



Изв. вузов «ПНД», т.11, № 4-5, 2003

УДК 612.822:577.37

НЕЛИНЕЙНО-ДИНАМИЧЕСКИЙ ОТКЛИК АНСАМБЛЯ АКСОНОВ, ВОЗБУЖДАЕМЫХ РЕГУЛЯРНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ИМПУЛЬСОВ EX VIVO

Г.Г. Акчурин, Г.А. Селиверстов, Г.Г. Акчурин мл.

В ансамбле аксонов нервных клеток (соматический нерв лягушки) впервые обнаружен субгармонический каскад удвоения периода составного потенциала действия, возникающий при внеклеточной электрической стимуляции нерва регулярной последовательностью электрических импульсов с периодом, соизмеримым с временем относительной рефрактерности.

В последнее время в ведущих мировых центрах нейродинамики проводятся интенсивные исследования по обнаружению сложных нелинейно-динамических режимов, таких как стохастический или когерентный резонанс, которые, по-видимому, используются живыми системами для оптимального функционирования [1-4]. В данном сообщении речь идет об обнаружении бифуркаций субгармонического каскада удвоения периода нервных импульсов (потенциалов действия, далее - ПД) при возбуждении классического объекта нейрофизиологии - соматического нерва лягушки - регулярной последовательностью электрических импульсов.

Мембрана мотонейрона находится в устойчивом состоянии, характеризующемся потенциалом покоя, который формируется за счет отлияния ионной концентрации аксолазмы от внеклеточной концентрации. Процессы диффузии ионов через мембрану ответственны за возникновение потенциала Нернста, а численное значение разности потенциалов между внутренней и внешней поверхностями клеточной мембранны с учетом диффузии разных ионов может быть определено из уравнения Гольдмана [5,6]. Детальный механизм генерации нервных импульсов (ПД) в нейроне (аксон кальмара) при возбуждении внешними электрическими импульсами впервые был исследован как в биофизическом, так и в численном эксперименте в работах Ходжкина и Хаксли [7]. К настоящему времени основные процессы, ответственные за динамический отклик возбуждения нейронов, считаются уже классическими [8], хотя остается открытым вопрос о механизме функционирования ионных каналов в клеточной мембране на молекулярном уровне [9].

Мы исследовали нелинейный динамический отклик ансамбля аксонов нервных клеток (соматический нерв лягушки), представляющих нелинейную

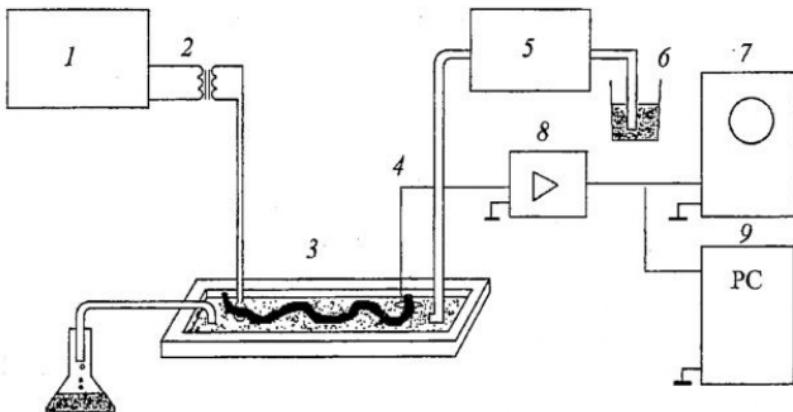


Рис. 1. Блок-схема экспериментальной установки для исследования динамического отклика ансамбля аксонов при внеклеточном возбуждении последовательностью электрических импульсов миллисекундной длительности. 1 - электростимулятор типа ЭСЛ-2, 2 - изолирующий трансформатор с внешним зондом, стимулирующим нерв во влажной камере, 3 - соматический нерв лягушки, находящийся в ванночке с прокачиваемым раствором Рингера, 4 - внешний зонд во влажной камере, детектирующий составной потенциал действия ансамбля аксонов, 5 - перистальтический насос, 6 - сосуд с раствором Рингера ($\text{pH}=7.4$), 7 - осциллограф, 8 - малошумящий низкочастотный усилитель (коэффициент усиления - нескольких тысяч), 9 - персональный компьютер со встроенной платой АЦП

пороговую систему, которая неавтономно возбуждается регулярной последовательностью электрических импульсов миллисекундной длительности. Блок-схема экспериментальной установки представлена на рис. 1.

