



А. О. Дудкин,<sup>1</sup> В. И. Сбитнев<sup>2</sup>

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА В СРЕЗАХ ГИППОКАМПА: 2D РЕШЕТКА СВЯЗАННЫХ ОТОБРАЖЕНИЙ С СИГМОИДНОЙ НЕЛИНЕЙНОСТЬЮ

**1. Введение.** Вовлечение хаотических колебаний биоэлектрического потенциала в синхронную ритмику мозга, до сих пор остается одной из основных проблем в нейрофизиологии. Наиболее ярко этот феномен выражен при эпилептических состояниях, когда единый синхронизированный ритм биоэлектрической активности захватывает целые структуры и образования мозга, а в некоторых случаях, и весь мозг. Относительная "простота" этого феномена, позволяющая выделить всего лишь два характерных состояния — "хаотические" колебания потенциала и полную синхронизацию биоритмов, позволяет предположить возможность более или менее удачного представления подобного рода биологических явлений математическими моделями [5, 6, 50, 52, 55].

Обычно при математическом моделировании принимается во внимание тот факт, что нервная ткань представлена двумя типами нейронов — возбуждающими и тормозными. Общепринято, что взаимодействие этих двух типов клеток определяет почти все известные в настоящее время функции нервной системы [5, 6, 15, 16], [37, 38]. Вместе с тем, при исследовании

<sup>1</sup> Петербургский институт ядерной физики РАН им. Б. П. Константинова. Отделение молекулярной и радиационной биофизики:  
188350, г. Гатчина, Орлова Роща. E-mail: [dudkin@omrb.pnpi.spb.ru](mailto:dudkin@omrb.pnpi.spb.ru)

<sup>2</sup> Петербургский институт ядерной физики РАН им. Б. П. Константинова, Отдел исследований конденсированного состояния:  
188350, г. Гатчина, Орлова Роща. E-mail: [sbitnev@hep486.pnpi.spb.ru](mailto:sbitnev@hep486.pnpi.spb.ru)

сложных функций мозга или его отделов чаще всего приходится иметь дело с сигналами, отводимыми от микроэлектродов, погруженных в нервную ткань экстраклеточно или от макроэлектродов, наложенных на поверхность скальпа. В этих условиях, как правило, нет возможности различить, какой вклад в суммарный потенциал дают возбуждающие и тормозные клетки. Поэтому уже давно развивается подход к моделированию нейронных сетей, при котором отсутствует явная градация нейронов по выше названным типам [2, 4, 33, 35, 51]. В основе такого рода моделей лежит концепция плотности потока источников тока (ПИТ), выдвинутая Питтсом в 50-ых годах [39]. ПИТ является скалярной величиной  $I_m(\vec{r})$ , которая определяет амплитуду источников и стоков тока в некоторой точке  $\vec{r}$  [19, 21, 35]. Источник эквивалентен току, который направлен из нервной клетки во внеклеточную среду, а сток эквивалентен току, направленному в обратную сторону. Питтс предположил, что в квазистационарном приближении отношение между ПИТ и внеклеточным полевым потенциалом  $U(\vec{r})$  описывается уравнением Пуассона [19]

$$\nabla\sigma\nabla U(\vec{r}) = -I_m(\vec{r}), \quad (1)$$

где  $\sigma$  представляет собою тензор проводимости.

В данной работе наше внимание будет сосредоточено на исследовании нелинейного характера источников и стоков внеклеточного потенциала. Поэтому в первом приближении естественно положить  $\sigma$  скаляром, не зависящим от  $\vec{r}$ . Иными словами, мы делаем достаточно сильное упрощение, предполагая, что нервная ткань представляет собой изотропную однородную среду. В нервных тканях полевого типа, к каким, например, относятся слои CA1–CA3 гиппокампа, подобное упрощение допустимо лишь в латеральном сечении без учета влияний со стороны коллатералей Шаффера.

Гиппокамп к настоящему времени обладает наиболее изученной организацией межнейронных связей (рис. 1), в связи с чем он, по-видимому, является уникальным объектом для исследования и моделирования процессов синхронизации в естественных условиях. В предложенной ниже модели организация межнейронных связей в плоскости полей CA1–CA3 сведена к двумерной решетке связанных отображений, узлами которой являются нейронные массы [19]. Между узлами решетки принято простейшее взаимодействие — диффузионная связь [42, 43]. Вовлечение в синхронную активность большого количества узлов решетки (при том, что диффузионная связь является близко-действующей) является одним из примеров "самоорганизации" в диссипативных системах [14, 25, 26, 32]. Мы предполагаем, что

изучение этого явления в модельных условиях может способствовать пониманию причин эпилептогенеза.

В п. 2 дается общая картина поведения внеклеточного потенциала. Здесь также проводятся оценки характерных временных и пространственных масштабов, необходимых для обоснования разностных уравнений, представляющих решетку связанных отображений. Решетка связанных отображений изучается в п. 3. Первым звеном в приложении этой модели является описание эпилептической активности ткани. В п. 4 излагаются результаты полученные на модели, и они сравниваются с реальными записями потенциалов, отводимых от срезов гиппокампа. В п. 5 делаются обобщения и выводы.

Рис. 1. Упрощенная схема межклеточных взаимодействий в слое CA1 гиппокампа крысы (согласно Lacaile (1988) и Williams (1994)).

Черные кружки — тормозные интернейроны, светлые треугольники — пирамидные клетки; одинарные линии — аксоны тормозных интернейронов и дендриты клеток, двойные линии — аксоны пирамидных клеток и коллатерали Шаффера (возбуждающее синаптическое влияние); c.Sh — коллатерали Шаффера, S — стеллятные клетки, V — вертикальные клетки, P — пирамидные клетки, B — клетки-баскеты.

Слои гиппокампа: al — alveus, s.pir — striatum pyramidale, s.rad. — striatum radiatum, s.lac.-mol. — striatum lacunosum-moleculare.

St — положение стимулирующего электрода, R — расположение регистрирующего электрода.

