянные времена для других токов (рис. 3), в качестве быстрой подсистемы будем рассматривать систему

$$b \frac{dE}{dt} = (I - I_{Naf}(m, h, E) - I_{Nal}(b, E) - I_L(E) - I_{Nas}(s, r, E))/c_m,$$

$$\frac{dx}{dt} = (x_\infty(E) - x)/\tau_x(E), \quad x = m, h, b, s, \quad (2)$$

в которой переменная инактивации медленного натриевого тока r является медленно меняющимся бифуркационным параметром. В таком случае медленная подсистема может быть записана в виде

$$I - I_{Naf}(m, h, E) - I_{Nal}(b, E) - I_L(E) - I_{Nas}(s, r, E) = 0,$$

$$\frac{dr}{dt} = (r_\infty(E) - r)/\tau_r(E).$$

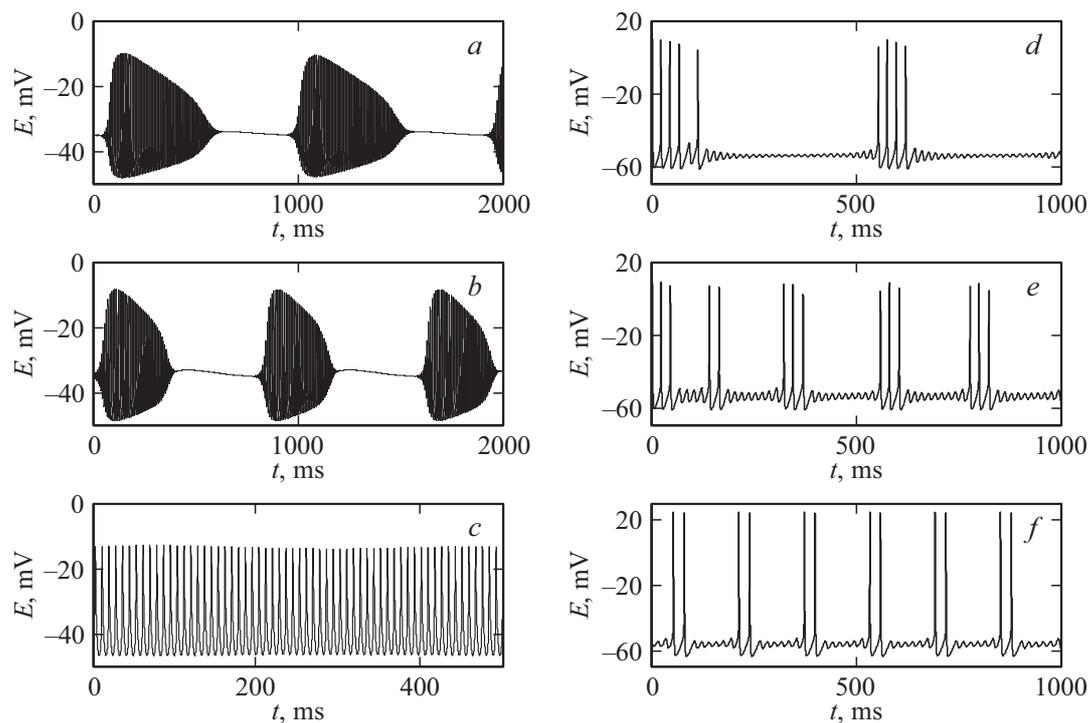


Рис. 2. Колебания модели для различных значений g_{NaS} и I .