Соматический нерв лягушки находился в прокачиваемом растворе Рингера ($\text{pH}=7.4$), что позволяло проводить эксперименты в течение многих часов без изменения амплитуды и формы ПД. Составной потенциал действия соматического нерва (длиной 40...70 мм) после усиления наблюдался на экране осциллографа, а на компьютере параллельно регистрировался его спектр мощности в реальном масштабе времени.

Проведенное нами детальное исследование процесса внеклеточного возбуждения ансамбля аксонов соматического нерва лягушки последовательностью одинаковых по амплитуде и длительности электрических импульсов позволило обнаружить режим возникновения каскада удвоения периода составного ПД при скважности стимулирующих импульсов, соизмеримой с временем относительной рефрактерности (невозбудимости). На рис. 2. представлена последовательность бифуркаций удвоения периода составного ПД при внеклеточном синхронном возбуждении пучка аксонов регулярной последовательностью электрических импульсов длительностью 100 микросекунд при изменении управляющего параметра, в качестве которого выступала частота следования стимулирующих импульсов при фиксированной амплитуде.

Из представленных результатов нетрудно видеть, что, например, при двойном пороге возбуждения на частотах, меньших обратного времени относительной рефрактерности (менее 100 Гц, см. рис.2), наблюдается регулярная последовательность ПД нерва. С ростом частоты стимуляции нерва реализуется сценарий возникновения динамического хаоса через последовательность удвоения периода возбуждения. При уменьшении силы раздражения нерва ниже двойного порога, режим возникновения бифуркаций удвоения периода наблюдается на меньших частотах стимуляции. Такой нелинейно-динамический отклик соматического нерва лягушки, по-видимому, связан с тем, что нерв представляет собой пучок аксонов мотонейронов, различающихся по диаметру, порогу электровозбудимости и скорости распространения ПД [8]. Диаметр нерва в месте

