

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ


КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ

Направление: 03.04.02 Физика
Профиль: Медицинская физика

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

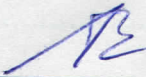
МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ РАСПРОСТРАНЯЮЩЕЙСЯ
ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ И ЕЁ ВЛИЯНИЯ НА ФОНОВУЮ
ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ КОРЫ МОЗГА
КРЫСЫ

Студент 2 курса группы 06-119
«15» 06 2023 г.

 (Теренина М.С.)

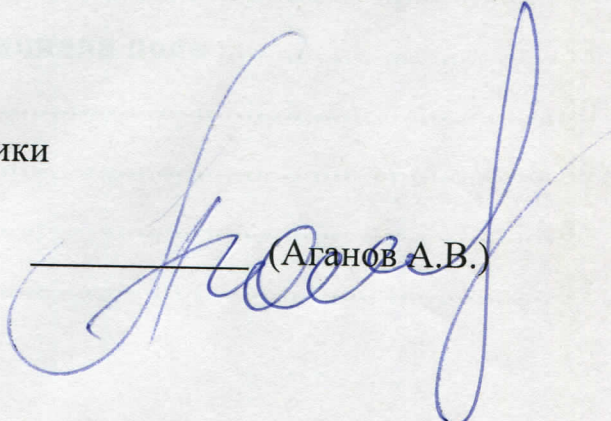
Научный руководитель
доцент кафедры медицинской физики

к.б.н
«15» 06 2023 г.

 (Захаров А.В.)

Заведующий кафедрой медицинской физики
д.х.н., профессор

«15» 06 2023 г.

 (Аганов А.В.)

Казань-2023

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	6
1.1. Распространяющаяся деполяризация	6
1.2. Типы моделей	8
1.4. Нарушение гомеостаза сосудисто-нервного узла во время РД ..	17
1.5. Диффузия калия и глутамата может влиять на распространение РД	21
1.6. Электро-диффузия	22
1.7. Механизмы восстановления концентраций	23
1.8. Na / K-насос и удаление глиального калия	23
1.9. Синаптический сбой	24
1.10. Роль набухания клеток и синаптических взаимодействий в РД	24
1.10.1. Набухание клеток	24
1.10.2. Синапсы	25
2. Экспериментальная часть	26
2.1. Выбор инструментов для моделирования РД	26
2.2. Детали реализации	28
2.3. Результаты	29
3. Результаты	33
3.1. Вычисление локального потенциала поля	33
3.2. Экспериментальные данные	40
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	44
ВЫВОДЫ	45
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	47

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВКП – внутриклеточное пространство

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

КРД – кортикальная распространяющаяся депрессия

МКП – межклеточное пространство

НМДА – N-метил-D-аспартат

ПДС – пароксизмальный деполяризационный сдвиг

РД – распространяющаяся деполяризация

ЦНС – центральная нервная система

ЭКП – экстраклеточное пространство

ВКП – внутриклеточное пространство

ДР – диффузии-реакции

ГХК – Гольдман-Ходжкин-Кац

ВВЕДЕНИЕ

Распространяющаяся деполяризация (РД) это стереотипная реакция нервной ткани, выражающаяся кратковременной клеточной деполяризацией высокой интенсивности. В период распространения РД происходят разнообразные обратимые изменения состояния нервной ткани. Например, локальная деполяризация клеток, нарушается ионный гомеостаз, возникает падение сопротивления на мембране, формируется депрессия спонтанной и вызванной активности нейронов. В то же время концентрация ионов калия может быстро повыситься до 30 – 50 мМ, а концентрации хлора, натрия и кальция упасть. Из внеклеточного пространства вода хорошо быстро проникает в клетки, что вызывает их набухание и в последствии уменьшение внеклеточного пространства. Наибольшее увеличение объемов происходит в дендритах и соме нейронов. Тогда считается, что произошла почти полная деполяризация клеточных мембран: уменьшение отрицательного потенциала, которое вызывает открытие ионных каналов, вход и выход ионов с образованием электрического импульса между нейронами. Кортикальная РД распространяется посредством синаптической передачи, где нейромедиаторы высвобождаются из окончаний нейронов, переносятся через синаптическую щель и стимулируют рецепторы на постсинаптической мембране другого нейрона. Таким образом, РД передается далее и этот процесс может длиться несколько минут. Волна распространяющейся деполяризации увеличивает локальный кровоток почти вдвое, а затем наблюдается снижение кровотока. Тогда нарастает общее электрическое сопротивление ткани во время РД ввиду уменьшения внеклеточного пространства в связи с набуханием клеток, при этом уменьшается входное сопротивление мембраны нейронов.

Актуальность исследования распространяющейся деполяризации мозга в наше время связана с недостатком эффективных методов лечения различных заболеваний головного мозга, таких как инсульты, травмы головы, эпилепсия и другие. Распространяющаяся деполяризация мозга - это феномен, при

котором электрохимические сигналы в нервной системе идут в нарушенном режиме, что может привести к появлению осложнений здоровья.

Изучение механизмов развития и проявления распространяющейся деполяризации мозга позволит исследовать причины ее возникновения и на основе этого создать новые методы лечения. Более того, понимание физиологических процессов, лежащих в основе распространяющейся деполяризации мозга, может помочь улучшить диагностику и прогнозирование различных заболеваний, связанных с этим явлением.

Также исследование распространяющейся деполяризации мозга является ключевым инструментом для совершенствования методов идентификации и распознавания различных форм неврологических расстройств, что поможет в разработке инновационных методов лечения и увеличении эффективности терапии.

Итак, понимание механизмов возникновения распространяющейся деполяризации мозга и развитие методов эффективного ее лечения является важным направлением современной медицинской науки.

Целью работы является создание модели возникновения РД в условиях эпилептической аппликации различных веществ.

Задачи были поставлены следующие:

1. Подобрать метод моделирования распространяющейся деполяризации (РД).
2. Воспроизвести в модели условия эпилептической аппликации калий-хлора.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространяющаяся деполяризация

Распространяющаяся деполяризация (РД) или депрессия, - это бегущая волна низкой скорости (мм / мин), сопровождающаяся деполяризацией нейронов и перемещением ионов между внутриклеточным и внеклеточными пространствами, что временно приводит к снижению электрической активности (рисунок 1) [1]. РД наблюдается при различных неврологических состояниях, например, ишемический инсульт, мигрень с аурой, черепно-мозговая травма и эпилепсия [2].