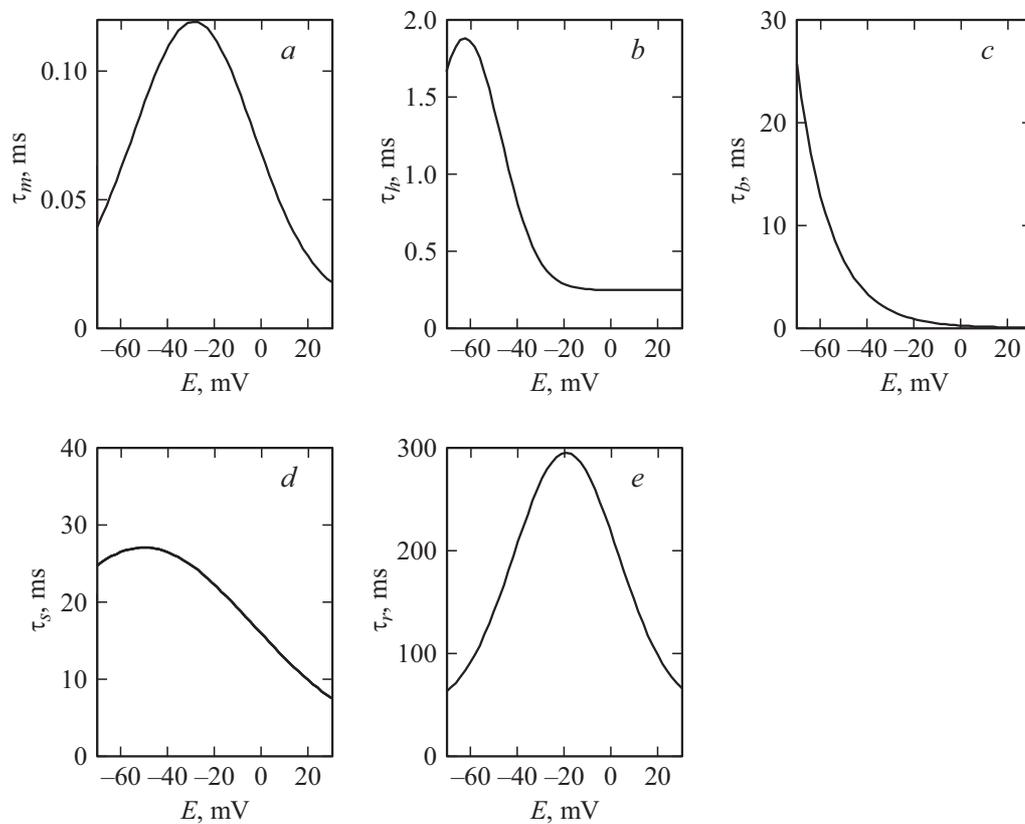


Рис. 3. Постоянные времени активации и инактивации быстрого, промежуточного и медленного натриевых токов.

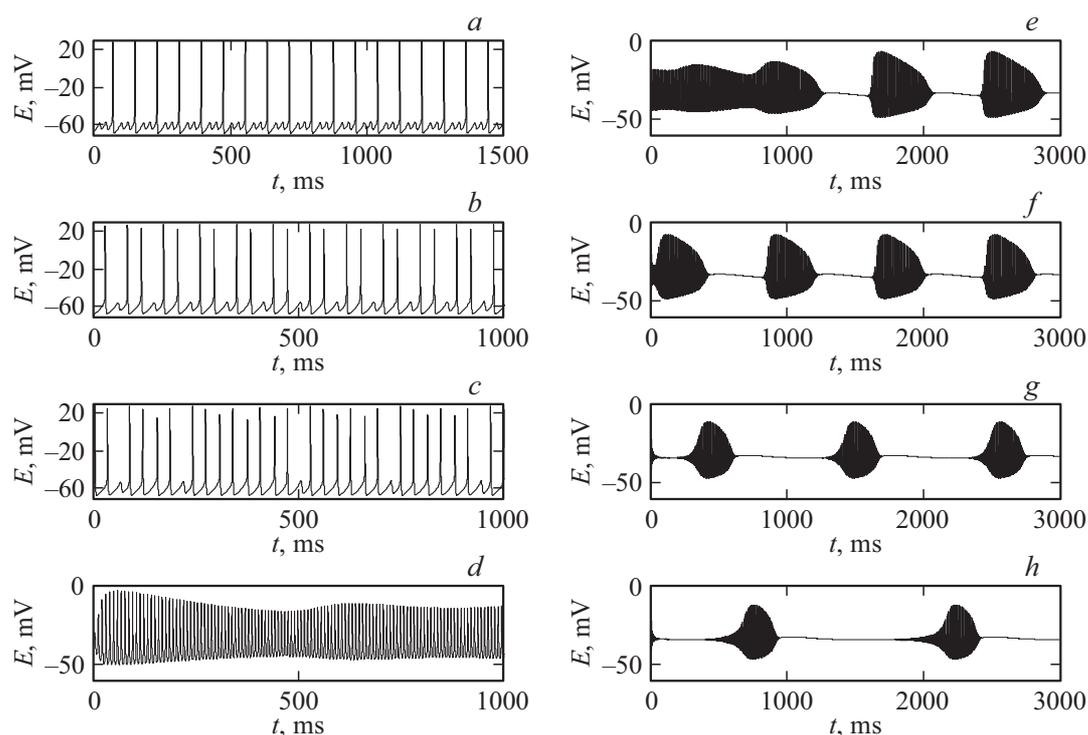


Рис. 4. Колебания модели при различных I до модификации натриевых каналов $Nav1$.