**2. Биоэлектрический потенциал в нервной ткани и его динамика.** Известно, что колебания мембранного потенциала нервных клеток происходят за счет временного изменения проницаемости для ионов  $Na$ , которые перемещаются через каналы мембран по концентрационному градиенту внутрь клетки и смещают потенциал в сторону деполяризации. Далее следует изменение проводимости для ионов  $K$ , которые выходят из клетки в межклеточное пространство и возвращают мембранный потенциал к исходному значению. Таким образом, для сохранения электронейтральности внеклеточного пространства, количество зарядов, выделившихся из клетки в окружающую среду, должно быть равно количеству зарядов, перенесенных в обратную сторону. Последнее может быть изложено в следующем виде:

$$U(t + \Delta t) - U(t) = \left| \begin{array}{c} \text{Прибыль.} \\ \text{Всевозможные} \\ \text{источники} \end{array} \right| - \left| \begin{array}{c} \text{Убыль.} \\ \text{Всевозможные} \\ \text{стоки} \end{array} \right|. \quad (2)$$

Это выражение представляет собой уравнение баланса для внеклеточного потенциала  $U(t)$ , которое описывает его изменение за интервал времени  $\Delta t$  в пределах элементарного объема  $\Delta V$ . По-существу, уравнение баланса — это систематический каталог всевозможных путей входа–выхода токов, их воспроизводства и поглощения в элементе объема нервной ткани.

Нервная ткань представляет собой активную среду, далекую от термодинамического равновесия, в силу чего состояние покоя не является для нее характерным. Поддержание функциональной активности в нервных тканях осуществляется, в основном, за счет нелинейных источников возбудимости, какими являются аксонные холмики нейронов и их синаптический аппарат. Возбуждение от аксонных холмиков к синапсам и от синапсов к телам нейронов распространяется по аксо–коллатеральным и дендритным отросткам, которые весьма плотно покрывают прилегающий к клетке объем ткани  $\Delta V$ . Будем полагать, что аксоны, аксо–коллатеральные отростки и дендриты изотропно заполняют весь объем нервной ткани. В таком случае, можно говорить о диффузионном распространении биоэлектрического потенциала в объеме  $\Delta V$ , а в уравнении баланса (2) можно ожидать наличие члена, ответственного за эту диффузию.

Если принять во внимание [16], что характерные мембранная емкость  $C_m$  и проводимость утечки  $g_L$  в нервных тканях составляют  $1 \mu F/cm^2$  и  $0.25 mS/cm^2$ , соответственно, то получаем характерное время релаксации мембранного потенциала  $\tau = C_m/g_L = 4$  мсек. В зависимости от типа

нервных тканей эта константа может варьировать в пределах 1 – 5 мсек. Характерный элементарный объем  $\Delta V$  ограничивается не размерами тел отдельных нейронов, а теми размерами, которые оккупируют ”облака” аксоколлатерального и дендритного аппаратов нейрона. Поперечные размеры дендритных ветвлений одной клетки составляют около 300 мк, а ветвления аксонов в пирамидном слое гиппокампа могут распространяться на расстояние до миллиметров [12]. В пределах такого ”облака” заключен конгломерат клеток численностью от сотен до тысяч нейронов, который создает внутри себя некоторую зону эффективного воздействия клеток друг на друга. При этом следует учитывать и то, что электротоническое влияние тел нейронов на соседей через внеклеточную среду играет весьма существенную роль в сглаживании мембранного потенциала  $U(t)$  [2, 33, 35, 51]. По названным причинам, функциональной единицей нервной ткани следует считать не отдельный нейрон, а конгломерат нейронов, который будем называть *нейронной массой* [19].

Упомянутые масштабы по  $\Delta t$  и  $\Delta V$  будут фигурировать в уравнениях в качестве констант, которые определяют как тактовые шаги по  $t$ , так и характерные размеры нейронной массы, представляющей единичный узел сети. В последующих оценках для удобства будем принимать  $\Delta t$  равной 1 мсек, а поперечные размеры нейронной массы не ниже 1000 мк. Уравнениями, описывающими процессы при данных ограничениях, являются разностные уравнения, которые представляют собой отображения непрерывных переменных, заданных в дискретных узлах сети, в дискретные моменты времени [28–31, 53]. Подобного типа уравнения традиционно применяются в задачах нейродинамики, представляя обширный класс сетевых моделей [7–9, 13, 47].

**3. Решетка связанных отображений как модель полевой структуры.** В уравнении баланса (2) невозможно учесть все факторы межклеточных взаимодействий, влияющих на величину внеклеточно регистрируемого суммарного потенциала  $U(\vec{r}, t)$ . При составлении математической модели приходится идти на ряд упрощений. В согласии с изложенными в предыдущей главе фактами, здесь примем следующий ряд упрощающих положений: а) нервная ткань экранного типа представляет множество нейронных масс (НМ), упорядоченных на решетке

$$\mathcal{R}^2 = \{(n, m); n = 1, 2, \dots, N; m = 1, 2, \dots, M\} \quad (3)$$

и оказывающих влияние друг на друга только в пределах ближайших соседей; б) состояние НМ, локализованной в узле  $(n, m)$ , описывается в

дискретные моменты времени  $t = 1, 2, \dots$ , безразмерной переменной  $\varphi_{n,m}^t$ , представляющей потенциал  $U(\vec{r}, t)$ :

$$\varphi_{n,m}^t \leftarrow U(\vec{r}, t) \cdot \frac{S}{d}. \quad (4)$$

Множитель, обеспечивающий приведение потенциала  $U(\vec{r}, t)$  к безразмерному виду  $\varphi_{n,m}^t$ , относится к характеристикам ЭЭГ кванта. Под этой величиной принято понимать внеклеточное отражение большого числа индивидуальных постсинаптических потенциалов, синхронно возникших в разных клетках в ответ на единственный пресинаптический спайк [2, 4]. Здесь  $d$  — величина дипольного момента источника одного ЭЭГ кванта. По оценкам Гроудиса и др. [1] она составляет  $\sim 100$  мкВ·мм<sup>2</sup> для коры. Параметр  $S$  представляет общую площадь согласованно действующих областей ткани, участвующих в формировании кванта ЭЭГ. В нашем случае это площадь нейронной массы, представляющей один узел решетки. Принимая поперечный размер такой массы  $\sim 1000$  мк, получаем, что коэффициент  $S/d$ , имея размерность [1/мВ], может составлять величину порядка десятков единиц. Длительность квантов ЭЭГ также обуславливает временной шаг  $\Delta t = 1$ . Его длительность  $\sim 1 - 10$  мсек [4] оказывается одного порядка с характерным временем релаксации мембранного потенциала, указанного ранее. Для удобства шагу  $\Delta t = 1$  будем ставить в соответствие длительность  $\tau = 1$  мсек.