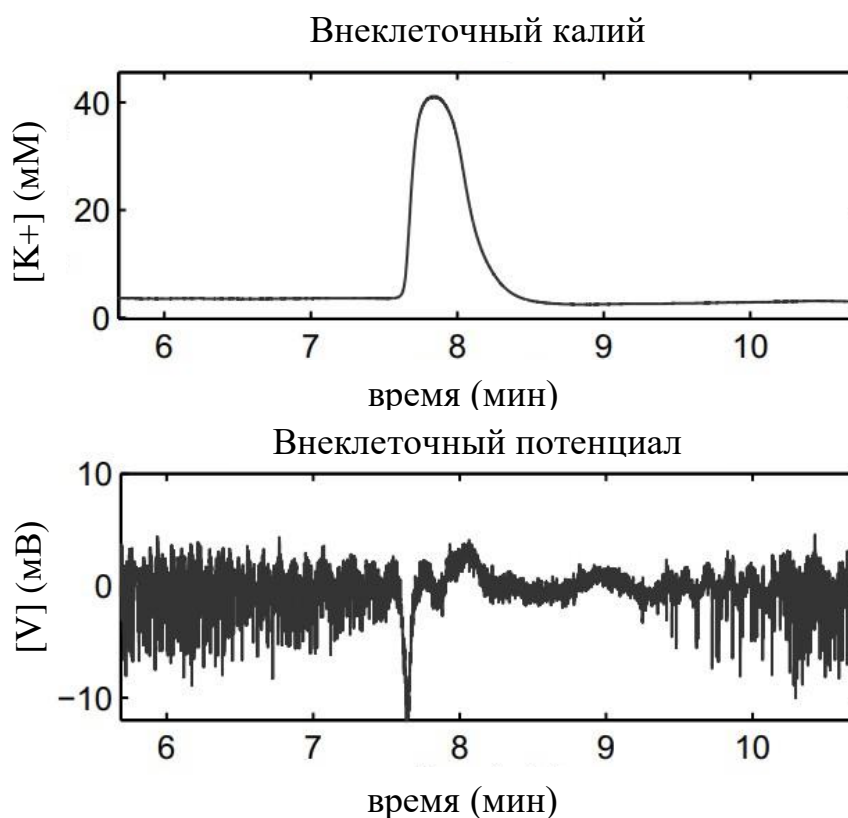


Рисунок 1 – Нарушение концентрации ионов и подавление электрической активности нейронов

Концентрация внеклеточного калия (верхний рисунок 1) и внеклеточный потенциал (нижний рисунок 1) во время РД в фиксированном положении (кора головного мозга крыс *in vivo*). Резкое высвобождение нейронального K^+ в ЭКС наблюдается во время $t = 7.7$ мин. К временной дисфункции нейронов и прекращению внеклеточной электрической активности приводит перераспределение ионов калия, натрия, хлора и кальция между внутри- и внеклеточными пространствами. В данных нормоксических условиях восстановление $[K^+]$ (через 1 минуту) и электрической активности (через 2-3 минуты) происходит относительно быстро.

Вызвать РД экспериментально можно несколькими способами. Ими являются: ишемия, интенсивная электрическая стимуляция, механическое повреждение или локальное применение K^+ или глутамата. Эти стимулы приводят к повышенному возбуждению нейронов и в последствии к деполяризации мембран. Подобно потенциалу действия, однажды запущенная РД распространяется полностью, независимо от типа или интенсивности стимула.

Существуют четыре гипотезы, объясняющие распространение РД. Гипотезы калия и глутамата утверждают, что РД распространяется посредством диффузии внеклеточного калия или глутамата соответственно. Гипотеза нейронных синаптических соединений утверждает, что РД распространяется путем открытия нейрональных синаптических соединений, тогда как глиальная гипотеза предполагает, что РД вызывается передачей через глиальные синаптические соединения. Но ни одна из гипотез не может полностью объяснить экспериментальные наблюдения, и распространение. Вероятно, осуществляется комбинацией этих механизмов [3].

Локальное повышение концентрации калия может вызвать РД и деполяризовать нейроны и их терминали. Последующий выброс глутамата и других нейромедиаторов приведет к еще большей деполяризации нейронов и запустит процессы автогенерации РД. В гиппокампе очаг деполяризации появляется в области апикальных дендритов и позже распространяется к соме

нейронов. Важную роль в генерации РД играют НМДА-рецепторы. Можно наблюдать кратковременное возбуждение пирамидных нейронов гиппокампа и новой коры до начала массивной деполяризации и развития негативного сдвига постоянного потенциала. Внеклеточные и внутриклеточные механизмы работают взаимосвязанно и отражают активацию пирамидных нейронов на переднем фронте волны РД со стороны внеклеточного пространства.

Отрицательный сдвиг высокой амплитуды постоянного потенциала служит явным показателем наличия волны РД во внеклеточной среде. Количество деполяризованных нейронов можно оценить по амплитуде РД, а скорость реполяризации клеточных мембран по длительности волны РД. Длительность волны РД зависит в большей степени от энергетического статуса нервной ткани, по причине того, что восстановление ионного градиента после РД затрачивает большое количество энергии. Этот процесс требует активной работы Na/K- АТФазы.

Вызов РД методами поверхностной аппликации или микроинъекции хлористого калия широко используется в экспериментальных исследованиях. Но кроме этого такие патологические или экспериментальные состояния как прямое механическое воздействие, тетаническая стимуляция, использование химических агентов, ацетилхолина, глутамата или судорожная активность так же могут быть инициаторами развития РД. Было мнение, что способность к генерации РД свойственна только мозгу, находящемуся в патологическом состоянии, и позже выяснилось, что в здоровом мозге с хорошей оксигенацией и энергетическим снабжением может возникать РД, у анестезированных и неанестезированных животных.