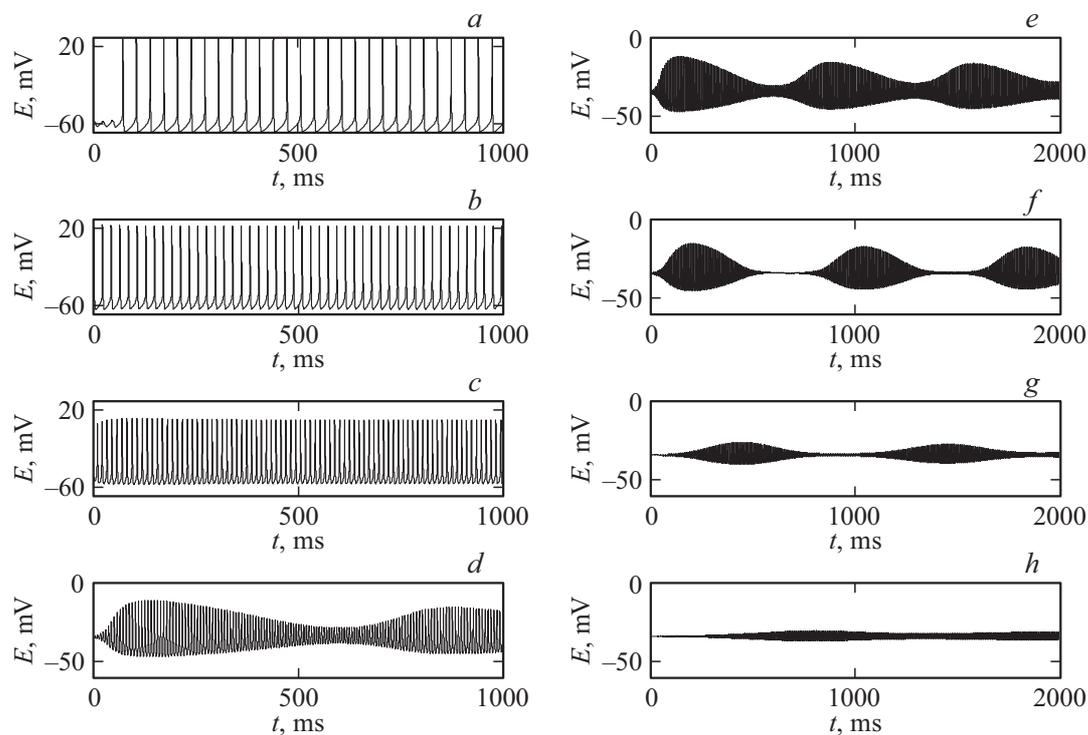


Рис. 5. Колебания модели при различных I после модификации натриевых каналов $Nav1$.

При разложении исходной системы на медленную и быструю подсистемы начало активной фазы пачечного разряда соответствует потере устойчивости стационарного состояния быстрой подсистемы, а окончание актив-

ной фазы соответствует потере устойчивости предельного цикла быстрой подсистемы [28]. Таким образом, для анализа изменений, происходящих в паттернах импульсной активности ноцицепторов в ответ на повреждающее

болевое воздействие, необходимо исследовать соотношения между типом устойчивого решения исследуемой модели и величиной внешнего стимула до и после модификации модели путем построения однопараметрических бифуркационных диаграмм полной системы (1) на плоскости (I, E) . Для выяснения механизмов возникновения пачечной активности необходимо построение однопараметрических бифуркационных диаграмм быстрой подсистемы (2) на плоскости (r, E) .

3. Результаты

3.1. Сравнение импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона до и после ее модификации

