

УДК 519.7

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕГОСЯ ПОВЕДЕНИЯ В СПОНТАННОЙ НЕКОНВУЛЬСИВНОЙ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ У КРЫС

© 2006 г. А. А. Короновский, Г. Д. Кузнецова, И. С. Мидзяновская, Е. Ю. Ситникова,
член-корреспондент РАН Д. И. Трубецков, А. Е. Храмов

Поступило 06.02.2006 г.

Изучение сложного поведения ансамблей нейронных элементов привлекает в последнее время значительный интерес со стороны исследователей. С этой точки зрения головной мозг, являющийся чрезвычайно сложным нейронным ансамблем, представляется интересным объектом для исследования. Изучение головного мозга имеет теоретический интерес и большое прикладное значение, поскольку выявление основных закономерностей функционирования мозга позволяет найти причины возникновения и развития патологий центральной нервной системы [1].

При исследовании процессов, происходящих в головном мозге, часто используются подходы, основанные на построении относительно простых моделей отдельных нейронов [2], которые затем связываются друг с другом [3]. Следующим шагом в сторону усложнения рассматриваемых моделей является рассмотрение цепочек, решеток и сетей из элементов, моделирующих отдельные мозговые структуры [4]. Очевидно, что результаты, полученные из рассмотрения таких моделей, должны сопоставляться с результатами экспериментальных наблюдений.

Несколько другим подходом является изучение экспериментальных временных рядов и анализ их методами нелинейной динамики [5, 6]. В частности, здесь можно отметить работу [7], в которой была сделана попытка определить направленность связи между различными участками коры головного мозга для диагностики их функционального взаимодействия.

Целью настоящей работы является диагностика динамического поведения в случае спонтанной судорожной активности неконвульсивного типа. Для этой цели использовалась долговремен-

ная регистрация пароксизмальной активности у животных, генетически предрасположенных к абсанс-эпилепсии (крысы линии WAG/Rij). Судорожная активность оценивалась экспертом по электрокортикограмме (ЭКоГ), записанной у интактных свободноподвижных животных с хронически вживленными электродами, как описано в [8]. Длительность ЭКоГ-записей варьировала от 6 ч до 4 сут. В работе использовались как самцы ($n = 5$), так и самки ($n = 6$) данной линии крыс. Фрагменты типичных временных рядов (энцефалограмм), снятых с различных участков головного мозга крысы, представлены на рис. 2. Видно, что судорожный разряд пик-волнового типа, характерный для этого вида эпилепсии [8], представляет собой вспышку генерализованной синхронной активности участков головного мозга, что находит свое отражение в увеличении амплитуды регистрируемых колебаний. Таким образом, типичная энцефалограмма, регистрируемая в ходе наших наблюдений, представляет чередование

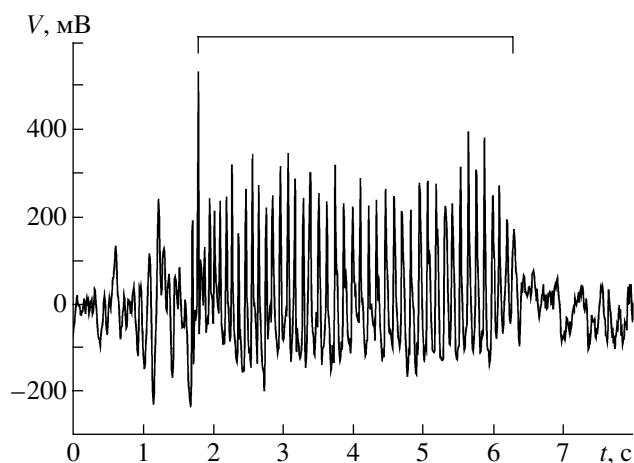


Рис. 1. Фрагмент типичного временного ряда (энцефалограммы), снятого с фронтальной области коры головного мозга крысы. Квадратной скобкой показан интервал времени, соответствующий эпилептическому припадку.

Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии
Российской Академии наук, Москва
Саратовский государственный университет
им. Н.Г. Чернышевского