1.2. Типы моделей

Существующие математические модели для расчета РД включают в себя две части. Первая – это моделирование, позволяющее проанализировать

взаимодействия внутри нервно-сосудистой единицы, приводящие к нарушению ионного гомеостаза и ионных градиентов, т.е. микроскопические процессы. А вторая часть – моделирование макроскопического распространения РД, т.е. диффузионных взаимодействий во всей ткани. Для описания второй части часто используют простые уравнения диффузии, в то время как макроскопические взаимодействия являются более сложным процессом. Динамика изменения концентрации калия напрямую связана с динамикой изменения мембранного потенциала нейронов и зависит от нее, от диффузии в сосудах и буферизации калия глиальными клетками. Микроскопические процессы моделируются более детальными биофизическими моделями или более абстрактными, т.е. моделями активаторно-ингибиторного типа.

1.3. Моделирование распространяющейся депрессии

Модели для вычисления РД делятся на два основных вида. Существуют восходящие биофизические модели, в которых переменные описывают физиологические величины. Эти модели представляют собой набор дифференциальных уравнений, описывающих динамику изменения мембранного потенциала нейронов, потоки и концентрации ионов, нейротрансмиттеров, и работу механизмов гомеостаза. Они дополняют традиционные модели на основе проводимости, имеется в виду модели Ходжкина-Хаксли-типа, с динамикой концентраций ионов и нейротрансмиттеров во внеклеточном и внутриклеточном пространствах и делают круг исследований с их помощью – шире. Обычно они состоят из нескольких уравнений и большого количества значений параметров проводимости и скорости накачки.

Но также существуют более феноменологические, они же абстрактные модели, описывающие динамику всего одной переменной, например, концентрацию внеклеточного калия или общий уровень возбуждения. Другие

модели могут содержать вторую переменную, например, стимулирующую процессы, которые обеспечивают восстановление системы.

Биофизическая модель «снизу вверх» требуется для изучения разных физиологических величин, которые играют роль в распространении РД. Простым способом можно включить в такую модель действие нейропротекторного агента, мутации канала или стимуляции, по причине того, что уравнения описывают конкретные биофизические взаимодействия. Но анализ динамики такой детальной модели затруднен и исследователю остается проводить эксперименты с моделью точно так же, как и с тканями реального организма.

Помимо вопросов биофизики существуют клинические вопросы, касающиеся общего распространения РД. Говоря о распространении РД-волн в полномасштабном приступе мигрени с аурой, следует понимать, что его определяет последовательность различных симптомов. Паттерн РД простирается на десятки сантиметров в коре головного мозга и может длиться часами. Тогда существует потребность в моделировании РД с более простой динамикой, которая так же эффективно сможет описывать большие и устойчивые паттерны в 2D, не отслеживая все физиологические величины на клеточном уровне.

На сегодняшний день не предоставляется возможности явного включения в модель действия лекарств или мутации каналов, даже не смотря на возможность абстрактной модели проводить математический анализ с описанием основных свойств возникновения и распространения РД. Вывод упрощенных моделей из более сложных, или другими словами непосредственное связывание детальных и абстрактных моделей, позволяет изучать влияние таких условий на параметры более простой модели.

1) *Модели на основе проводимости с динамическими изменениями концентраций ионов.*

Для описания потоков ионов и соответствующей динамики изменения концентраций ионов во внутриклеточном и внеклеточном пространстве было создано несколько микроскопических моделей (рисунок 2А). Часть из них была специально разработана для описания деполяризации нейронов и РД, а другие для описания эпилептиформной активности, вызванной изменением концентрации ионов. Вторые также используются для исследования деполяризации нейронов.

2) *Микроскопические, единичные модели*

В простейших токовых моделях внеклеточное пространство и нейрон моделируются как единый (соматический) отсек [13, 28-30]. Данный отсек снабжен нейронной мембраной, токами утечки, ограниченными по напряжению Na и K-каналами и Na/K-насосом как в модели Ходжкина-Хаксли. Изменением концентрации ионов во внутриклеточном пространстве управляют потоки ионов через нейрональную мембрану, то есть токи утечки, стробирования и накачки. Гомеостатические механизмы, такие как диффузия в кровь и буферизация глиального калия, дополнительно регулируют концентрации во внеклеточном пространстве. Было показано, что исходная модель Ходжкина-Хаксли всего с двумя закрытыми каналами достаточна для объяснения различных типов изменений мембранного потенциала, который наблюдается во время деполяризации пирамидных клеток крысы *in vitro*.

Были построены более подробные модели, которые включают один или несколько дендритных отростков и/или дополнительных ионных каналов [31-37]. Данные модели большей сложности позволили более количественно оценить данные экспериментов и исследовать вклад определенных ионных каналов в предрасположенности к судорогам (рисунок 2В).

Наблюдаемая в этих моделях динамика похода. Деполяризация в данных моделях может быть вызвана применением внеклеточного калия или

глутамата, также высвобождением калия при интенсивной стимуляции или временной отановкой Na/K-насоса, что приводит к начальной умеренной деполяризации напряжения покоящейся мембраны. В случае достаточно высокой деполяризации потенциалзависимые натриевые каналы открываются, в свою очередь значительно увеличивая отток калия и приводя к устойчивой деполяризации.

Такие единичные модели можно использовать для исследования механизмов генерации или предотвращения локальной деполяризации в ткани, а также механизмов восстановления. Упрощенные модели дают возможность проводить бифуркационный анализ локальной динамики ионов, который в свою очередь позволяет определять параметры, такие как, мощность насоса или приток калия, которые вызывают критические переходы между физиологически стабильным состоянием, циклами деполяризации и восстановления или постоянной деполяризацией [6, 19, 28].

3) Модели с одно- и двумерным пространством

Чтобы исследовать фактическое распространение РД, вышеупомянутые микроскопические модели должны быть расширены с помощью пространственного компонента и внеклеточной диффузии (рисунок 2С) или электродиффузии [12, 33, 39-41].