Примеры колебаний модели мембраны ноцицептивного нейрона до модификации активационной структуры натриевых каналов $Na_V1.8$ при различных значениях стимулирующего тока даны на рис. 4. При $I = 8 \mu A/cm^2$ модель демонстрирует синглетные колебания, в которых один импульс большой амплитуды чередуется с двумя подпороговыми колебаниями малой амплитуды (рис. 4, *a*). При $I = 9.1 \mu A/cm^2$ наблюдаются колебания в виде дуплетов, в которых происходит чередование двух импульсов большой амплитуды с одним подпороговым колебанием (рис. 4, *b*). При увеличении стимулирующего тока возрастает число разрядов в пачке. Например, при $I = 9.5 \mu A/cm^2$ наблюдается шесть импульсов в пачке, а число подпороговых колебаний не меняется при заданных значениях других параметров ($g_{Na} = 40 \text{ mS/cm}^2$ и $g_{NaS} = 5.7 \text{ mS/cm}^2$) (рис. 4, *c*). Затем режим пачечных колебаний сменяется на режим ритмических разрядов. Увеличение стимулирующего тока сопровождается возрастанием частоты этих разрядов. При $I = 20.75 \mu A/cm^2$ периодические колебания становятся амплитудно-модулированными (рис. 4, *d*), а при $I = 20.85 \mu A/cm^2$ наблюдается переход от амплитудно-модулированных колебаний к пачечной активности с большим числом импульсов в пачке (рис. 4, *e*). Дальнейшее увеличение стимулирующего тока приводит к удлинению интервала между пачками, амплитуда и длительность пачек в этих колебаниях изменяется незначительно (рис. 4, *f-h*).

Примеры колебаний модели мембраны ноцицептивного нейрона после модификации активационной воротной структуры натриевых каналов $Na_V1.8$ при различных значениях стимулирующего тока даны на рис. 5. При $I = 7.54, 13$ и $20 \mu A/cm^2$ модель демонстрирует быстрые колебания большой частоты и амплитуды (рис. 5, *a-c*). При $I = 26.26$ и $26.3 \mu A/cm^2$ модель проявляет амплитудно-модулированные колебания, которые переходят в пачечные колебания при $I = 26.5 \mu A/cm^2$ (рис. 5, *d-f*). При дальнейшем увеличении стимулирующего тока амплитуда пачек резко снижается (рис. 5, *g* $I = 26.51 \mu A/cm^2$) и остаются низкоамплитудные высокочастотные модулированные колебания (рис. 5, *h*,

$I = 26.75 \mu A/cm^2$). Таким образом, после модификации натриевых каналов $Na_V1.8$ пачечная активность первого типа (в котором импульсы большой амплитуды чередуются с подпороговыми колебаниями) исчезает; наблюдаются переходы от быстрых периодических колебаний к амплитудно-модулированным колебаниям и от них к пачечной активности второго типа (с медленными колебаниями мембранного потенциала в интервалах между пачками и большим числом импульсов в пачке).

3.2. Бифуркационный анализ смены режимов импульсной активности модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины стимула

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 бифуркационные диаграммы полной системы на плоскости (I, E) . На рис. 6 даны две такие бифуркационные диаграммы до (рис. 6, *a*) и после (рис. 6, *b*) модификации натриевых каналов $Na_V1.8$. Бифуркационные диаграммы состоят из кривых стационарных состояний (тонкие кривые) и периодических орбит (толстые кривые). Устойчивые ветви стационарных состояний (сплошные линии) соответствуют гиперполяризованному состоянию покоя мембраны нейрона при значении мембранного потенциала $E \sim -61 \text{ mV}$ и деполяризованному состоянию покоя мембраны нейрона при значении мембранного потенциала $E \sim -34 \text{ mV}$.

Рассмотрим подробно бифуркационную диаграмму, изображенную на рис. 6, *a*, при уменьшении величины стимулирующего тока. Потеря устойчивости стационарного состояния происходит в точке суперкритической бифуркации Андронова–Хопфа (H_1) при значении стимула $I = 23.49 \mu A/cm^2$, 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. 6, *a*). При $I = 23.483 \mu A/cm^2$ периодические орбиты теряют устойчивость в точке бифуркации Неймарка–Сакера (бифуркация тора) (TR_2) и вместо периодических колебаний возникает сложное квазипериодическое движение на инвариантном торе. Колебания потенциала мембраны в этом случае являются амплитудно-модулированными. При $I = 20.75 \mu A/cm^2$ существует вторая бифуркация Неймарка–Сакера (TR_1). Таким образом, при значениях стимула внутри интервала $[I_{TR1}, I_{TR2}] = [20.75; 23.483] \mu A/cm^2$ наблюдаются пульсирующие паттерны с попеременно возрастающей и убывающей амплитудой импульсов. При $I < I_{TR1}$ возникают устойчивые периодические колебания с более высокой амплитудой, но меньшей частотой, чем в интервале $[I_{TR2}, H_1]$. При дальнейшем уменьшении величины стимулирующего тока определяются две бифуркации удвоения периода (PD_2