Состояние всех НМ на решетке  $\mathfrak{R}^2$  с размерами  $N \times M$  описывается разностным уравнением вида

$$\begin{aligned} \varphi_{n,m}^{t+1} - \varphi_{n,m}^t = & -\varepsilon\varphi_{n,m}^t + \delta(t)\varphi_{n,m}^t + \zeta\Delta_{n,m}^t, \\ & + S(\varphi_{n,m}^t + \zeta\Delta_{n,m}^t, q_e) - \Theta(\varphi_{n,m}^t, q_i). \end{aligned} \quad (5)$$

Подстрочные индексы  $n, m = 1, 2, \dots, (N, M)$  отмечают положение НМ на решетке. При моделировании среза с гиппокампа эта решетка представляет полосу с  $N \ll M$ . Надстрочный индекс  $t = 1, 2, \dots$  представляет безразмерное время, а член  $\varepsilon\varphi_{n,m}^t$  линейную релаксацию. Так как характерные времена релаксации мембранного потенциала  $\tau$ , как было принято ранее, составляют  $\sim 1$  мсек, а времена релаксаций пароксизмального деполаризационного сдвига (ПДС) на мембранах клеток гиппокампа при эпилептических синхронных разрядах составляет от 50 до 600 мсек [40, 48], то параметр  $\varepsilon$ , представляющий отношение этих величин, является малым параметром,  $\varepsilon \leq 0.02$ . Относительно роли параметра  $\delta(t)$  разговор пойдет далее в связи с организацией внешних возмущений, прикладываемых к решетке. При отсутствии возмущений  $\delta(t) \equiv 0$ .

Взаимодействие НМ только с ближайшими соседями описывается в первом приближении посредством диффузионного члена, который в данном случае имеет вид

$$\Delta_{n,m}^t = \frac{\varphi_{n-1,m}^t + \varphi_{n+1,m}^t + \varphi_{n,m-1}^t + \varphi_{n,m+1}^t}{4} - \varphi_{n,m}^t. \quad (6)$$

На краю решетки приняты граничные условия закрытого типа [43], т. е. за пределами решетки  $\varphi_{n,m}^t \equiv 0$ . Сила связи между ближайшими соседями регулируется параметром  $\zeta$ , допустимый диапазон изменений которого заключен от 0 до 1.

Можно видеть, что диффузионный член в уравнении (5) представлен как в линейной его части, так и в аргументе сигмоидной функции  $S(x, q_e)$ , о которой речь пойдет несколько ниже. Такое двойственное присутствие диффузионного члена в уравнении обусловлено, как минимум, двойкой функцией передачи возбуждения по ткани. Один механизм передачи обусловлен распределением потенциала через внеклеточную среду. В квазистационарном приближении приходим к уравнению Пуассона

$$\zeta \Delta_{n,m} \rightarrow \sigma \Delta U(\vec{r}) = -I_m(\vec{r}), \quad (7)$$

которое описывает распределение полевого потенциала  $U(\vec{r})$  по пространству, при известном распределении нелинейных источников и стоков  $I_m(\vec{r})$ . Можно видеть, что в предположении изотропности и однородности ткани данное уравнение полностью соответствует уравнению (1). Отсюда следует, что коэффициенту проводимости  $\sigma$  отвечает безразмерный параметр  $\zeta/4$ . Здесь делитель обусловлен определением диффузионного члена, данным в виде (6).

Второй механизм связан с прямой передачей возбуждения по аксо-коллатеральным и дендритным волокнам. Здесь полагается, что данные волокна диффузно заполняют пространство НМ. В результате, каждый нейрон создает вокруг себя как бы "диффузное облако" синаптических окончаний, а также диффузно захватывает их от других нейронов. В целом картина представляется как диффузное распределение синапсов по нервной ткани. Для того чтобы не усложнять на первом этапе модель, будем полагать, что сила влияния обоих механизмов передачи одинакова, т. е. параметр связи  $\zeta$  при каждом диффузионном члене в (5) один и тот же.

Десятки тысяч нейронов, как возбуждающих, так и тормозных одновременно принимают участие в формировании колебаний суммарного по-

тенциала  $U(\vec{r}, t)$ . Вклад этих нейронов равнозначен, и по записям потенциала не представляется возможным различить порядок следования их активности. Поэтому не следует соотносить каждую из функций  $S(\varphi, q_e)$  и  $\Theta(\varphi, q_i)$  в уравнении (5) с тем или иным типом нейронов. Функции  $S(\varphi, q_e)$  и  $\Theta(\varphi, q_i)$  представляют нелинейные источники и стоки, обеспечивающие прибыль и убыль потенциала  $\varphi_{n,m}^t$  в каждый момент времени  $t$ . О степени участия возбуждающих и тормозных нейронов можно судить только по величине параметров  $q_e$  и  $q_i$ . Функция

$$S(\varphi, q_e) = q_e \begin{cases} 1 - \frac{1}{\mu + 1} \exp\{-\beta\mu \cdot (\varphi - v_e)\}, & \varphi > v_e, \\ \frac{\mu}{\mu + 1} \exp\{\beta \cdot (\varphi - v_e)\}, & \varphi \leq v_e, \end{cases} \quad (8)$$