Большинство моделей, которые изучают РД, имеют не более двух измерений, так как кора головного мозга представляет собой сложенный двумерный лист. Однако аналитическое исследование распространения намного проще в одном измерении. По этой причине удобнее использовать модели с одним измерением, учитывая, что фронт РД-волны относительно прямой. Чтобы повысить скорость вычисления и понизить сложность, некоторые модели пренебрегают динамикой каналов, управляемых мембранным потенциалом, и тем самым удаляют потенциалы действия нейронов из модели [40, 42]. Это имеет место, поскольку такое упрощение не меняет качественно динамику концентрации ионов во время РД, хотя может

количественно изменить, например, критическую силу стимула для индукции деполяризации.

Все современные модели, используемые для исследования распространения РД, являются по существу изолированными клеточными моделями, т.е. они не включают эффекты синаптических взаимодействий и влияние сети на изменение концентрации ионов.

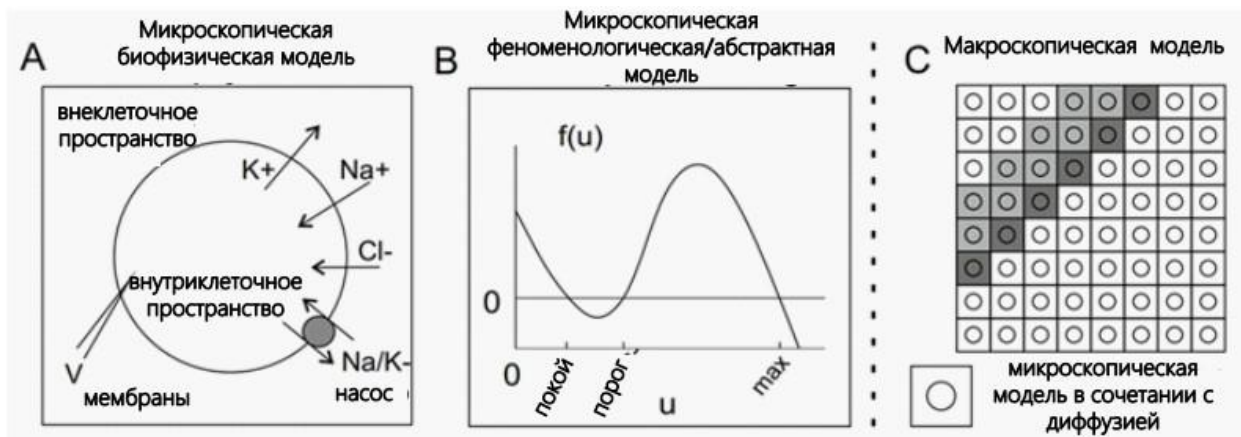


Рисунок 2 – Моделирование РД;

- А) Микроскопические взаимодействия внутри ткани («реакционная часть»;
- В) Феноменологическая или абстрактная модель;
- С) Плоскость для исследования распространения РД

4) *РД-модели активаторно-ингибиторного типа*

В данном разделе внимание фокусируется на три основных этапах формирования РД-паттернов:

- i. Моделировании распространения волнового фронта
- ii. Моделировании распространения и восстановления
- iii. Моделировании локализованных паттернов

Распространение волнового фронта

Графштейн [43] первоначально предложила калиевую гипотезу и на основании модели Ходжкина-Хаксли, включающей математический анализ динамики ионных токов представила РД-модель, основанную на изменении концентрации внеклеточного калия ($[K^+]_e$) в нервной ткани. Эта модель хорошо подтверждает экспериментальные наблюдения и позволяет рассчитывать скорость распространения РД [44].

Графштейн рассмотрела влияние высвобождения калия клетками и удаления калия с током крови. Модель РД описывает изменение концентрации внеклеточного калия, $[K^+]_e$ или просто u , с помощью функции скорости $f(u)$, которая является полиномом третьего порядка с корнями $f(u) \equiv 0$, выбранными при концентрации на уровне покоя, пороговой концентрации и максимальной концентрацией [45] (рисунок 3В).

Вместе с диффузией это дает:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u) + D_u \nabla^2 u, \quad (1)$$

где u – изменение концентрации внеклеточного калия, $f(u)$ – функция скорости, D_u – коэффициент диффузии, ∇ – оператор набла.

Поскольку восстановление не моделируется, $[K^+]_e$ является локально бистабильным и может находиться на физиологическом уровне покоя, или на уровне максимальной концентрации (патологическое состояние). Активатором называют переменную u , $[K^+]_e$, так как она активирует петлю положительной обратной связи. Локальное применение калия, то есть стимул [46], повышает $[K^+]_e$ выше порогового значения, высвобождая дополнительный K^+ . Достаточно сильный стимул запускает фронт бегущей волны РД, который в итоге захватывает всю моделируемую среду.

Восстановление – распространение импульса

Реджия и Монтгомери [47,48] построили первую математическую модель, целью которой было воспроизведение типичного зигзагообразного паттерна фортификации, наблюдаемого в виде дефектов поля зрения во время мигрени с аурой [49,50]. Частью этой модели является модель реакции диффузии на РД, которая основана на динамике калия, аналогичной динамике Графштейн и Ходжкина, только с дополнением в виде двух новых функций.

Их модель в первую очередь использует вторую переменную, описывающую процесс восстановления и возвращающую [K+]е обратно к физиологическому уровню покоя. В формулу 1 добавлена переменная v . Хотя это была не первая модель с восстановлением [22,42], именно она напрямую связана с более ранними и более поздними моделями, обсуждаемыми в предыдущем разделе.

Процесс восстановления феноменологически моделируется как вспомогательное удаление калия. Этот процесс восстановления, описываемый переменной v , медленно стимулируется при увеличении [K+]е:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u) - v + D_u \nabla^2 u \quad (2)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \varepsilon(c_1 u - v), \quad (3)$$

c_1 определяет величину, а ε время активации восстановления, находящееся в более медленном временном масштабе (минуты), нежели динамика концентрации калия. При достижении v достаточно большого значения, [K+]е восстанавливается до физиологического уровня покоя. После этого восстановления v еще некоторое время продолжает оставаться повышенным, приводя к периодам абсолютной и относительной рефрактерности для индуцирования второй волны РД.

v также является в данном случае ингибитором, ввиду того, что он подавляет высвобождение ионов калия (активатор). Математические модели изменения диффузии активатор-ингибиторного типа учитывают многие

важные типы формирования паттернов [51], в том числе спиралевидные волны.