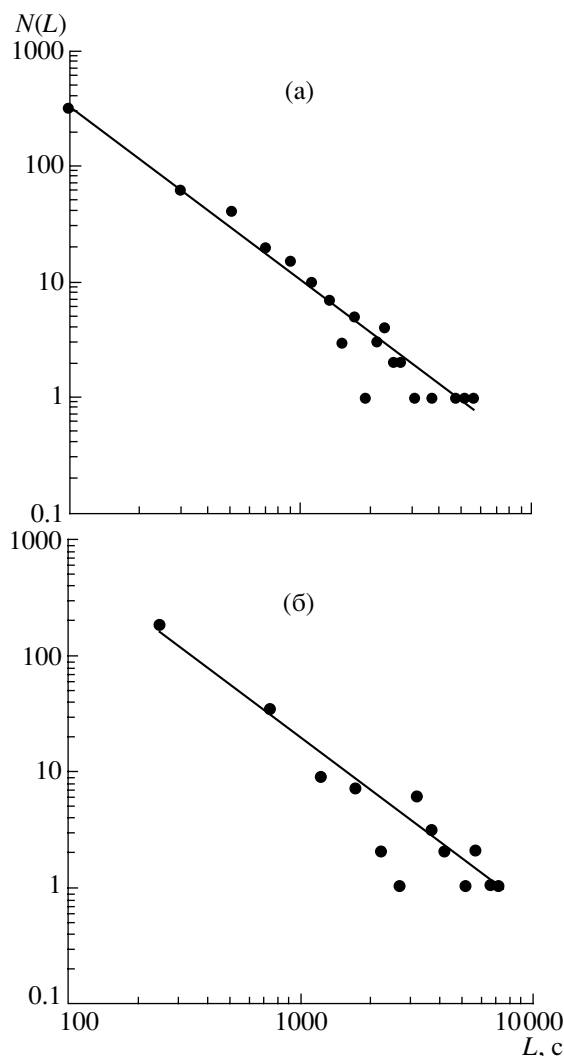


Рис. 2. Распределения $N(L)$ длительностей L ламинарных фаз для одной из крыс (в двойном логарифмическом масштабе). Точками нанесены данные, полученные в ходе наблюдений. Прямые линии аппроксимируют экспериментально полученные распределения и соответствуют степенной зависимости (1) с показателем степени $\alpha = -\frac{3}{2}$: а – ночное время; б – дневное время.

низкоамплитудных полиритмических участков ЭКоГ, соответствующих “нормальному” функционированию головного мозга (будем называть такие участки ламинарными), и участков высокоамплитудной генерализованной активности с относительно стабильной несущей частотой и высокой амплитудой (условимся называть эти участки турбулентными фазами), соответствующих эпилептическим припадкам.

В результате проведенных исследований установлено, что чередование судорожной активности и нормального функционирования мозга может быть хорошо описано в рамках динамики on-off-переме-

жаемости [9–11]. Такое заключение сделано на основании анализа распределений длительностей фаз нормального функционирования мозга (длительностей ламинарных фаз), полученных в результате эксперимента.

Разобьем шкалу длительности ламинарных фаз L на диапазоны шириной ΔL . Обозначим число ламинарных фаз, длительность которых находится в интервале времен $L \in (L_i, L_i + \Delta L)$ ($i = 0, 1, 2, \dots$), через $N(L)$. На рис. 2 показаны распределения $N(L)$ длительностей L ламинарных фаз для одной из крыс с учетом статистики по всем 4 дням, в течение которых проводились измерения. Распределения построены в двойном логарифмическом масштабе, точками нанесены экспериментальные данные по длительности ламинарных фаз, полученных в ходе наблюдений. Поскольку судорожная активность данного типа зависит от времени суток (наблюдается циркадная периодичность в частоте появления судорог [12]), анализ данных проводился отдельно для светлой и темной фазы суток. Рис. 2а соответствует данным, полученным в ночное время, когда судорожная активность резко возрастает, и статистика получается существенно более богатая). На рис. 2б показано аналогичное распределение, построенное для судорожной активности, зарегистрированной в дневное время, когда частота возникновения припадков существенно меньше.

Известно, распределение ламинарных фаз для on-off-перемежаемости подчиняется степенному закону

$$N(L) = \beta L^\alpha, \quad (1)$$

где α и β – параметры степенного распределения (соответственно показатель степени и нормировочный множитель) с показателем степени $\alpha = -\frac{3}{2}$ (см. более подробно [9, 10]).

Из рис. 2 видно, что экспериментальные распределения длительностей ламинарных фаз (точки на рисунке) в двойном логарифмическом масштабе близки к прямой линии, которая характерна для степенного закона распределения с показателем степени $\alpha = -3/2$. Прямые сплошные линии на рис. 2а, 2б аппроксимируют экспериментально полученные распределения и соответствуют степенной зависимости (1) с показателем степени $\alpha = -3/2$. Соответствующие параметры аппроксимации определялись численно путем минимизации среднеквадратичного отклонения теоретического распределения (1) от экспериментальных данных.