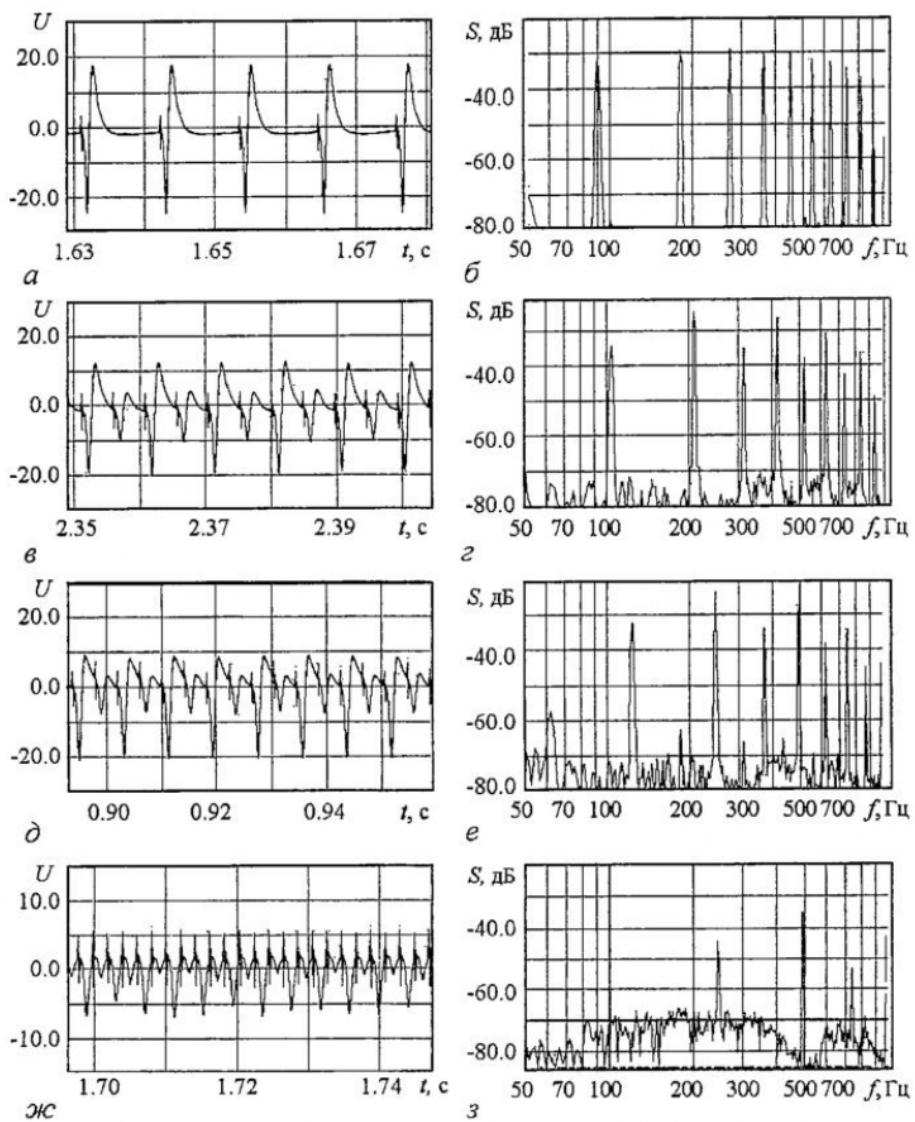


Рис. 2. Зависимость составного потенциала действия соматического нерва лягушки (*a, в, д, ж*) и соответствующий спектр мощности динамического отклика ПД (*б, г, е, з*) при возбуждении последовательностью электрических импульсов при их фиксированной амплитуде (двойной порог) и длительности (0.1 мс) с различной частотой следования f . *а, б* - 89 Гц (регулярная последовательность); *в, г* - 207 Гц (бифуркация субгармоники $f/2$); *д, е* - 247 Гц (бифуркация субгармоники $f/4$), *ж, з* - 487 Гц (режим динамического хаоса)

регистрации ПД составлял в среднем 0.5 миллиметра, а типичное значение диаметра в миелинизированных группах аксонов моторных нейронов А α , А β , А γ в пучке составляет от 18 до 11 микрометров. При двойном пороге практически все несколько сотен аксонов возбуждаются синхронно во времени, что нетрудно экспериментально наблюдать по возникновению режима насыщения амплитуды составного ПД с ростом силы стимула. В нейрофизиологии известно явление выпадения нервных импульсов при электрической стимуляции нейронов последовательностью электрических импульсов [6]. Традиционно динамический отклик нейронов исследовался с помощью метода парных импульсов, что позволило установить наличие относительного и абсолютного периодов рефрактерности.

Численные эксперименты, проведенные нами на основе модели аксона Ходжкина и Хаксли в режиме электровозбуждения парными импульсами, действительно показали наличие эффекта выпадения потенциалов действия при скважности импульсов, соизмеримой с временем рефрактерности. Следует отметить, что режим выпадения импульсов существенно зависит от уровня превышения возбуждения над порогом. При приближении к порогу возбуждения режим выпадения потенциалов действия реализуется при скважности электрических импульсов значительно большей, чем для режима двойного порога. При численном моделировании возбуждения одного аксона регулярной последовательностью электрических импульсов процесс выпадения потенциалов действия становится сильно зависящим от величины, на которую превышен порог электрического возбуждения. Вблизи порога возбуждения учет его даже незначительного (единицы процента) случайного разброса для различных нейронов в ансамбле приводит к возникновению амплитудных флюктуаций составного (суммарного) потенциала действия. При этом уровень флюктуаций существенно падает с ростом числа возбудившихся аксонов. Особенности таких динамических и флюктуационных явлений в ансамбле аксонов, недавно наблюдавшихся экспериментально, обсуждались в работе [10,11], а типичный вид составного потенциала действия для двух характерных режимов возбуждения показан на рис. 3.

Мы рассматриваем нелинейно-динамический отклик ансамбля нейронов, возбуждаемых последовательностью регулярных электрических импульсов в режимах, существенно превышающих порог. Как показали проведенные эксперименты, режим возникновения бифуркаций удвоения периода составного ПД зависит от уровня превышения амплитудой стимулирующих импульсов порога стимуляции нерва и действительно смещается к большим частотам с ростом этого превышения. Нам представляется, что возникновение сценария удвоения не связано однозначно с разбросом пороговых значений возбуждения в ансамбле аксонов. Необходимо обратить внимание, что бифуркации в динамическом отклике происходят при синхронной пространственно-временной активации ансамбля аксонов, а последнее может вызывать взаимодействие волокон в нервном стволе через изменение ионного состава в межклеточном пространстве.