Глобальное торможение – локальные паттерны

Обсуждаемые до сих пор модели не могут объяснить наблюдений на основе неинвазивной визуализации и зарегистрированных дефектов поля зрения, также тот факт, и что РД-волны в ауре мигрени могут распространяться в виде пространственно локализованного паттерна внутри двумерного пространства (2D) кортикального слоя, а не охватывать всю кору [52-54]. Для моделирования локального распространения РД волны в 2D необходимо использовать третий механизм (два первых являются активатором распространения фронта и ингибитором для распространения импульса в одномерном пространстве, который может объяснить только поглощение кольцевых паттернов в 2D).

Модель Реджия [47,48] и коллег включает новую функцию, которая вносит вклад в реализацию третьего и последнего шага по развитию модели, переходя от модели фронтов РД к модели, формирующей импульсы и локализованные паттерны. Эту модель влияния ДР связывают с нейронной сетью, влияние которой необходимо учитывать для прогнозирования дефектов поля зрения при мигрени с аурой. Уровень активации $a(t)$ является средней скоростью возбуждения нейронов в каждой популяции в момент времени t . Этот уровень активации модулируется феноменологическими данными через изменение концентрации $[K^+]_e$. Кроме того, нейронная сеть наделена латеральными синаптическими связями, так что клетки коры возбуждают близлежащие клетки и подавляют более отдаленные клетки.

Новизна этого подхода заключается в том, что помимо локальной диффузии в качестве пространственной диффузии в модель включены синаптические связи дальнего действия. Однако влияние нейронной сети на фактическую модель реакции диффузии не была исследована, в результате что

вопрос о том, как локальные и удаленные синаптические связи нейронной сети влияют на динамику РД остается открытым. Тем не менее, удаленная активность нейронной сети является важным механизмом возникновения локализованных паттернов.

Ввиду большого количества работ по моделированию РД, мы решили сосредоточиться на моделях высвобождения и диффузии внеклеточного калия и глутамата, а не распространения РД через нейрональные или глиальные синаптические соединения.

В первую очередь рассмотрим, как внеклеточный калий и глутамат. Во-первых, опишем как внеклеточный калий и глутамат стимулируют собственное высвобождение, в то время как гомеостатические механизмы достаточно сильно нарушены, и как это приводит впоследствии к устойчивой деполяризации нейронов. Следующим шагом проанализируем диффузию веществ, высвобождаемых в окружающие ткани и проследим как возникают градиенты внеклеточного потенциала, опосредованные движением ионов. После этого рассмотрим процессы восстановления, ионных градиентов и электрической активности. Также рассмотрим вклад набухания клеток и синапсов в РД.

1.4. Нарушение гомеостаза сосудисто-нервного узла во время РД

Жизнедеятельность нейронов напрямую зависит от поступления энергии в виде глюкозы и кислорода из крови, а также от поддержки со стороны глиальных клеток, поддерживающих гомеостаз внеклеточной среды. Сосудисто-нервная единица - удобная теоретическая концепция для описания (патофизиологии) нервного метаболизма. Эта единица состоит из внутриклеточного пространства (ВКП) нейронов и глиальных клеток, внеклеточного пространства (ЭКС), окружающего нейроны и глиальные клетки и капилляра, обеспечивающего кровоток (рисунок 3А). Метаболические и гомеостатические процессы в таком блоке во многом

определяют реакцию нервной ткани к ишемическим и гомеостатическим нарушениям, таким как РД.