с пороговым параметром

$$v_e = \ln(Q_e + \exp(-Q_e)), \quad Q_e = q_e - 1, \quad (9)$$

принадлежит к классу фримановских сигмоидных функций [19–22]. Один из основных признаков этих функций заключается в том, что как область изменения функции  $S(\varphi, q_e)$ , так и пороговый параметр  $v_e$  определяются через единственный параметр  $q_e$ . Параметры  $\mu$  и  $\beta$  задают асимметрию функции (8) при инверсии относительно точки  $\varphi = v_e$ . Если в (8) положить параметры  $\mu$  и  $\beta$  равными 2 и 0.809, соответственно, то функция

$$Q(\varphi, Q_e) = -1 + S(\varphi, Q_e + 1) \quad (10)$$

сравнительно хорошо представляет фримановскую сигмоидную функцию [21]. Данная кривая, изменяющаяся в интервале от  $-1$  до  $Q_e$ , имеет пологий уклон в области  $\varphi < v_e$ , но начинает круто меняться в области  $\varphi > v_e$ . Различие в крутизнах наклона функции по разные стороны от пороговой точки  $v_e$  представляет один из важных признаков фримановской функции. Ступенчатая функция

$$\Theta(\varphi, q_i) = q_i \cdot \theta(\varphi - v_i) = \begin{cases} q_i, & \varphi > v_i, \\ 0, & \varphi \leq v_i, \end{cases} \quad (11)$$

имеющая пороговый параметр

$$v_i = \ln(Q_i + \exp(-Q_i)), \quad Q_i = q_i - 1, \quad (12)$$

представляет предельное выражение функции  $S(\varphi, q_i)$  при  $\beta \rightarrow \infty$ .



Уравнение (5), по существу, представляет отображение  $F: \varphi_{n,m}^t \rightarrow \varphi_{n,m}^{t+t}$ . Одноузельное отображение  $F: \varphi^t \rightarrow \varphi^{t+t}$ , извлекаемое из (5) при  $\zeta = 0$ , показано на рис. 2. На рис. 3 представлен характеристический показатель Ляпунова как функция управляющих параметров  $q_e$  и  $q_i$  одноузельного отображения. Как видно, существует обширная область в пространстве этих параметров, где показатель Ляпунова положителен. Данная область располагается правее границы [43]

$$q_i^I = q_e - \varepsilon \left[ v_e + \frac{1}{\mu\beta} + \frac{1}{\mu\beta} \ln \left( \frac{q_e}{\varepsilon} \cdot \frac{\mu\beta}{\mu + 1} \right) \right], \quad (13)$$

указанной на рис. 3 стрелкой.

Область пространственно-временного хаоса, порождаемого отображением (5), в пространстве параметров  $(q_e, q_i, \zeta)$  также обнаруживается в указанной выше области и простирается ниже точки седло-узельной бифуркации  $\zeta_b$  (рис. 4), которая при  $\varepsilon \ll 1$  может быть выражена через параметры  $q_e$  и  $q_i$  в следующем виде

$$\zeta_b \approx 1 - \varepsilon \frac{q_i + 2\varepsilon(v_e + 1/\mu\beta)}{q_i(1 + \varepsilon) - q_e(1 - \varepsilon) + 4\varepsilon(v_e + 1/\mu\beta)}. \quad (14)$$

В области  $\zeta > \zeta_b$  существует так называемая шахматноупорядоченная фаза. В этой фазе основной составляющей решения уравнения (5) является мода

$$\varphi_{n,m}^t \sim (-1)^{n+m+t}. \quad (15)$$

Как видно, здесь все узлы решетки  $\mathfrak{R}^2$  совершают двухпериодические колебания в противофазе к ближайшим соседям. В реальных нервных тканях состояния, подобные шахматноупорядоченной моде, не достижимы хотя бы из-за чрезмерного перерасхода энергетических ресурсов клеток еще задолго до наступления такой активности. Тем не менее, мода (15) для нас представляет интерес как образец высокочастотных групповых разрядов, довольно часто наблюдаемых в эксперименте. Подобные зигзагообразные паттерны, хаотически возникающие и исчезающие, наблюдаются в области пространственно-временного хаоса по мере приближения к бифуркационной границе (14). В следующем пункте мы более подробно опишем это явление и проведем качественное сравнение с записями, получаемыми со срезов гиппокампа.

Рис. 2. Одноузельное отображение

$$\varphi^{t+1} = (1 - \varepsilon)\varphi^t + S(\varphi^t, q_e) - \Theta(\varphi^t, q_i),$$

нарисованное для параметров

$$q_e = 6, q_i = 6.2, (\varepsilon = 0.01).$$

#### 4. Синхронизация хаоса и эпилепсия в гиппокампе

**4.1. Методы электрофизиологических исследований.** Исследования биоэлектрической активности нервных клеток производились на срезах гиппокампа крыс по общепринятой схеме, с помощью методики, использовавшейся ранее [3, 36]. Состав физиологического раствора для срезов в мМ: NaCl — 124, KCl — 4, CaCl<sub>2</sub> — 2.4, MgSO<sub>4</sub> — 1.3, NaHCO<sub>3</sub> — 26, глюкоза — 10, рН — 1.45, концентрация пикротоксина в омывающей жидкости при провокации судорожной активности — 5 — 10 мМ. Регистрация спонтанных и вызванных потенциалов производилась в зонах СА1 — СА2 экстраклеточно вольфрамовыми электродами с диаметром кончика 25 мкм. Стимуляция коллатералей Шаффера производилась в области СА3 биполярным электродом.

Рис. 3. Характеристический показатель Ляпунова одноузельного отображения

$$\varphi^{t+1} = (1 - \varepsilon)\varphi^t + S(\varphi^t, q_e) - \Theta(\varphi^t, q_i),$$

вычисленный при  $\varepsilon = 0.01$ .

**4.2. Спонтанная активность.** В нормальных условиях в слоях CA1–CA2 срезов гиппокампа не наблюдается синхронной клеточной активности, изредка регистрируются спонтанные импульсные разряды отдельных нервных клеток. При добавлении в межклеточную среду ингибитора тормозных ГАМК<sub>A</sub> рецепторов пикротоксина в области CA1–CA2 наблюдается учащение спонтанной импульсации, которая через некоторое время переходит в характерные для эпилептической ткани спонтанные синхронные разряды (рис. 5, А). На рис. 5, Б приведен образец такой последовательности синхронных разрядов.

Рис. 4. Область хаоса располагается в правом нижнем сегменте, выделенном бифуркационной границей (13), представленной на рисунке жирной диагональной линией.

