

## Механизмы перехода от ритмической активности к пачечной в модели ноцицептивного нейрона

© О.Е. Дик

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

Поступило в Редакцию 14 марта 2019 г.  
В окончательной редакции 4 мая 2019 г.  
Принято к публикации 3 октября 2019 г.

Исследованы механизмы перехода от ритмической активности к пачечной в модели мембраны ноцицептивного нейрона при изменении величины внешнего стимулирующего тока. Обнаружено, что наличие седлоузловой бифуркации предельного цикла в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы и бифуркации тора в структуре бифуркационной диаграммы полной системы приводят к возникновению особых решений типа *torus canards* при этих переходах. Это подтверждает предположение о том, что решения типа *torus canards* представляют собой обязательную особенность для переходов между ритмическими и пачечными разрядами.

**Ключевые слова:** бифуркационный анализ, пачечные разряды, бифуркация Андронова–Хопфа, решения типа „утки“, модель ноцицептивного нейрона.

DOI: 10.21883/JTF.2020.03.48939.93-19

### Введение

Известно, что нейроны проявляют разнообразные типы поведения, включая ритмическую активность и пачечные разряды различной формы, амплитуды и частоты. Мембрана ноцицептивного нейрона дорсального ганглия млекопитающих также может генерировать пачечные разряды при определенных условиях. Такая эктопическая пачечная активность, не свойственная этим нейронам при нормальных условиях, сигнализирует, как правило, о восприятии болевого повреждающего воздействия [1,2]. Поэтому понимание механизмов возникновения этой активности связано с пониманием механизма возникновения нейропатической боли.

Ритмическая и пачечная активность, возникающая в ноцицептивных нейронах дорсальных ганглиев млекопитающих, генерируется в основном  $Na_V1.1$ ,  $Na_V1.7$  и  $Na_V1.8$  каналами и каналами задержанного калиевого тока [3–6]. В связи с тем что в ряде экспериментальных работ было показано, что повреждение аксона нейронов дорсальных ганглиев может приводить к снижению экспрессии мРНК калиевых каналов [7] и соответственно к снижению доли калиевых токов различной кинетики [8], в предыдущей работе мы исключили влияние каналов задержанного калиевого тока на возникновение пачечной активности и доказали, что простейшая модель мембраны ноцицептивного нейрона, учитывающая только натриевые токи разной кинетики и токи через каналы утечки, может генерировать и ритмическую, и пачечную активности [9]. Было установлено, что при увеличении стимулирующего тока потеря устойчивости стационарного состояния происходит через субкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа, в окрестности которой

наблюдаются синглетные колебания с чередованием импульса большой амплитуды с двумя подпороговыми колебаниями малой амплитуды. Увеличение стимула приводит к бифуркации удвоения периода и возникновению пачечных разрядов в виде дуплетов, в которых происходит чередование двух импульсов большой амплитуды с одним подпороговым колебанием. Дальнейшее возрастание стимулирующего тока обеспечивает увеличение числа разрядов в пачке, затем режим пачечных колебаний сменяется на режим ритмических разрядов. Следующее повышение стимула сопровождается потерей устойчивости периодических колебаний через бифуркацию тора и переходом к амплитудно-модулированным колебаниям (пульсирующим волнообразным паттернам с попеременно возрастающей и убывающей амплитудой импульсов), а от них снова к пачечной активности с большим числом импульсов в пачке и длинными интервалами между пачками [9]. При анализе бифуркационных диаграмм быстрой подсистемы было определено, что механизм возникновения пачечной активности в условиях блокирования калиевого тока связан с прохождением траектории системы через бифуркацию Андронова–Хопфа и седло-узловую бифуркацию предельного цикла [9]. В работе [10] было показано, что подобные изменения режимов импульсной активности мембраны ноцицептивного нейрона характерны для относительно широкого диапазона изменения значений плотности медленных натриевых каналов.