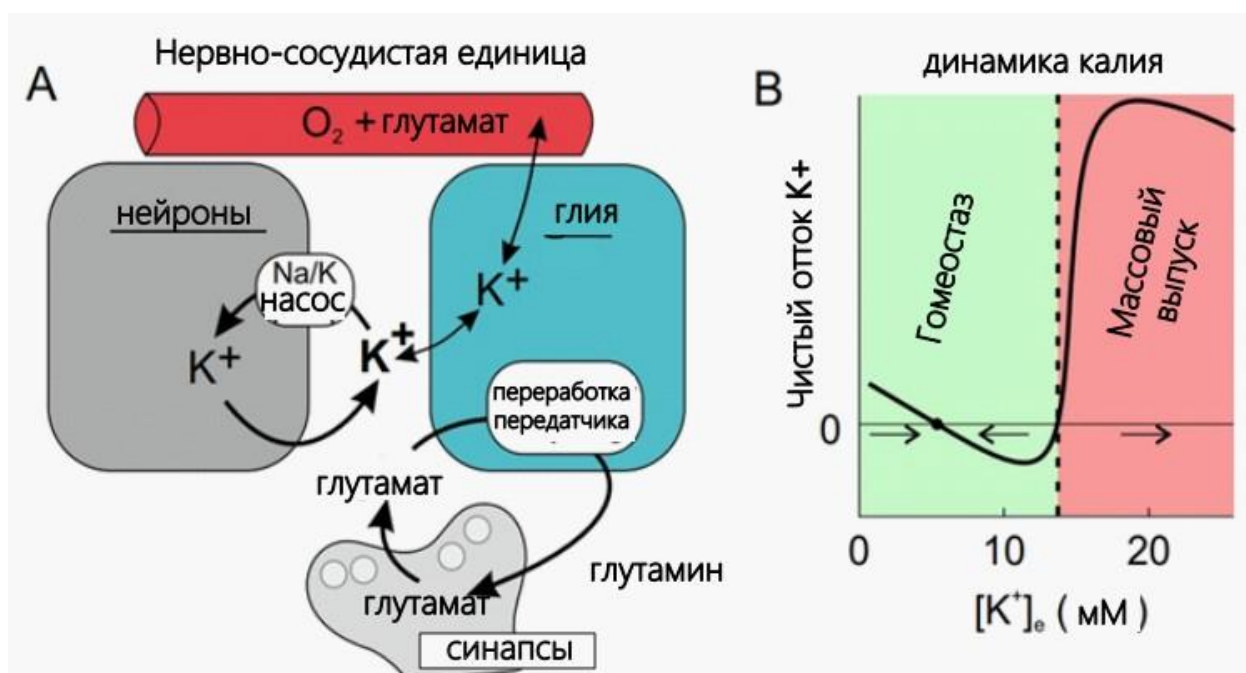


Рисунок 3 – Гомеостаз внеклеточного калия и глютамата в сосудисто-нервном блоке

На панели А изображены основные пути высвобождения и поглощения. Освобождающийся из нейронов калий и закачивается обратно с помощью Na/K - насоса. Высвобождаемый в синапсах глютама́т (glu) поглощается клетками глии и возвращается в виде глютамина (gln). Кроме этого, глия быстро накапливает и распределяет калий по глиальному синцитию и транспортирует его в кровоток. Постоянный приток кислорода и глюкозы из крови служит важным фактором для поддержания данных процессов. На панели В представлена схема изменения внеклеточной концентрации калия. Повышенный почти до порогового значения 8-20 мМ уровень концентрации внеклеточного калия ускоряет его собственное высвобождение из внеклеточного пространства стимуляцией Na/K -насосов и глиального поглощения. Этот процесс восстанавливает концентрацию до физиологического заданного значения (черная точка). Выше порогового

значения (пунктир) концентрация калия увеличивается из-за того, что калий во время генерации потенциала действия нейронов высвобождается во внеклеточное пространство быстрее, чем происходит его удаление.

Концентрации внеклеточного калия и глутамата строго регулируются в головном мозге. Во время покоя ионы калия постоянно выходят из нейронов, в то время как потенциалы действия и синаптический вход увеличивают этот отток еще больше. Высокие концентрации внеклеточного калия значительно увеличивают возбудимость нейронов, в то время как клетки глии быстро поглощают избыточное количество калия из ЭКС [4]. Более того, глутамат, высвобождающийся из инапсов, поглощается глиальными клетками. На рисунке 3А изображена схема основных процессов, участвующих в гомеостазе внеклеточного калия.

Калий и глутамат стимулируют высвобождение нейронов и тем самым регулируют их собственное высвобождение, поэтому их буферизация играет решающую роль. Этот процесс приводит к положительной обратной связи. Но при превышении определенного порога концентрации стимулов, нейронные и глиальные транспортеры не могут справиться с буферизацией (рисунок 3В), это приводит к увеличению концентрации калия и глутамата и уничтожению ионных градиентов, и как следствие мешает генерации потенциалов действия.

Разность внутриклеточных и внеклеточных концентраций ионов создает потенциал Нернста или реверсивный потенциал E , который влияет на ионный ток через мембрану нейрона. Градиенты концентрации на полупроницаемой мембране являются природой этого потенциала. Необходимо учитывать, что этот потенциал определяется концентрацией внутриклеточных и внеклеточных ионов:

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{in}}{C_{out}}, \quad (4)$$

где F и R - фарадеевская и универсальная газовая постоянная, T - абсолютная температура, а z – валентность иона, C_{in} и C_{out} – концентрация калия с внутренней и внешней стороны мембраны соответственно.

Для качественного описания электрофизиологии нейронов во время РД [6] достаточно использовать омические токи в уравнениях Ходжкина – Хаксли (ХХ), не смотря на то, что существуют более точные выражения, например уравнения Гольдмана – Ходжкина – Каца (ГХК) [5]. Они показывают, что напряжение покоящейся мембраны определяется средним потенциалом Нернста, взвешенным по соответствующей ионной проводимости g :

$$V_r = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_K E_K + g_{Cl} E_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}}. \quad (5)$$

Таким образом, нейрональная мембрана может быть деполяризована двумя способами: изменением ионной проводимости и изменением потенциала Нернста. Повышение проводимости выходящего тока калия происходит, например, во время потенциалов действия. В процессе формирования потенциала действия, повышение мембранного потенциала приводит к лавинообразному открытию натриевых потенциалозависимых каналов временно возникает натриевый ток, который не уравнивается внутренними токами. Избыток заряда, поступающего в клетку, находится в очень небольшой области возле клеточной мембраны [7], таким образом сохраняя электронейтральность растворенного вещества. Во время РД уровень глутамата в ЭКС повышается [8], повышая натриевую проводимость. Это может вызвать начальную деполяризацию нейронов, согласно гипотезе участия глутамата в процессе РД.

Напротив, устойчивая деполяризация и медленная динамика мембранного потенциала, наблюдаемая во время РД обусловлены к более постепенному секундному изменению потенциала покоя мембраны, опосредованному изменением внутриклеточных и внеклеточных концентраций ионов.

В запуске и распространении РД важную роль играет внеклеточный калий. Если рассматривать основные ионные частицы в ЭКС и ВКП: Na^+ , K^+ и Cl^- , то внеклеточный калий больше всего влияет именно на мембранный потенциал покоя. Его внеклеточная концентрация относительно невысока, а

внеклеточное пространство относительно невелико. Отсюда следует, что трансмембранные потоки могут относительно быстро повышать эту концентрацию. Помимо этого, калиевая проводимость достаточно велика.

Чистый электрический ток не может протекать через мембрану в течение секунды и дольше, потому что емкость мембраны ограничена и ЭКС и ВКП должны при этом оставаться электронейтральными. Следовательно, результатом одного ионного не будут являться изменение концентрации ионов и устойчивая деполяризация, а вероятнее является суперпозицией противонаправленных токов ионов различных типов. Необходимость в уравновешенных, противодействующих токах должна быть сохранена, для интерпретации измерений какие заблокированных токов, чтобы затем исследовать, какие токи оказывают влияние на РД. Например, снижение калиевой проводимости за счет частичной блокировки каналов K^+ почти не снижает отток калия, поскольку обычно ограничивается притоком натрия. Вместо этого это происходит деполяризация потенциала покоя мембраны [9] и когда эта деполяризация достаточно большая, потенциалзависимые натриевые и калиевые каналы открываются, что способствует быстрому входу натрия и выходу калия из клетки и последующему возникновению потенциала действия [10, 11].