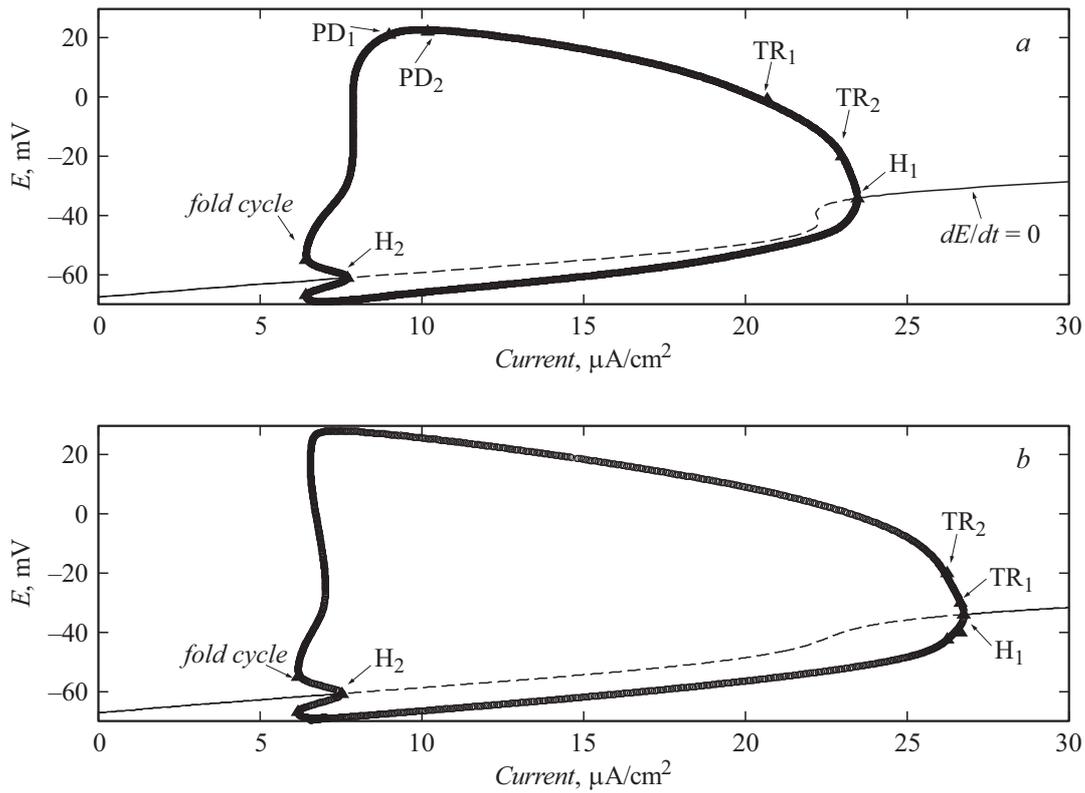


Рис. 6. Бифуркационные диаграммы полной системы на плоскости (I, E) до (a) и после (b) модификации натриевых каналов $Na_v1.8$.