Тонкие пунктирные линии представляют контурные линии  $\zeta_b = 0.9, 0.972, 0.984, \text{ и } 0.988$  бифуркационной поверхности (14). Ниже этой поверхности лежит область пространственно-временного хаоса, а выше область шахматноупорядоченных состояний.

Предварительный анализ математической модели (5) показывает, что эта система поддерживает пространственно-временную хаотическую активность в обширной области вариаций параметров  $q_e, q_i$  и  $\zeta$ , ограниченной бифуркационной поверхностью (14). По мере приближения к данной поверхности обнаруживается тенденция к организации синхронных залпов (рис. 5, В), проявляющихся в ритмическом возникновении вспышек колебаний, которые по своим характеристикам (рис. 5, Г) очень близки к эпилептическим полевым потенциалам в срезах гиппокампа. Здесь важно следующее:

Рис. 5. Спонтанная синхронная активность в срезах гиппокампа и в решетке связанных отображений.

А — Синхронный полевой потенциал, зарегистрированный в слое СА1 гиппокампа в условиях блокады тормозной синаптической передачи пикротоксином.

Б — Последовательность синхронных залпов, зарегистрированных в слое СА1 гиппокампа.

В — Спонтанные колебания величины  $\varphi$  в единичном узле решетки связанных отображений в области хаоса,  $q_e = 25$ ,  $q_i = 60$ ,  $\zeta = 0.7$ ,  $\varepsilon = 0.005$ .

Г — Залп колебаний в единичном узле решетки связанных отображений при синхронизации колебаний величины  $\varphi$ ,  $q_e = 25$ ,  $q_i = 35$ ,  $\zeta = 0.85$ ,  $\varepsilon = 0.005$ .

Д — Залп колебаний в единичном узле при синхронизации ритмики,

$$q_e = 25, q_i = 35, \zeta = 0.65, \varepsilon = 0.005.$$

Калибровка: А — по оси  $X$  миллисекунды, по оси  $Y$  — милливольты, В, Г и Д — ось  $X$  и ось  $Y$  — в безразмерных единицах. Множители для перевода в размерность электрофизиологических параметров нервной ткани — 100 микровольт и 1 миллисекунда.

а) амплитуда синхронных колебаний в несколько раз превышает амплитуду единичного всплеска; б) отчетливо выделяется низкочастотное модулирующее колебание синхронного залпа; в) после синхронного колебания наблюдается достаточно характерное медленное восстановление потенциала до относительно устойчивого состояния вблизи средней линии.

Характер синхронных колебаний системы сложным образом зависит от параметров  $q_e$ ,  $q_i$  и  $\zeta$ ,  $\varepsilon$ . Более высоким значениям  $q_e$  и  $q_i$  соответствует более высокая амплитуда синхронных залпов. Приближение параметров  $q_e$  и  $q_i$  к бифуркационной границе (13) при фиксированных значениях  $\zeta$  и  $\varepsilon$  отражается в незначительном увеличении частоты следования синхронных колебаний, частота увеличивается всего на 10–20%. Однако, при этом существенно меняется форма синхронных залпов. Исчезает медленночастотная модулирующая волна, амплитуда разрядов уменьшается, а сами залпы колебаний возникают на ступеньке постоянного потенциала (рис. 5, Д).

Рис. 6. Гистограммы распределения интервалов между всплесками колебаний в срезе гиппокампа и в модели.

А — модель, Б — срез гиппокампа; по оси X отложены секунды.

Распределение межзалповых интервалов, в общем, совпадало с наблюдавшимися частотными закономерностями при провокации эпилептогенеза в срезах с помощью повышенной концентрации  $K^+$  и добавлении пенициллина [44–46, 48], хотя в отдельных опытах распределение интервалов могло иметь и более размытый характер (рис. 6). Частота следования синхронных залпов колебаний модели существенно изменяется только при вариациях параметра  $\varepsilon$ . Изменение данного параметра на порядок изменяет

частоту следования залпов в 5–6 раз (рис. 7).

Рис. 7. Зависимость частоты вспышек колебаний в модели от параметра  $\varepsilon$ : А —  $\varepsilon = 0.01$ ,  
Б —  $\varepsilon = 0.005$ , В —  $\varepsilon = 0.001$  (калибровка для всех записей одна и та же).

Удаление диффузионного члена из аргумента сигмоидной кривой, или его удаление из линейной части уравнения (5) приводит к подавлению возможности генерации спонтанных синхронных залпов (рис. 8).

**4.3. Вызванная активность.** При стимуляции коллатералей Шаффера в срезах гиппокампа в областях CA1—CA2 регистрируется вызванный потенциал, отражающий кооперативный ответ клеток на стимуляцию (рис. 9, А). При блокаде тормозных взаимодействий между нейронами, которая достигается добавлением в межклеточную среду ингибитора ГАМК<sub>A</sub> рецепторов пикротоксина, вызванный потенциал трансформируется в эпилептический синхронный полевой потенциал (рис. 9, Б), который по своим параметрам мало отличается от спонтанного синхронного потенциала. Особенность синаптической активации клеток в полях CA1–CA2 гиппокампа заключается в том, что возбуждение поступает по коллатералям Шаффера на нейроны по принципу "сразу всем". С учетом этого факта мы попытались смоделировать вызванный потенциал в клеточных слоях гиппокампа в модельных условиях, взяв за основу моделирования стимулирующего возмущения в решетке (5) представление формы вызванных ответов посредством суперпозиции затухающих гармонических компонент [4, 17, 18].

Рис. 8. Роль диффузионного члена  $\Delta_{n,m}^t$  для организации синхронных разрядов в модели ( $q_e = 25$ ,  $q_i = 35$ ,  $\zeta = 0.8$ ,  $\varepsilon = 0.005$ ).

А — синхронные разряды при наличии диффузионного члена как в линейной части уравнения (5), так и в аргументе сигмоидной функции. Б — то же самое, при удалении диффузионного члена из аргумента сигмоидной функции. В — диффузионный член удален из линейной части.

Калибровка для всех записей одна и та же.