1.5. Диффузия калия и глутамата может влиять на распространение РД

После местного высвобождения калия и глутамата, они диффундируют в соседние области межклеточного пространства и тем самым могут распространять РД. Во время распространения фронт РД-волны распространяется на несколько сотен микрометров в продольном направлении, и, следовательно, распространение РД является плавным процессом передачи нейрхимической информации, а не цепной реакцией от нейрона к нейрону [12].

Процесс распространения РД идет с постоянной скоростью, используя среду на фронте волны как новый источник, пока диффузия от фиксированного источника замедляется на больших расстояниях. В идеализированном случае скорость определяется как [13]:

$$\vartheta = \sqrt{\frac{RD_{eff}}{\Delta C}}, \quad (6)$$

где R – скорость выделения нейронами калия или глутамата, D_{eff} – эффективная константа диффузии, ΔC – концентрационный порог, выше которого нейроны начинают выделять вещество.

1.6. Электро-диффузия

Калий и глутамат считаются заряженными элементами, которые не могут свободно двигаться, в отличие от электрически нейтральных частиц. Их присутствие может создать градиент напряжения в ткани, который препятствует диффузии. Для того чтобы значительное количество калия могло диффундировать, необходимо наличие движения катионов или совместного движения анионов, что известно, как электродиффузия. Напряжение, вызванное диффузией ионов, создает потенциал жидкостного перехода, который может быть рассчитан с помощью уравнения Гольдмана-Ходжкина-Каца [5, 14]. Учитывая только вклад внеклеточной диффузии между двумя близкими точками ионов калия, натрия и хлора можно рассчитать потенциал между этими двумя точками как:

$$\Delta V = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{D_k[K^+]_1 + D_{na}[Na^+]_1 + D_{cl}[Cl^-]_2}{D_k[K^+]_2 + D_{na}[Na^+]_2 + D_{cl}[Cl^-]_1} \right), \quad (7)$$

где нижними индексами 1 и 2 указаны концентрации в двух точках внеклеточного пространства. Внеклеточные токи рассчитываются для каждого вида ионов как [15]:

$$\vec{I} = \underbrace{-zF \frac{D}{\lambda^2} \vec{\nabla} C}_{diffusion} + \underbrace{\frac{z^2 F^2}{RT} \frac{D}{\lambda^2} C \vec{\nabla} V}_{drift}, \quad (8)$$

где C – внеклеточная концентрация ионных частиц и z их валентность. Это выражение адаптировано как уравнение кабеля для неоднородных концентраций ионов в ЭКС.

1.7. Механизмы восстановления концентраций

В нормоксических условиях концентрация ионов начинает снижаться и восстанавливаются в течение минуты после начала РД. Электрическая активность возвращается через несколько минут. Восстановлению тканей способствуют несколько механизмов. Критическим фактором является то, что Na / K насос должен восстановить концентрацию калия. Следовательно, требуются механизмы для уменьшения оттока калия, стимуляции работы насоса и поддержания этой деятельности за счет достаточного запаса энергии.

1.8. Na / K-насос и удаление глиального калия

Чтобы восстановить функции нейронов, в первую очередь требуется восстановление физиологических концентраций ионов во внеклеточном и внутриклеточном пространствах после РД. Повышенные уровни внутриклеточного натрия и внеклеточного калия стимулируют Na / K-насос [16-18]. Но для противодействия оттоку калия этого недостаточно. Именно эта недостаточность провоцирует процесс деполяризации. Значит, в процессе восстановления критическим шагом является реполяризация напряжения нейрональной мембраны. Это замыкает напряжение закрытых каналов, значительно уменьшающее отток калия, тем самым позволяя Na/K – насосу восстанавливать физиологические концентрации. Реполяризация осуществляется глиальной буферизацией внеклеточного калия из

внутриклеточного пространства [10,19], снижая тем самым мембранный потенциал (уравнения 4,5).

1.9. Синаптический сбой

Временная синаптическая недостаточность вызывается РД. Последствиями этого сбоя являются уменьшение синаптических токов и подавление электрической активности, после чего снижается потребность нейронов в энергии и проявляется сбой пресинаптического характера. Доказательством этому служит подавление электрической активности в течение нескольких минут после реполяризации и действительная генерация потенциалов действия нейронами при применении глутамата в этот период. Высокий внеклеточный уровень аденозина, продукт распада АТФ, предотвращение везикулярного высвобождения глутамата вызывают синаптическую недостаточность. В результате повышенного потребления АТФ и высвобождения АТФ в ЭКС увеличиваются уровни аденозина [20, 21].

1.10. Роль набухания клеток и синаптических взаимодействий в РД

1.10.1. Набухание клеток

Регуляция объема и внутриклеточная осморегуляция нейронов находится под влиянием различных переносчиков ионов и обменников, которым способствуют чувствительные к деформации (растяжению) ионные каналы [22]. Изменения концентраций ионов меняют осмолярность ЭКС и ВКП [23], что приводит к осмотическому притоку воды и следующему за этим набуханию клеток. Клеточные мембраны не выдерживают значительного осмотического давления, ввиду своей проницаемости, поэтому осмотические значения ЭКС и ВКП должны уравняться притоком воды. Обмен натрия и калия не влияет на осмотичность, следовательно, трансмембранные потоки анионов

или двухвалентных катионов, например хлора или кальция, необходимы для набухания клеток [24].

1.10.2. Синапсы

Нет необходимости в синаптической передаче для распространения РД, и, наверно, по этой причине современные модели для вычисления РД ограничиваются нейронами без синаптического входа. Это вполне возможно в гипоксических условиях, когда синапсы быстро выходят из строя [25]. Но при нормоксических условиях синапсы функционируют нормально в начале РД. То есть, не только динамика отдельных клеток, но сетевая динамика и тормозная обратная связь определяют нейронную активность. Высвобождение каоия и глутамата может быть более резким, чем для изолированных клеток, по причине возбуждения тормозных нейронов повышенными внеклеточными концентрациями калия и глутамата, соответствующего увеличению общей скорости возбуждения. То есть РД вызывается блокированием (ингибированием) рецепторов ГАМК [26, 27]. Помимо этого, продромальные импульсы, интенсивные возбуждения нейронов перед деполяризацией могут изменять активность нейронов вокруг фронта волны путем синаптических связей дальнего действия, также влияя на распространение РД.