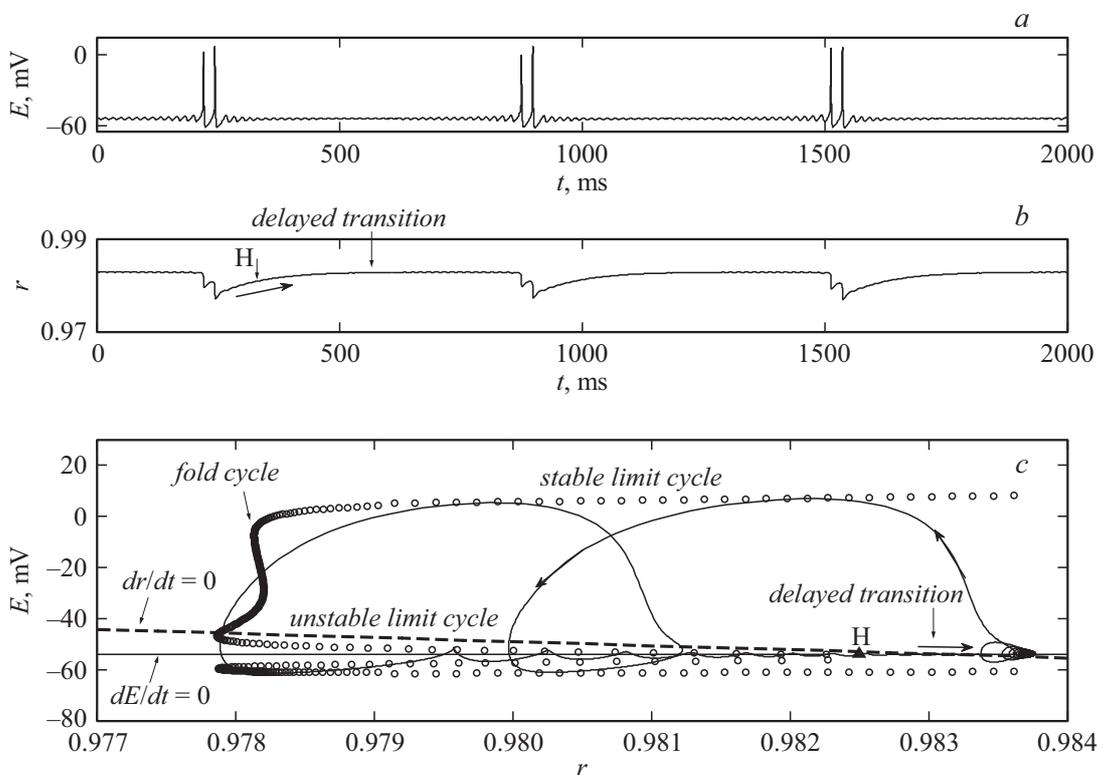


Рис. 7. Колебания быстрой (E) и медленной (r) переменных системы и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости (r, E) при значениях параметров $I = 9.4 \mu A/cm^2$, $g_{NaS} = 6.3 mS/cm^2$.

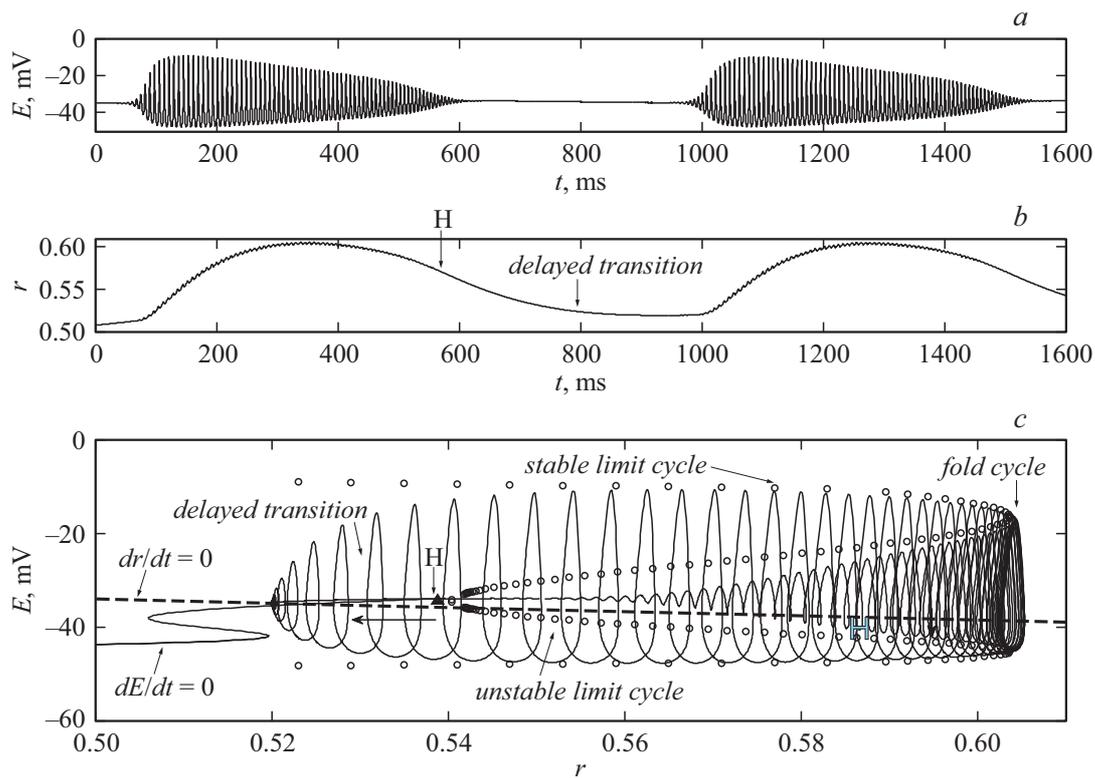


Рис. 8. Колебания быстрой (E) и медленной (r) переменных системы и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости (r, E) при значениях параметров $I = 21 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $g_{NaS} = 6.3 \text{mS}/\text{cm}^2$.