Модели нейронов, которые имеют в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы субкритическую бифуркацию Андронова–Хопфа для стационарного состояния и седлоузловую бифуркацию предельного цикла, а также в которых потеря устойчивости пери-

одических колебаний при изменении бифуркационного параметра происходит в точке бифуркации тора, могут иметь особые решения типа „утки“, которые в иностранной литературе называются *torus canards* [11]. Решения типа *torus canards* представляют собой орбиты, проводящие длительное время вблизи притягивающих (устойчивых) и отталкивающих (неустойчивых) периодических орбит [12] и важны для понимания механизма перехода между ритмическими и пачечными разрядами [11–14].

Цель настоящей работы — доказать, что механизмы перехода от ритмической активности к пачечной в модели ноцицептивного нейрона включают решения типа „утки“.

## 1. Модель ноцицептивного нейрона

Как показано в работе [9], простейшая модель мембраны ноцицептивного нейрона дорсальных ганглиев крыс может включать ток утечки ( $I_L$ ) и три натриевых тока: быстрый ( $I_{Naf}$ ), быстро активирующийся и инактивирующийся ток, промежуточный ( $I_{Nal}$ ), быстро активирующийся и медленнее инактивирующийся ток, и медленный ( $I_{Nas}$ ), значительно медленнее инактивирующийся ток, генерируемые  $Na_V1.1$ ,  $Na_V1.7$  и  $Na_V1.8$  каналами соответственно [15]:

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= (I - I_{Naf}(h, E) - I_{Nal}(b, E) - I_L(E) - I_{Nas}(s, r, E))/c_m, \\ \frac{dx}{dt} &= (x_\infty(E) - x)/\tau_x(E), \quad x = h, b, s, r, \end{aligned} \quad (1)$$

где  $E$  — величина мембранного потенциала,  $I$  — стимулирующий ток,

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

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

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

где  $c_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ ,  $g_{Na} = 40 \text{ mS}/\text{cm}^2$ ,  $g_{Nal} = 27 \text{ mS}/\text{cm}^2$ ,  $g_L = 1.4 \text{ mS}/\text{cm}^2$ ,  $g_{Nas} = 5.7 \text{ mS}/\text{cm}^2$  — емкость мембраны, проводимости каналов быстрого и промежуточного натриевого токов, каналов утечки и каналов медленного натриевого тока;  $E_{Na} = 62 \text{ mV}$ ,  $E_L = -77 \text{ mV}$  — равновесные потенциалы для  $Na^+$  и ионов утечки. Потенциал-зависимые характеристики воротных процессов каналов имеют вид

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

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

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

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

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

$$\begin{aligned} r_\infty(E) &= 1/(1 + \exp((E + 34)/11)), \\ \tau_h &= 10.24 + 1.63 \exp(-0.5((E + 61.9)/15.3)^2), \\ \tau_b &= 0.22 \exp(-0.07E), \\ \tau_s(E) &= 2 + 25 \exp(-((E + 50)/65)^2), \\ \tau_r(E) &= 50 + 250 \exp(-((E + 21)/31)^2). \end{aligned}$$

Численные решения системы (1) находились методом Рунге–Кутты четвертого порядка, модифицированным алгоритмом Гира с выбором переменного шага интегрирования. Механизмы перехода колебаний модели от ритмических к пачечным были определены методом бифуркационного анализа [16]. Для нахождения значений параметров модели, при которых происходят бифуркации предельных циклов, применялось разложение исходной системы на медленную и быструю подсистемы и анализ прохождения траектории периодического решения быстрой подсистемы через бифуркационные значения параметров медленной подсистемы [17] с помощью пакета программ MATCONT [18].

В связи с тем что медленный натриевый ток имеет постоянную времени ( $\tau_r$ ), значительно превышающую постоянные времена для других токов ( $\tau_r \leq 300 \text{ ms}$ ;  $\tau_h \leq 2 \text{ ms}$ ;  $\tau_b \leq 20 \text{ ms}$ ;  $\tau_s \leq 25 \text{ ms}$ ), в качестве быстрой подсистемы рассматривалась система

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= (I - I_{Naf}(h, E) - I_{Nal}(b, E) - I_L(E) - I_{Nas}(s, r, E))/c_m, \\ \frac{dx}{dt} &= (x_\infty(E) - x)/\tau_x(E), \quad x = h, b, s, \end{aligned} \quad (2)$$