Стимулирующее возмущение

$$\delta(t) = \begin{cases} A \exp(-\alpha(t - t_{st})) \cdot \cos(\omega(t - t_{st})), & t \geq t_{st}, \\ 0, & t < t_{st} \end{cases} \quad (16)$$

прикладывается мультипликативно ко всем узлам решетки (5) в момент  $t = t_{st}$ . Константы здесь приняты следующие  $A = -5$ ,  $\alpha = 0.4$  и  $\omega = \pi$ . Возмущение (16), представляет собой единственную двухпериодическую компоненту  $\cos(\omega(t - t_{st}))$ , экспоненциально спадающую к нулю.



Рис. 9. Вызванная активность в гиппокампе  
и вызванные колебания в модели.

А — Вызванный ответ в слое СА1 гиппокампа при стимуляции коллатералей Шаффера. Б — Вызванный стимуляцией коллатералей Шаффера синхронный полевой потенциал в зоне СА1 гиппокампа при блокаде тормозных синапсов пикротоксином. В — Вынужденные колебания в модели в ответ на возмущение  $\delta(t)$  при параметрах  $q_e$  и  $q_i$ , принадлежащих к области хаоса, —

$q_e = 25$ ,  $q_i = 60$ ,  $\zeta = 0.7$ ,  $\varepsilon = 0.005$ . Г — Вынужденное синхронное колебание в модели в ответ на возмущение  $\delta(t)$  при параметрах  $q_e$  и  $q_i$ , расположенных вблизи линии бифуркации —  $q_e = 25$ ,  $q_i = 35$ ,  $\zeta = 0.85$ ,  $\varepsilon = 0.005$ .

Калибровка: А и Б — ось  $X$  в микровольтах, ось  $Y$  в миллисекундах; В и Г — та же, что и на рис. 4.

При таких условиях внешнего возмущения в области параметров  $q_e$  и  $q_i$ , расположенных ниже линии  $q_e \approx 2q_i$ , наблюдаются вынужденные колебания, достаточно близко соответствующие по своим характеристикам вызванным потенциалам в срезах гиппокампа (рис. 9, В). Однако, амплитуда этих колебаний не фиксирована, как у вызванных потенциалов, а случайным образом меняет свое значение, несмотря на неизменяющиеся параметры действующего внешнего возмущения. В области параметров модели  $q_e$  и  $q_i$ , расположенных ниже прямой  $q_e \approx q_i$  и выше линии  $q_e \approx 2q_i$ , удается получить вынужденное синхронное колебание, соответствующее вызванному эпилептическому разряду в клеточных слоях гиппокампа (рис. 9, Г).

**5. Обсуждение.** Для экстраклеточно регистрируемого в нервной ткани потенциала определяющее значение в каждый момент времени имеет соотношение количества нейронов, находящихся в состоянии деполяризации (инъекция свободных зарядов в межклеточное пространство) и в состоянии гиперполяризации (ретранспорт свободных зарядов в объем клетки). В модели этот баланс задается разностью двух нелинейных членов  $S(\varphi_{n,m}^t + \zeta \Delta_{n,m}^t, q_e)$  и  $\Theta(\varphi_{n,m}^t, q_i)$ , а максимальные концентрации положительного и отрицательного свободных зарядов — величинами параметров  $q_e$  и  $q_i$ .

Эти параметры играют ключевую роль при организации возможных функциональных состояний модели, начиная от хаоса и вплоть до синхронизированной активности. Переход от хаоса (физиологической нормы) к состоянию синхронизированной активности (эпилепсии) достигается или посредством увеличения параметра  $q_e$  при фиксированном  $q_i$  или посредством уменьшения  $q_i$  по отношению к  $q_e$ . Синхронная залповая активность обнаруживается в области, примыкающей к границе бифуркационного перехода (13) (см. рис. 3). В экспериментальных условиях на срезах гиппокампа подобная провокация эпилептической активности достигается либо блокадой тормозных синаптических процессов, гиперполяризующих мембраны [44–46], либо непосредственным смещением ионного баланса путем увеличения ионов  $K$  в межклеточной жидкости [11, 24, 40] или блокадой  $K$ –каналов в мембранах клеток [10, 41].

Увеличение параметра связи  $\zeta$  приводит к увеличению амплитуды синхронных колебаний системы. Нечто подобное можно наблюдать и в эксперименте, при увеличении концентрации блокатора тормозных рецепторов пикротоксина [44]. Последнее вызывает увеличение возбуждающих синаптических влияний со стороны пирамидных клеток. Однако, снижение ве-

личины  $\zeta$  при фиксированных  $q_e$  и  $q_i$  вызывало качественное изменение формы судорожных разрядов (рис. 5, Д). Такая картина весьма характерна для эпилептогенеза в срезах гиппокампа, который наблюдается при пониженном содержании ионов Са в омывающей среде и блокаде синаптического проведения [23, 27, 49].

Для организации синхронной залповой активности существенное значение имеет наличие диффузионного члена  $\Delta_{n,m}^t$  не только в линейной части отображения (5), но также и в аргументе сигмоидной функции  $S(\varphi_{n,m}^t + \zeta \Delta_{n,m}^t, q_e)$ . Удаление этого члена из линейной или нелинейной (из аргумента сигмоидной кривой) частей данного отображения исключает возможность организации подобной залповой активности. Иными словами, возможность генерации синхронных залпов реализуется при наличии как "синаптической", так и "электротонической" компонент связи в нервных тканях. Отсюда в частности следует, что электротоническое взаимодействие между нейронами в слоях гиппокампа СА1–СА3 может также иметь принципиальное значение для развития эпилептогенеза в гиппокампе [49].

Уменьшение  $\varepsilon$  с 0.01 до 0.001 вызывает снижение частоты генерации вспышек колебаний в модельной системе в 5–6 раз. В экспериментах на срезах было показано, что укорочение длительности постдеполяризационного пароксизмального сдвига на мембранах клеток с 600 – 800 мсек до 100 мсек соответствует увеличению частоты судорожных разрядов в 5 – 6 раз [48]. При выбранной нами тактовой длительности  $\tau = 1$  мсек это будет соответствовать изменению малого параметра  $\varepsilon$  в модельной системе от  $\sim 0.0015$  до 0.01. Физиологическая трактовка полученного результата может указывать на то, что для развития эпилептогенеза в нервной ткани определяющее значение, по-видимому, имеет нарушение функций мембран клеток и, в первую очередь, снижение ретранспорта ионов  $K$  из межклеточного пространства. Избыток свободных зарядов, который в результате этого накапливается во внеклеточной среде, судя по всему, существенно увеличивает взаимодействие между нейронами как за счет электротонических влияний, так и в результате снижения порогов возбуждения.