при $I = 10.5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ и PD_1 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 седло-узловая 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 седло-узловой 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 (рис. 6, *b*). Таким образом, показано, что после модификации активационной воротной структуры медленных натриевых каналов пачечные разряды с подпороговыми осцилляциями в интервалах между пачками исчезают, а диапазон значений стимула, в котором существуют быстрые ритмические колебания, значительно увеличивается. Следовательно, в условиях блокирования калиевого тока после модификации коеновой кислотой медленных натриевых каналов $Na_V1.8$ пачечная активность первого типа подавляется, а пачечная активность второго типа сохраняется, но диапазон значений стимула, при которых она возможна, значительно уменьшается.

3.3. Механизм возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона

Рассмотрим механизм возникновения пачечной активности первого типа в модели нейрона дорсального ганглия. Для этого построим однопараметрическую бифуркационную диаграмму быстрой подсистемы на плоскости (r, E) при значениях параметров $I = 9.4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $g_{NaS} = 6.3 \text{mS}/\text{cm}^2$ (рис. 7, *c*), на которой величина r является бифуркационным параметром. Бифуркационная диаграмма включает в себя ветви стационарных состояний (кривые, отмеченные „ $dE/dt = 0$ “ и „ $dr/dt = 0$ “) и периодических орбит. Неустойчивые периодические орбиты обозначены „unstable limit cycle“, устойчивые орбиты — „stable limit cycle“. На бифуркационную диаграмму наложена траектория полной системы.

Колебания быстрой (E) и медленной (r) переменных системы, соответствующие построенной бифуркационной диаграмме, представлены на рис. 7, *a, b*. Во время пачечного разряда значение переменной r падает, в то время как в периоды между пачками переменная r медленно нарастает. В интервале между пачками траектория полной системы движется в сторону увеличения параметра r вдоль ветви стационарных состояний быстрой подсистемы (рис. 7, *c*). Активная фаза пачечной активности начинается, когда эта траектория проходит через точку субкритической бифуркации Андронова–Хопфа быстрой подсистемы (обозначенную H). В этой точке

стационарное состояние полной системы теряет устойчивость, и система с некоторой задержкой переходит в режим устойчивых периодических колебаний большой амплитуды. Затем траектория движется влево, пока не достигнет седло-узловой бифуркации предельного цикла (обозначенной „fold cycle“). 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. 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 [29], так как активная фаза пачечной активности начинается в точке субкритической бифуркации Андронова–Хопфа и заканчивается в седло-узловой бифуркации предельного цикла быстрой подсистемы. Отметим, что именно такой тип пачечной активности, как правило, развивается в поврежденных сенсорных нейронах после травмы и инициируется подпороговыми колебаниями мембранного потенциала [19,30].

Рассмотрим механизм возникновения пачечной активности второго типа, построив бифуркационную диаграмму быстрой подсистемы на плоскости (r, E) при значениях параметров $I = 21 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $g_{\text{NaS}} = 6.3 \text{ mS}/\text{cm}^2$ (рис. 8, *c*). Колебания быстрой (E) и медленной (r) переменных системы, соответствующие построенной бифуркационной диаграмме, представлены на рис. 8, *a, b*. Во время пачечного разряда значение переменной r медленно возрастает, а в периоды между пачками — падает, однако эта бифуркационная диаграмма имеют такую же структуру типа „Хопф/складка“ [29], как и диаграмма, представленная на рис. 7, *c*. Активная фаза пачечной активности начинается при прохождении траектории полной системы через точку субкритической бифуркации Андронова–Хопфа быстрой подсистемы. В этой точке система скачком переходит в режим колебаний с нарастающей амплитудой и после некоторой задержки (на рис. 8, *c* это движение влево) достигает ветви устойчивых периодических колебаний большой амплитуды. Затем траектория полной системы движется до седло-узловой бифуркации предельного цикла (на рис. 8, *c* это движение вправо), после чего активная фаза пачечной активности заканчивается.

4. Выводы

В основе изменения паттернов импульсной активности ноцицепторов при коррекции повреждающего болевого воздействия лежат перестройки во временной организации паттернов за счет бифуркаций стационарных состояний и предельных циклов, приводящих к появлению режима пачечной активности. Механизм возникновения пачечной активности в условиях блокирования калиевого тока связан с прохождением траектории

системы через бифуркацию Андронова–Хопфа и седло-узловую бифуркацию предельного цикла. Этот механизм характерен как для первого, так и для второго типа наблюдаемой пачечной активности. В основе механизма коррекции повреждающего болевого воздействия лежит молекулярный механизм подавления пачечных разрядов, связанный с модификацией активационной воротной структуры медленных натриевых $\text{Na}_v1.8$ каналов под действием анальгезирующего вещества, при этом важнейшая физиологическая функция генерации импульсной активности не блокируется полностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГПИ-14, раздел 64).