Важно отметить, что перемежающееся поведение было диагностировано как для светлой, так и темной фазы суток, сильно различающихся по интенсивности возникновения судорог. При этом у данных животных для ночного интервала характерно большее число судорог по сравнению со

светлой фазой суток. Это приводит соответственно к уменьшению средней длительности (L) ламинарных фаз. В то же это уменьшение среднего значения длительности ламинарных фаз не меняет характер распределения длительностей ламинарных фаз и не приводит к нарушению того же степенного закона с показателем степени $\alpha = -\frac{3}{2}$.

Аналогичные результаты были получены для всех проанализированных наблюдений спонтанной судорожной активности данного типа у свободноподвижных интактных крыс (11 крыс). Таким образом, можно сделать вывод о том, что чередование судорожной и нормальной активности головного мозга крыс WAG/Rij является перемежаемостью on-off-типа и подчиняется универсальной закономерности, свойственной для данного типа перемежающегося поведения.

Полученные результаты могут послужить отправной точкой для дальнейшего изучения эпиптогенеза. В частности, известно, что одним из механизмов, лежащих в основе перемежающегося поведения on-off-типа, является сосуществование в системе двух различных процессов, один из которых может рассматриваться как некий бифуркационный параметр для другого (см. более подробно [9, 10]). Пока первый процесс характеризуется подпороговым значением соответствующих переменных, в подсистеме, ответственной за второй процесс, реализуется устойчивое состояние равновесия (ламинарная фаза). Превышение первым процессом некоторого порогового (бифуркационного) значения может приводить к тому, что в подсистеме, соответствующей второму процессу, неподвижное состояние теряет свою устойчивость, что приводит к "запуску" принципиально другого типа поведения (турбулентная фаза), которое наблюдается до тех пор, пока переменные, соответствующие первому процессу, не вернуться в докритическое состояние, что снова приведет к изменению типа поведения и установлению ламинарной фазы. Таким образом, возможность развития судорожной активности у крыс с генетической абсенс-эпилепсией может быть обусловлено некоторым вторым (относительно медленным по сравнению с характерным периодом колебаний, наблюдаемым во временной реализации) процессом, который и управляет возникновением и исчезновением эпилептических припадков. Учитывая, что с увеличением

возраста частота возникновения эпилептических припадков у крыс возрастает [13], можно сделать также дальнейшее предположение о том, что второй управляющий припадками процесс с течением времени ускоряется, а его характерный временной масштаб, соответственно, уменьшается. Можно надеяться, что с помощью специально поставленных экспериментов удастся выявить этот предполагаемый управляющий параметр. Это в свою очередь позволило бы в дальнейшем найти способы удерживания его в докритическом диапазоне, не позволяющем развиться эпилептическому процессу.

Работа выполнена при поддержке научно-образовательного центра "Нелинейная динамика и биофизика" при Саратовском госуниверситете им. Н.Г. Чернышевского (CRDF REC-006) и программы Президиума РАН "Фундаментальные науки – медицине". Авторы приносят благодарность за финансовую поддержку ФНП "Династия".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tass P.A., Dolan K., Morosan P. et al.* // Phys. Rev. Lett. 2003. V. 90. P. 088101.
2. *Казанцев В.Б., Некоркин В.И., Велардэ М.Г.* // Изв. вузов. Радиофизика. 1998. Т. 41. С. 1623–1635.
3. *Nekorkin V.I., Kazantsev V.B., Velarde M.G.* // Eur. Phys. J. B. 2000. V. 16. P. 147.
4. *Kazantsev V.B., Nekorkin V.I., Binczak S., Bilbaut J.M.* // Phys. Rev. E. 2003. V. 68. P. 017201.
5. *Tass P.A., Rosenblum M.G., Weile J. et al.* // Phys. Rev. Lett. 1998. V. 81. P. 3291–3294.
6. *Rosenblum M., Pikovsky A., Kurths J. et al.* In: Handbook of Biological Physics. L.: Elsevier Sci., 2001. P. 279–321.
7. *Smirnov D.A., Bodrov M.B., Velazquez J.L.P. et al.* // Chaos. 2005. V. 15. P. 024102.
8. *van Luijtelaaar E.L., Coenen A.M.* // Neurosci Lett. 1986. V. 70. P. 393–397.
9. *Platt N., Spiegel E.A., Tresser C.* // Phys. Rev. Lett. 1993. V. 70. P. 279–282.
10. *Heagy J.F., Platt N., Hammel S.M.* // Phys. Rev. E. 1994. V. 49. P. 1140–1150.
11. *Hramov A.E., Koronovskii A.A.* // Europhys. Lett. 2005. V. 70. P. 169–175.
12. *Luijtelaaar E.L., Coenen A.M.* // Epilepsy Res. 1988. V. 2. P. 331–336.
13. *Coenen A.M., Van Luijtelaaar E.L.* // Epilepsy Res. 1987. V. 1. P. 297–301.