В предложенной модели в первом приближении выполнена имитация вызванных потенциалов, которые можно наблюдать в срезах гиппокампа. Однако, на первом этапе построения модели, не удалось получить стабильность воспроизведения амплитуды вынужденного колебания системы на фиксированное возмущение. Это, по-видимому, связано с тем, что возмущение, задаваемое случайным образом, попадает на случайные рабо-

чие участки сигмоидной кривой  $S(\varphi, q_e)$ . В результате этого амплитуда и фаза вынужденного колебания системы изменяются случайным образом (рис. 9, В). Можно предположить, что в гиппокампе тормозные интернейроны, выполняющие функции опережающего торможения (рис. 1), являются системой настройки входа клеточного модуля в зависимости от состояния системы в момент времени  $t$ .

Мы предполагаем, что в дальнейших исследованиях как в эксперименте, так и на модели, удастся более детально разобраться в физиологической природе параметров предложенной модели и, возможно, развить наши представления о причинах эпилептогенеза.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант N 97-01-01078). Статья подготовлена при поддержке Федеральной целевой программы "Интеграция" (проект 2.1-326.53).

#### Список литературы

1. Гроудис Ю., Гутман А., Курас А., Милдажис В., Милюкас В., Мицкене В., Муцкус К. (1972) Квант ЭЭГ (понятие, оценка величины, регистрация) // Доклады АН СССР, 1972. Т. 204. С. 1246–1249.
2. Гутман А. М. Биофизика внеклеточных полей мозга. М., Наука, 1980.
3. Дудкин А. О., Пеймер С. И., Хомутов С. С., ШUTOVA И. Е. Использование переносных модулей в методике переживающих срезов мозга. // Физиологический журнал СССР, 1988. Т. 74. С. 599–601.
4. Жадин М. Н. Биофизические механизмы формирования электроэнцефалограммы. М., Наука, 1984.
5. Сбитнев В. И. Перенос спайков в статистических нейронных ансамблях. III. Фазовый переход в модели поля СА3 гиппокампа // Биофизика, 1977. Т. 22. С. 523–528.

6. *Сбитнев В. И.* Перенос спайков в статистических нейронных ансамблях. Вызванный эпилептический очаг в модели поля CA3 гиппокампа // Биофизика, 1979. Т. 24. С. 141–146.
7. *Aihara K., Takabe T., Toyoda M.* Chaotic neural networks // Phys. Lett., 1990. A 144. P. 333–340.
8. *Amit D. J., Gutfreund H., Sompolinsky H.* Spin-glass models of neural networks // Phys. Rev., 1985. A 32. P. 1007–1018.
9. *Amit D. J., Gutfreund H., Sompolinsky H.* Storing infinite numbers of patterns in a spin-glass model of neural networks // Phys. Rev. Lett., 1985. V. 55. P. 1530–1533.
10. *Avoli M.* On the synchronous activity induced 4-AP in the CA3 subfield of juvenile rat hippocampus // Neurosci. Lett., 1993.
11. *Avoli M.* Synchronous potentials and elevations in [K]o in the adult rat enthorinal cortex maintained in vitro // Neurosci. Lett., 1995. V. 185. P. 155–158.
12. *Bernardo L.C.* N-metil-d-aspartate transmission modulates GABAB-mediated inhibition of rat hippocampal piramidal neurones in vitro // Neurosci., 1995. V. 68. P. 637–643.
13. *Cessac B., Doyon B., Quoy M., Samuelides M.* Mean-field equations, bifurcation map and route to chaos in discrete time neural networks // Physica, 1994. D 74. P. 24–44.
14. *Cross M. C., Hohenberg P. C.* Pattern formation outside of equilibrium // Rev. Mod. Phys., 1993. V. 65. P. 851–1112.
15. *Destexhe A.* Stability of periodic oscillations in a network of neurons with time delay // Phys. Lett., 1994. A 187. P. 309–316.
16. *Destexhe A.* Oscillations, complex spatiotemporal behavior, and information transport in networks of excitatory and inhibitory neurons // Phys. Rev., 1994. E 50. P. 1594–1606.
17. *Freeman W. J.* Linear approximation of prepyriform evoked potentials in cats // Exp. Neurol., 1962. V. 5. P. 477.
18. *Freeman W. J.* Changes in prepyriform evoked potential with food deprivation and consumption // Exp. Neurol., 1962. 6: 12.
19. *Freeman W. J.* Mass Action in the Nervous System. Academic Press, New York, 1975.
20. *Freeman W. J.* Nonlinear gain mediating cortical stimulus-response re-

lations // Biol. Cybernetics, 1979. V. 33. P. 237–247.

21. *Freeman W. J.* Tutorial on neurobiology: from single neurons to brain chaos // Int. J. Bifurcation & Chaos, 1992. V. 2. P. 451–482.

22. *Freeman W. J., Jakubith S.* Bifurcation analysis of continuous time dynamics of oscillatory neural networks. In: Aertsen, A. (ed) Brain theory, Elsevier Science Publishers B. V., Berlin, Heidelberg, 1993. P. 183–207.

23. *Haas U. L., Jefferys J. G. R.* Low-calcium field burst discharges of CA1 pyramidal neurones in rat hippocampal slices // J. Physiology, 1984. V. 354. P. 185–201.

24. *Hablitz J. I., Landervold A.* Hippocampal excitability and changes in extracellular potassium // Exp. Neurology, 1981. V. 71. P. 410–420.

25. *Haken H.* Cooperative phenomena in systems far from thermal equilibrium and in nonphysical systems // Rev. Mod. Phys., 1975. V. 47. P. 67–121.