Список литературы

- [1] Devor M., Seltzer Z. (In: Wall P.D., Melzack R., eds. Textbook of pain. 4.) // London: Churchill Livingstone, 1999. С. 129–164.
- [2] Liu C.N., Michaelis M., Amir R. et al. // J. Neurophysiol. 2000. Vol. 84. P. 205–215.
- [3] Liu C.N., Wall P.D., Ben-Dor E. et al. // Pain. 2000. Vol. 85. P. 503–521.
- [4] Zhang J.M., Li H., Brull S.J. // J. Neurophysiol. 2000. Vol. 84. P. 798–800.
- [5] Boucher T.J., McMahon S.B. // Curr Opin Pharmacol. 2001. P. 66–72.
- [6] Devor M. // Exp. Brain Res. 2009. Vol. 196. P. 115–128.
- [7] Amir R., Michaelis M., Devor M. // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. P. 1187–1198.
- [8] Kovalsky Y., Amir R., Devor M. // J. Neurophysiol. 2009. Vol. 102. P. 1430–1442.
- [9] Elliott A.A., Elliott J.R. // J. Physiol. 1993. Vol. 463. P. 39–56.
- [10] Kostyuk E.P., Kostyuk P.G., Voitenko N.V. // Neurophysiol. 2001. Vol. 33. P. 303–313.
- [11] Goldin E. // J. Exper. Biol. 2000. Vol. 205. P. 575–584.
- [12] Waxman S.G., Cummins T.R., Dib-Hajj S.D. et al. // J. Rehabil Res. Dev. 2000. Vol. 37. P. 517–528.
- [13] Ishikawa K., Tanaka M., Black J. et al. // Muscle Nerve. 1999. Vol. 22. P. 502–507.
- [14] Everill B., Kocsis J.D. // J. Neurophysiol. 1999. Vol. 82. P. 700–708.
- [15] Devor M. // Neurosci Lett. 1983. Vol. 40. P. 181–186.
- [16] Kocsis J.D., Bowe C.M., Waxman S.G. // Neurology. 1986. Vol. 36. P. 117–120.
- [17] Amir R., Liu C.N., Kocsis J.D. et al. // Brain. 2002. Vol. 125. P. 421–435.
- [18] Дук О. Е. // ЖТФ. 2017. Т. 87. Вып. 11. С. 1742–1747.
- [19] Krylov B.V., Rogachevskii I.V., Shelykh T.N. et al. // Sharjah: Bentham sci. publ. 2017. 203 С. (Frontiers in pain sci. Vol. 1.)
- [20] Hamill O.P., Marty A., Neher E. // Pflug. Arch. 1981. Vol. 391. P. 85–100.
- [21] Kostyuk P.G., Veselovsky N.S., Tsyndrenko A.Y. // Neuroscience. 1981. Vol. 6. P. 2423–2430.
- [22] Bedrov Y.A., Akoev G.N., Dick O.E. // Biolog. Cybern. 1992. Vol. 66. P. 413–418.
- [23] Fukai H., Doi S., Nomura T. et al. // Biolog. Cybern. 2000. Vol. 82. P. 215–222.

- [24] *Kuznetsov Y.A.* Elements of Applied Bifurcation Theory. NY.: Springer Verlag, 1995.
- [25] *Dhooge A., Govaerts W., Kuznetsov Y.A.* et al. MatCont and CL_Matcont Continuation toolboxes in MATLAB, Utrecht Univ, Netherlands, 2006.
- [26] *Guckenheimer J., Harris-Warrick R.M., Peck J.* et al. // J. Comp. Neurosci. 1997. Vol. 4. P. 257–277.
- [27] *Rinzel J., Lee Y.S.* In: Nonlinear Oscillations in Biology and Chemistry. Ed. by Othmer H.G. Lecture Notes in Biomathematics. NY.: Springer-Verlag, 1986.
- [28] *Guckenheimer J., Holmes D.* Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields. NY.: Springer-Verlag, 1983.
- [29] *Izhikevich E.M.* // J. Bifur Chaos. 2000. Vol. 10. P. 1171–1266.
- [30] *Kovalsky Y., Amir R., Devor M.* // Exp. Neurol. 2008. Vol. 210. P. 194–206.