в которой переменная инактивации медленного натриевого тока  $r$  является медленно меняющимся бифуркационным параметром. Медленная подсистема определялась уравнениями

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

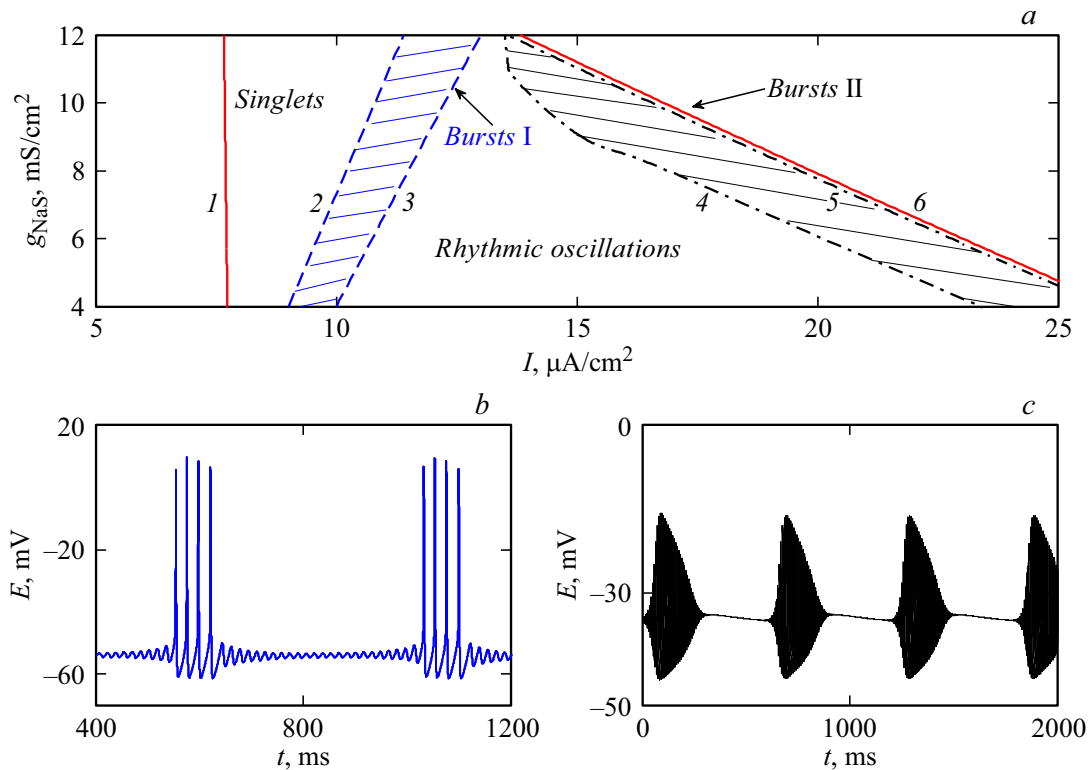
$$\frac{dr}{dt} = (r_\infty(E) - r)/\tau_r(E).$$

Соответственно построение однопараметрических бифуркационных диаграмм быстрой подсистемы (2) на плоскости  $(r, E)$  позволило определить механизмы смены режимов импульсной активности в модели ноцицептивного нейрона.

## 2. Результаты

### 2.1. Динамика полной системы: двухпараметрический бифуркационный анализ

Двухпараметрическая бифуркационная диаграмма на плоскости  $(I, g_{Nas})$  показана на рис. 1. Область ритмических колебаний ограничена двумя кривыми, соответствующими бифуркации Андронова–Хопфа (обозначенными



**Рис. 1.** Бифуркационные кривые системы (1) на плоскости  $(I, g_{NaS})$  и примеры пачечных разрядов. Область пачечных разрядов первого типа (b) находится между кривыми 2 и 3 (a), соответствующими бифуркации удвоения периода. Область пачечных разрядов второго типа (c) находится между кривыми 4 и 5 (a), соответствующими бифуркации тора. Кривые 1, 6 соответствуют бифуркации Андронова–Хопфа и ограничивают область ритмических колебаний системы (1).