26. *Haken H.* Synergetics: an overview // Rep. Prog. Phys., 1989. V. 52. P. 515–553.

27. *Heinemann U., Francescetti S., Hamon B., Konnerth A., Yaari Y.* Effects of anticonvulsants on spontaneous epileptiform activity which develops in the absence of chemical synaptic transmission in hippocampal slices // Brain Research, 1985. V. 325. P. 349–352.

28. *Holden A. V., Tucker J. V., Thompson B. C.* The computational structure of neural systems. — In: Holden A. V., Kryukov V. I. (ed) Neurocomputers and attention I: neurobiology, synchronisation and chaos, Manchester Univ. Press, Manchester, 1991. P. 223–240.

29. *Kaneko K.* Relevance of dynamic clustering to biological networks // Physica, 1994. D 75. P. 55–73.

30. *Kaneko K.* Information cascade with marginal stability in a networks of chaotic elements // Physica, 1994. D 77. P. 456–472.

31. *Kaneko K.* Remarks on the mean field dynamics of networks of chaotic elements // Physica, 1995. D 86. P. 158–170.

32. *Kelso J. A. S.* Dynamic patterns: the self-organization of brain and behavior. MIT, Cambridge, 1995.

33. *Kwan H. C., Murphy J. T.* A basis for extracellular current density analysis in cerebellar cortex // J. Neurophys., 1974. V. 37. P. 170–180.

34. *Lacaille J.-C., Schwartzkroin P. A.* Striatum lacunosum-moleculare interneurons of hippocampal CA1 region. 2. Intracellular and intradendritic

recordings of local circute synaptic interactions // J. Neuroscience, 1988. V. 8. P. 1411-1424.

35. *Nicholson C., Freeman J. A.* Theory of current source–density analysis and determination of conductivity tensor for anural cerebellum // J. Neurophys., 1975. V. 38. P. 356–368.

36. *Peimer S. I., Dudkin A. O., Swerdlov A. G.* Response of hippocampal pacemaker-like neurones to low doses of ionizing radiation // Int. J. Radiation Biology, 1986. V. 49. P. 597–600.

37. *Pelinovsky D. E., Yakhno V. G.* Generation of collective-activity structures in a homogeneous neuron-like medium. I. Bifurcation analysis of static structures // J. Bifurcation & Chaos, 1996. V. 6. P. 81–87.

38. *Pelinovsky D. E., Yakhno V. G.* Generation of collective-activity structures in a homogeneous neuron-like medium. II. Dynamics of propagating and pulsating structures // Int. J. Bifurcation & Chaos, 1996. V. 6. P. 89–100.

39. *Pitts W.* Investigations on synaptic transmission. — In: H. von Foerster (ed) Cybernetics, Trans. 9 th Conf., Josiah Macy, New York, 1952. P. 159–162.

40. *Rutecki P. A., Lebeda F. G., Jonston D.* Epileptiform activity induced by changes in extracellular potassim in hippocampus // J. Neurophysiology, 1985. V. 54. P. 1363–1373.

41. *Rutecki P. A., Lebeda F. G., Jonston D.* 4-AP produce epileptiform activity in hippocampus and enhances synaptic excitation and inhibition // J. Neurophysiology, 1987. V. 57. P. 1911–1924.

42. *Sbitnev V. I.* Clustering in a coupled map lattice // Int. J. Bifurcation and Chaos, 1996. V. 6, N 8. P. 1495–1508.

43. *Sbitnev V. I.* Checkerboard spiral waves in a 2D coupled map lattice // Int. J. Bifurcation and Chaos, 1997. V. 7, N 11.

44. *Schneiderman J. H.* Low concentrations of penicillin reveal rhythmic synchronous synaptic potentials in hippocampal slice // Brain Research, 1986. V. 398. P. 231–241.

45. *Schwartzkroin P. A., Prince D. A.* Pennicilin-induced epileptiform activity in the hippocampal in vitro preparation // Ann. Neurol., 1977. V. 1.

46. *Schwartzkroin P. A., Prince D. A.* Changes in exitatory and inhibitory synaptic potentials leading to epileptogenic activity // Brain Research, 1980. V. 183. P. 61–76.

47. *Sompolinsky H., Crisanti A., & Sommers H. J.* Chaos in random neural

networks // Phys. Rev. Lett., 1988. V. 61. P. 256–262.

48. *Tancredy V., Avoli M.* Control of spontaneous epileptiform discharges by extracellular potassium: an "in vitro" study in the CA1 subfield of the hippocampal slice // Exp. Brain Research, 1987. V. 67. P. 363–372.

49. *Taylor C. P., Dudek F. E.* Synchronization without active chemical synapses during hippocampal afterdischarges // J. Neurophysiology, 1984. V. 52. P. 143–155.

50. *Traub R. D., Colling S. B., Jefferys J. G. R.* Cellular mechanisms of 4-aminopyridine-induced synchronized after-discharges in the rat hippocampal slice // Journal of Physiology, 1995. V. 489. P. 127–140.

51. *Vida I., Czopf J., Czen G.* A current–source density analysis of the long-term potentiation in the hippocampus // Brain Res., 1995. V. 671. P. 1–11.

52. *Warman E. N., Durand D. M.* Reconstruction of hippocampal CA1 pyramidal electrophysiology by computer simulation // J. Neurophysiology, 1994. V. 71. P. 2033–2045.

53. *Willeboordse F. H., Kaneko K.* Pattern dynamics of a coupled map lattice for open flow. Physica, 1995. D 86. P. 428–455.

54. *Williams S., Samulack D. D., Beaulieu C., Lacaille J.-C.* Membrane properties and synaptic responses of interneurons located near striatum lacunissimumoleculare/radiatum border of area CA1 in whole-cell recording from rat hippocampal slice // J. Neurophysiology, 1994. V. 71. P. 2217–2235.

55. *Willis J. B., Ge Y. C., Wheal H. V.* Simulation of epileptiform activity in hippocampus // J. Neurosci. Meth., 1993. P. 205–213.

56. *Wilson H. R., Cowan J. D.* Excitatory and inhibitory interactions in localised populations of model neurons // Biophys. J., 1972. V. 12. P. 1–24.