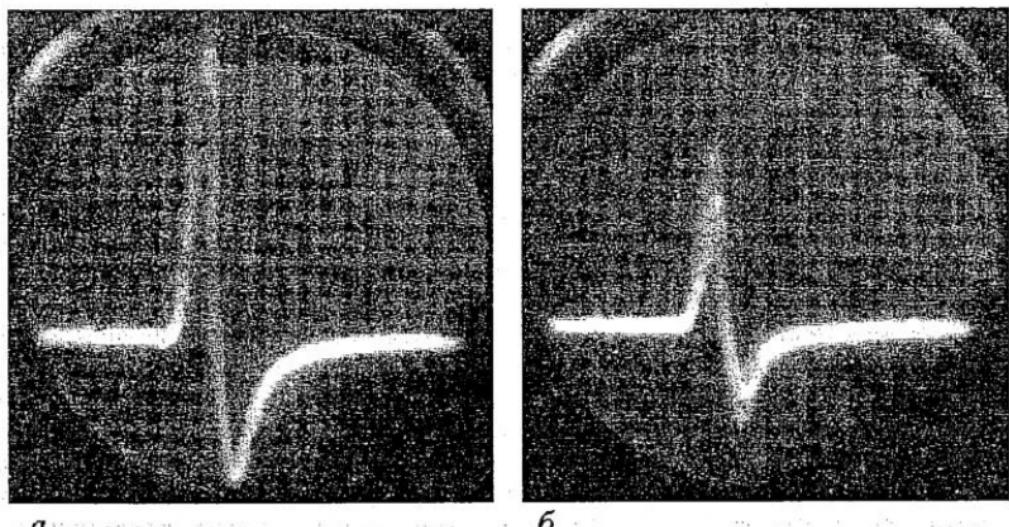


Рис. 3. Динамический отклик ансамбля аксонов соматического нерва лягушки при возбуждении последовательностью электрических импульсов: *a* - двойной порог; *b* - вблизи порога. Амплитуда ПД увеличена в 40 раз; скважность возбуждающих электрических импульсов 10 мс; длительность всей временной развертки на экране осциллографа 5 мс

Наблюдаемые в эксперименте бифуркационные режимы реализуются на предельных физиологических возможностях нейронов, когда возбуждается синхронно максимальное число нервных импульсов в каждом из аксонов. В реально функционирующих живых системах, таких как животные или человек, нелинейно-динамические кооперативные эффекты в ансамблях аксонов могут возникать, по-видимому, при тонических судорогах, вызванных судорожными ядами (например, стрихнином), при сверхдопустимых уровнях воздействия на центральную нервную систему (болевой шок, звуковой шок). Возможно проявление хаотических режимов в ансамбле аксонов мотонейронов при развитии тонической фазы большого эпилептического припадка [12].

Следует отметить, что режим воздействия регулярной последовательностью стимулирующих электрических импульсов с периодом следования, соизмеримым с временем рефрактерности, используется в кардиологии для подавления определенных видов аритмий [13]. При таких электротехнологиях эффективность купирования аритмий сильно отличается для стимуляторов, выпускаемых различными фирмами и использующих различные функциональные режимы с диапазоном рабочих частот, изменяющимся в пределах 150...600 импульсов в минуту при характерном времени рефрактерности 270...300 миллисекунд. Нам представляется, что при более глубоком понимании нелинейных процессов взаимодействия стимулирующих импульсов с собственными автоколебательными процессами в таких динамических системах возможна целенаправленная разработка технологий электролечения нарушений ритма, учитывающая обнаруженные выше нелинейные эффекты преобразования.

Авторы выражают благодарность за обсуждение работы и помошь в проведении эксперимента Д.Э. Постнову и Д.А Зимнякову.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 01-02-16709) и CRDF (REC-006).