на рис. 1, a цифрами 1 и 6). Эта область лежит в пределах значений проводимости медленных натриевых каналов  $g_{NaS}$  от 4 до 12 мС/см<sup>2</sup> и значений стимулирующего тока от 7.8 до 25  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (рис. 1, a). За пределами построенной области стационарное состояние системы устойчиво, что соответствует гиперполяризованному состоянию мембранного потенциала (слева от построенной границы) и деполяризованному состоянию (справа от границы).

Пачечные разряды существуют в двух областях, представленных на рис. 1, a. Форма пачечных разрядов в этих областях различна. Пачечная активность первого типа в форме дуплетов или мультиплетов с подпороговыми колебаниями в интервалах между пачками наблюдается при значениях параметров  $g_{NaS}$  и  $I$ , лежащих между двумя кривыми бифуркации удвоения периода (штрихпунктирные линии, обозначенные на рис. 1, a цифрами 2 и 3).

В диапазоне значений параметров между кривой бифуркации Андронова–Хопфа и бифуркацией удвоения периода ритмическая активность существует в виде синглетных колебаний, при которых один импульс большой амплитуды чередуется с двумя подпороговыми колебаниями малой амплитуды. При увеличении стимулирующего тока бифуркация удвоения периода приводит к появлению пачечной активности в виде дуплетов, в

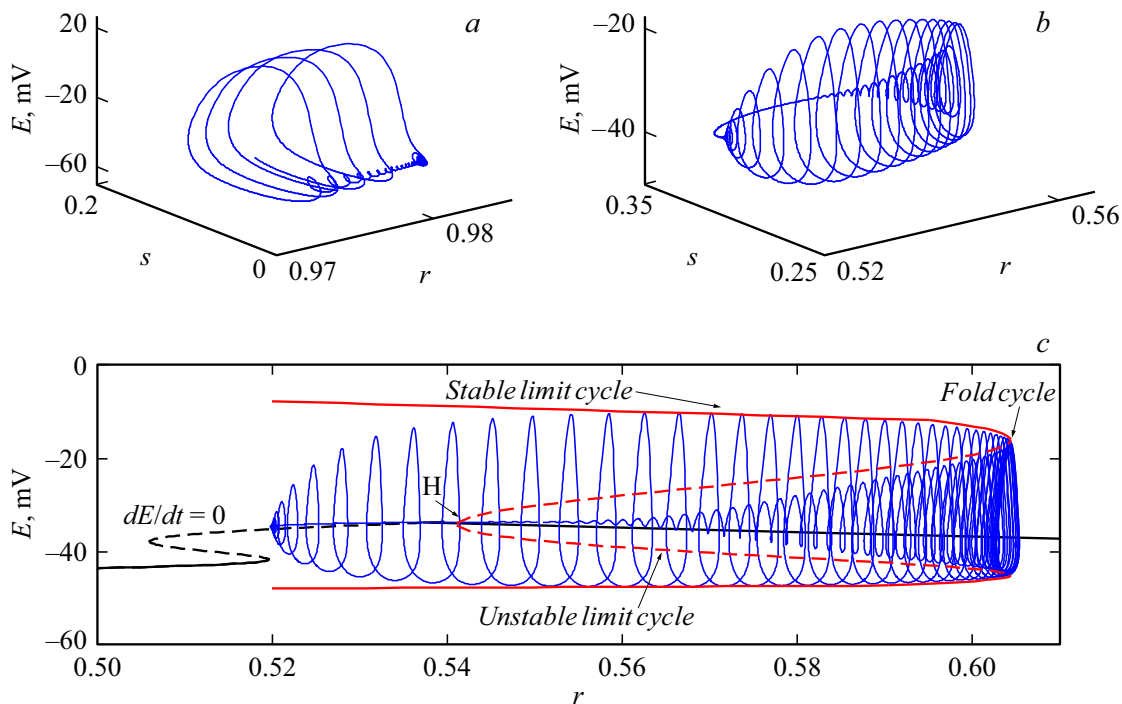
которых происходит чередование двух импульсов большой амплитуды с одним подпороговым колебанием. При дальнейшем увеличении стимула число импульсов в пачке возрастает (рис. 1, b).

Пачечная активность второго типа наблюдается в диапазоне значений параметров  $g_{NaS}$  и  $I$ , лежащих между кривыми бифуркации тора (штрихпунктирные линии, обозначенные на рис. 1, a цифрами 4 и 5). Для пачечных разрядов этого типа характерны большое число импульсов в пачке и отсутствие подпороговых колебаний в интервалах между пачками (рис. 1, c).

Между кривыми бифуркации удвоения периода и бифуркации тора в системе существуют только быстрые колебания. Область ритмических колебаний сужается при увеличении  $g_{NaS}$  (рис. 1, a), но области пачечных разрядов обоих типов сохраняются.

## 2.2. Механизм возникновения пачечной активности в модели

Механизм возникновения пачечной активности в модели мембраны ноцицептивного нейрона подробно рассмотрен в нашей предыдущей работе [9]. Рис. 2 иллюстрирует этот механизм для пачечной активности первого и второго типов. Бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$ , где  $r$  служит



**Рис. 2.** Траектории системы (1) в пространстве  $(r, s, E)$  для пачечной активности первого (a) и второго (b) типов и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  с наложенной на нее траекторией полной системы (c). Бифуркационная диаграмма содержит ветви стационарных состояний (кривые  $dE/dt = 0$ ) и устойчивых и неустойчивых периодических орбит (*stable limit cycle* и *unstable limit cycle*) и получена при значении  $I = 23.5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

бифуркационным параметром, включает в себя ветви стационарных состояний (кривые  $dE/dt = 0$ ) (неустойчивых, обозначенных штрихпунктирными линиями, и устойчивых, обозначенных сплошными линиями), и ветви периодических орбит (неустойчивых, обозначенных как *unstable limit cycle*, и устойчивых — *stable limit cycle*).

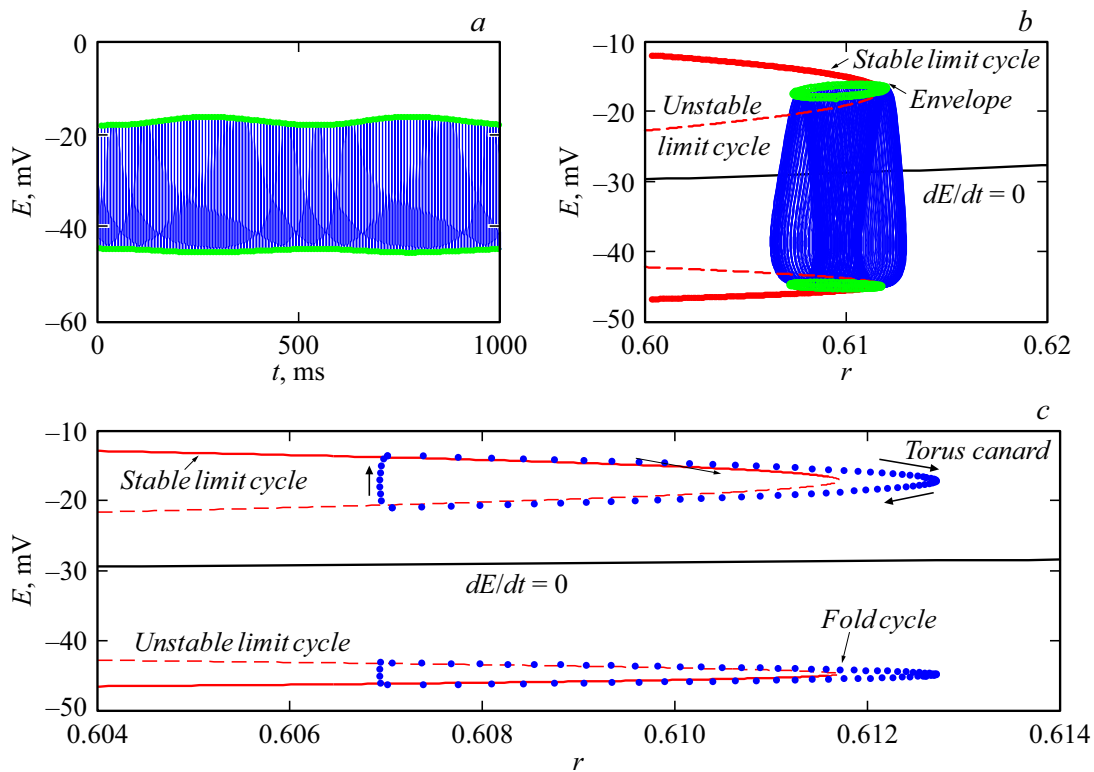
Несмотря на различия в форме пачечных разрядов, механизм их возникновения для пачечной активности первого и второго типов един и связан с прохождением траектории системы через бифуркацию Андронова–Хопфа ( $H$  на рис. 2, c), в которой стационарное состояние системы теряет устойчивость, и система переходит в режим периодических колебаний, а окончание активной фазы пачечной активности связано с прохождением траектории системы через седлоузловую бифуркацию предельного цикла (*fold cycle* на рис. 2, c). Таким образом, оба типа пачечной активности представляют собой тип пачечного разряда „Хопф/складка“ (*subHopf/fold cycle burster*) по топологической классификации моделей пачечной активности Ижикевича [19].