Библиографический список

1. Pikovsky A., Kurths J. Coherent resonance in a noise-driven excitable system // Phys.Rev.Lett. 1997. Vol. 78. P.775-778.
2. Lee S., Neiman A., Kim S . Coherence resonance in Hodgkin-Huxley neuron// Phys.Rev.E. 1998. Vol. 57. P. 3292-3297.
3. Анищенко В.С., Нейман А.Б., Месс Ф., Шиманский-Гайер Л. Стохастический резонанс как индуцированный шумом эффект увеличения степени порядка // УФН. 1999.Т. 169, №1. С.7-39.
4. Mosekilde E., Maistrenko Yu., Postnov D. Chaotic synchronization. Application to living systems. World Scientific. 2002.
5. Goldman D.E. Potential, impedance and rectification in membranes // J. Gen. Physiol. 1943. Vol. 27. P.27
6. Плонси Р., Барр Р. Биоэлектричество. Количественный подход. М.: Мир, 1992.
7. Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane currents and its application to conduction and excitation in nerve // J.Physiol. 1952. Vol. 117. P. 500.
8. Начала физиологии / Ред. А. Д. Ноздрачев. СПб.: Лань, 2001.
9. Хухо Ф. Нейрохимия. Основы и принципы. М.: Мир, 1990.
10. Akchurin G.G., Seliverstov G.A., Akchurin G.G.Jr . Dynamic and fluctuation processes in ensemble of neurons at pulsed electrical excitation EX VIVO // International Conference SYNCHRO 2002. Book of Abstracts. P. 14.
11. Akchurin G.G., Seliverstov G.A., Kamenskih T.G., Akchurin G.G. Jr. Dynamic and fluctuation processes in ensemble of neurons at pulsed electrical and optical excitation in vivo // Proc.SPIE. 2001. Vol. 4707. P. 309-314.

12. McNamara J.O. Drugs effective in the therapy of the epilepsies // Goodman & Gilman's «The Pharmacological Basis of Therapeutics», 9th / Eds Joel G. Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limbird. McGraw-Hill Companies Inc. 1997. P. 461-487.

13. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение / Ред. В.Дж. Мандел. М.: Медицина, 1996.

Саратовский государственный
университет

Саратовский государственный
медицинский университет

Поступила в редакцию 28.02.03

NONLINEAR DYNAMIC RESPONSE OF AXONS ENSEMBLE EXCITED BY REGULAR SEQUENCE OF ELECTRICAL IMPULSES EX VIVO

Garif G. Akchurin, George A. Seliverstov, George G. Akchurin

In axons ensemble of somatic nerve of the frog a scenario of period-doubling bifurcations was discovered from the frog nerve response. Complex dynamics of compound action potential is observed when on-line time of stimulatory electrical impulses is comparable with refractory period of the nerve.



Акчурин Гариф Газизович - родился в Бресте (1949). Окончил Саратовский государственный университет (1971). Работал в НИИ механики и физики СГУ. Защитил кандидатскую диссертацию по исследованию динамических и флуктуационных процессов в многоволновых газоразрядных лазерах (1979). В настоящее время - доцент кафедры оптики СГУ, докторант. Область научных интересов: динамические и нелинейные процессы в полупроводниковых, твердотельных и газоразрядных лазерах; пикосекундная оптоэлектроника и когерентные оптические методы диагностики в микроэлектронике и медицине. Автор (соавтор) более 50 публикаций и 10 авторских свидетельств и патентов. Член международного оптического общества SPIE и BIOS.

E-mail: akchurin@optics.sgu.ru



Селиверстов Георгий Александрович - родился в 1941 году. Окончил Астраханский государственный медицинский институт (1964). С 1975 года работает на кафедре фармакологии Саратовского государственного медицинского университета. Защитил кандидатскую диссертацию (1984), доцент (1988). Впервые в Саратове освоил методику внутриклеточной регистрации синаптических потенциалов. Научные интересы: влияние фармакологических препаратов на механизмы генерации биопотенциалов в возбудимых клетках. Автор 29 печатных работ.



Акчурин Георгий Гарифович - родился в Саратове (1984). Студент 3 курса физического факультета СГУ, группа биохимической физики. Научные интересы: фотодинамические и флуктуационные процессы в нейронах. Соавтор двух статей в трудах международных конференций и 5 тезисов докладов.