### 2.3. Переход от ритмической активности к пачечной включает в себя решения типа „утки“ (*torus canards*)

Покажем, что переход от быстрых ритмических колебаний к пачечной активности типа *subHopf/fold cycle*

*burster* при изменении величины стимулирующего тока  $I$  включает в себя особые решения типа „утки“, которые в иностранной литературе называются *torus canards* [11]. Решения типа *torus canards* представляют собой орбиты, проводящие длительное время вблизи притягивающих (устойчивых) и отталкивающих (неустойчивых) периодических орбит [11,12].

Такие решения возникают во многих моделях нейронов при переходах от режима периодических колебаний к пачечной активности. Решения типа „утки“ обнаружены в модели импульсной активности клеток Пуркиньи [12], в модели Хиндмарш–Розе, в модели Морриса–Лекара–Термана и в модели Вилсона–Кована–Ижикевича [13]. Отличительными особенностями этих моделей являются разнообразные бифуркации, ведущие к появлению пачечных разрядов. При этом модель Хиндмарш–Розе является моделью типа *subcritical elliptic burster*, модель Морриса–Лекара–Термана — моделью типа *circle/fold-cycle bursting*, а модель Вилсона–Кована–Ижикевича — моделью типа *fold/fold-cycle bursting* [13]. Общим для рассмотренных моделей являются наличие быстрой и медленной динамики, а также наличие седлоузловой бифуркации предельного цикла в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы и бифуркации тора в структуре бифуркационной диаграммы полной системы [13]. Многообразие моделей, в которых встречаются уточненные решения, связанные с переходами от режима периодических колебаний к па-



**Рис. 3.** Колебания типа *headless torus canards* и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значении  $I = 22.82 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Колебания величины  $E$  представляют амплитудно-модулированные колебания с медленно осциллирующей огибающей (а). На бифуркационную диаграмму наложена траектория тора с отмеченной как *envelope огибающей* (б). Траектория *headless torus canards* вблизи притягивающей (*stable limit cycle* и отталкивающей (*unstable limit cycle*) ветвей отмечена штриховой линией (с маркерами в виде кружков) (с).

чечной активности, позволили ряду исследователей [11–14] предположить, что решения типа *torus canards* представляют собой обязательную особенность, характерную для переходов между ритмическими и пачечными разрядами.

В рассматриваемой модели мембраны ноцицептивного нейрона также присутствуют характерные особенности, которые могут указывать на наличие решений типа *torus canards*. Во-первых, это наличие в структуре бифуркационной диаграммы быстрой подсистемы седлоузловой бифуркации для потери устойчивости предельного цикла. Во-вторых, это потеря устойчивости периодической орбиты полной системы при изменении бифуркационного параметра в точке бифуркации тора, что приводит к появлению пульсирующих волнообразных паттернов с попеременно возрастающей и убывающей амплитудой импульсов, т.е. амплитудно-модулированных колебаний [14].

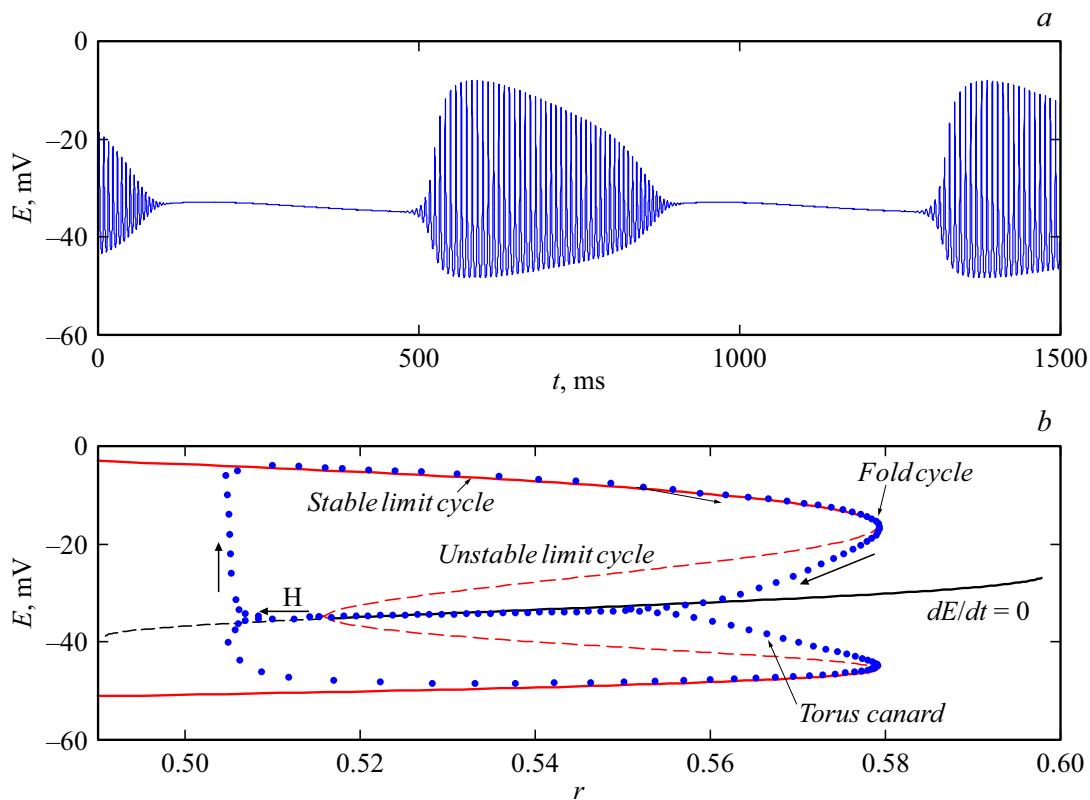
В целом в рассматриваемой модели при увеличении стимула наблюдается следующая динамика переходов: гиперполяризованное состояние мембраны сменяется периодическими колебаниями, затем пачечными разрядами в виде дуплетов и мультиплетов, ритмической активностью, амплитудно-модулированными колебания-

ми, снова пачечным режимом колебаний и, наконец, деполяризованным состоянием мембраны.

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. В этих условиях 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*) [13].

В случае траекторий *headless torus canards* колебания мембранного потенциала напоминают амплитудно-модулированные колебания (рис. 3, а), в то время как *torus canards with heads* напоминают пачечную активность (рис. 4, а). Амплитудно-модулированные колебания состоят из быстрых импульсов и медленно осциллирующей части. Поскольку семейства притягивающих и отталкивающих ветвей периодических орбит встре-



**Рис. 4.** Колебания типа *torus canards with heads* и бифуркационная диаграмма быстрой подсистемы на плоскости  $(r, E)$  при значении  $I = 23.12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Колебания величины  $E$  представляют собой пачечные колебания (a). Траектория *torus canards with heads* вблизи притягивающей (*stable limit cycle*) и отталкивающей (*unstable limit cycle*) ветвей периодических орбит отмечена штриховой линией (с маркерами в виде кружков) (b).

чаются в седлоузловой бифуркации предельных циклов быстрой подсистемы, обозначенной на рис. 3, c и 4, b как *fold cycle*, точные 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 (рис. 3, b), в результате чего и создается траектория типа „утки без головы“. Эта траектория отмечена на рис. 3, c прерывистой линией (с маркерами в виде кружков) и получена как отображение Пуанкаре на плоскости  $(r, E)$  в окрестности седлоузловой бифуркации предельных циклов. Это отображение построено так, чтобы итерации соответствовали локальным экстремумам величины  $E$  траектории полной системы.

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 Андронова–Хопфа

(рис. 4, b). При этом время, в течение которого траектория точного решения находится вблизи ветви неустойчивых периодических орбит, значительно больше, чем в случае *headless torus canards*.

## Выводы

Механизмы перехода от ритмической активности к пачечным разрядам в мембране ноцицептивного нейрона включают решения типа *torus canards*, которые в зависимости от величины стимулирующего тока могут напоминать амплитудно-модулированные колебания или пачечную активность.

## Финансирование работы

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

## Конфликт интересов

Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] Amir R., Michaelis M., Devor M. // J. Neurosci. 2002. Vol. 22. P. 1187–1198.
- [2] Devor M. // Exp. Brain Res. 2009. Vol. 196. P. 115–128.
- [3] Kostyuk E.P., Kostyuk P.G., Voitenko N.V. // Neurophysiology. 2001. Vol. 33. P. 303–313.
- [4] Goldin E. // J. Exp. Biol. 2000. Vol. 205. P. 575–584.
- [5] Waxman S.G., Cummins T.R., Dib-Hajj S.D. et al. // J. Rehabil. Res. Dev. 2000. Vol. 37. P. 517–528.
- [6] Kovalsky Y., Amir R., Devor M. // J. Neurophysiol. 2009. Vol. 102. P. 1430–1442.
- [7] Ishikawa K., Tanaka M., Black J. et al. // Muscle Nerve. 1999. Vol. 22. P. 502–507.
- [8] Everill B., Kocsis J.D. // J. Neurophysiol. 1999. Vol. 82. P. 700–708.
- [9] Дук О.Е. // ЖТФ. 2019. Т. 89. С. 465–474.
- [10] Дук О.Е., Крылов Б.В., Плахова В.Б. // Биофизика. 2018. Т. 63. С. 1141–1145.
- [11] Kramer M.A., Traub R.D., Kopell N.J. // Phys. Rev. Lett. 2008. Vol. 101. P. 0681031–0681034.
- [12] Desroches M., Guckenheimer J., Krauskopf B. et al. // Siam Rev. 2012. Vol. 54. P. 211–288.
- [13] Burke J., Desroches M., Barry A.M. et al. // J. Math. Neurosci. 2012. Vol. 2. P. 1–30.
- [14] Desroches M., Burke J., Kaper T.J. et al. // Phys. Rev. E. 2012. Vol. 85. P. 0219201–0219206.
- [15] Elliott A.A., Elliott J.R. // J. Physiol. 1993. Vol. 463. P. 39–56.
- [16] Kuznetsov Y.A. Elements of Applied Bifurcation Theory. NY.: Springer, 1995. 593 p.
- [17] Rinzel J., Lee Y.S. Nonlinear oscillations in biology and chemistry (Lecture Notes in Biomathematics) / Ed. by H.G. Othmer. NY.: Springer, 1986. 289 p.
- [18] Dhooze A., Govaerts W., Kuznetsov Y.A. et al. MatCont and CL\_Matcont Continuation toolboxes in MATLAB. Utrecht Univ, 2006. 100 p.
- [19] Izhikevich E.M. // Int. J. Bifur. Chaos 2000. Vol. 10. P. 1171–1266.