До настоящего времени существует небольшое количество теоретических работ о влиянии сетевой активности, локального торможения и связей дальнего действия на распространение РД.

2. Экспериментальная часть

2.1. Выбор инструментов для моделирования РД

В данной работе в качестве основного средства моделирования используется система NEURON. Существует специальное дополнение к основной программе, которая позволяет учитывать диффузионную составляющую через решение уравнения реакции-диффузии. Применяемая программа осуществляет решение через интуитивно понятную последовательность команд на основе Python, используемых для внутриклеточной реакции диффузии и для поддержки крупнозернистых макроскопических внеклеточных моделей [63-66]. Эта спецификация моделирования отделяет выражение концептуальной модели и параметров от лежащих в основе численных методов. В используемом подходе усреднения объема макроскопическая модель ткани характеризуется долей свободного объема — долей пространства, в котором ионы способны диффундировать, и извилистостью — средним увеличением длины пути из-за препятствий. Эти характеристики ткани могут быть определены в определенных пространственных регионах, что позволяет разработчику модели учитывать региональные различия, обусловленные либо внутренней организацией, особенно серым и белым веществом, либо патологией, такой как отек.

В данном случае показана диффузия калия через внеклеточное пространство с пространственным поглощением, представленным феноменологически как реакция. Демонстрируется каждый из этапов, необходимых для спецификации модели. Во-первых, использование внеклеточного модели reaction-diffusion (rxd), импортируемого из NEURON. Для создания внеклеточного калия используется тот же rxd.

Можно отметить следующие преимущества используемого модуля:

1. Расширенные возможности моделирования: модуль rxd предоставляет более мощные инструменты для моделирования

электрофизиологических процессов, в том числе пространственной диффузии, буферизации и связывания ионов.

2. Удобство в использовании: модуль `gxd` разработан для упрощения создания и управления пространственными моделями.

3. Повышенная точность: модуль `gxd` обеспечивает более точный анализ пространственного распределения ионов и других молекул, что позволяет получать более точные результаты моделирования.

4. Гибкость и масштабируемость: модуль `gxd` разработан для поддержки широкого диапазона приложений и может использоваться для моделирования различных пространственных диффузионных процессов в клетке.

5. Более быстрое моделирование: использование модуля `gxd` позволяет существенно ускорить процесс моделирования, особенно при большом количестве молекул и ионов, что позволяет достичь более точных результатов в более короткие сроки.

Коэффициент свободной диффузии D установлен равным $2,62 \text{ мкм}^2/\text{мс}$ для K^+ [55], он был увеличен, чтобы отразить более высокую температуру 37°C с использованием уравнения Стокса-Эйнштейна, предполагая, что вязкость внеклеточной жидкости должна быть такой же, как у воды.

Структура моделирования может быть использована для разработки модели распространяющейся депрессии (РД). РД представляет собой волну почти полной деполяризации нейронов, которая распространяется в сером веществе со скоростью $2\text{--}7 \text{ мм/мин}$ и длится в течение ~ 1 минуты. Данное расстройство возникает при многих патологических состояниях, например, при мигрени, ишемическом инсульте, черепно-мозговой травмой и эпилепсией [56]. Ранняя механистическая модель связывала деполяризацию с увеличением внеклеточного K^+ . В основе РД лежит петля положительной обратной связи: высокий внеклеточный K^+ активирует клетки, деполяризация которых открывает K^+ [57] каналы, которые выпускают больше K^+ во

внутриклеточное пространство. Чтобы получить эту положительную обратную связь между ЭКС и клеточной физиологией, моделируется реалистичная плотность 90 000 клеток/мм³, встроенных в 1мм³ ЭКС с диффузией как K⁺ и Na⁺. Каждый нейрон имеет сому и дендрит с набором каналов Ходжкина-Хаксли, а также токи утечки Na и K (постоянный Na⁺ канал) [58]. Эта первоначальная упрощенная модель упускает из виду несколько механизмов, которые могут способствовать распространению деполяризации, включая медленные Ca²⁺-зависимые K⁺-токи. Что еще более важно, опускаются нейроны Na-K-АТФазы, основного механизма восстановления ионного градиента.

Отек мозга

Макроскопическое описание ткани, усредненное по объему можно охарактеризовать долей свободного объема и извилистостью. И то, и другое варьируется в разных областях мозга [59], а также во время цикла сна-бодрствования [60] и при патологических состояниях [61]. Основным патологическим состоянием, при котором уменьшается доля свободного объема и увеличивается извилистость, является цитотоксический отек, который возникает из-за набухания клеток, что приводит к уменьшению ЭКС. Доля свободного объема уменьшена до 0,07, а извилистость увеличена до 1,8 [62].

Эта простая модель демонстрирует полезность и простоту расширенного модуля `gxd`. Но он включал только K⁺ и Na⁺ диффузию. Другие соответствующие виду могут быть добавлены, чтобы сделать симуляцию более близкой к клинической.

2.2. Детали реализации

Электрофизиологические модели в NEURON могут задавать токи либо в абсолютном выражении, либо в виде плотности тока. В последнем случае для расчета тока необходимо использовать площадь поверхности мембраны.

Модуль ЭКС `gxd` идентифицирует потоки ионов из токов, которые затем помещаются в соответствующий воксель моделирования ЭКС.

В настоящее время в модели поддерживаются два граничных условия: Неймана (постоянный граничный поток) и условия Дирихле (постоянная граничная концентрация). Граничные условия Неймана подходят для моделей *in vivo*, когда часть мозга моделируется непрерывно с другими подобными. Тогда вещество, покидающее моделируемое пространство, будет заменено веществом из соседних областей. Но для расчетов выбраны именно условия Неймана.

2.3. Результаты

В нашем случае интерес представляет РД, индуцируемая эпипиальной аппликацией (калий-хлор, эндотелин-1). Данный способ индукции РД широко распространён, а его эффекты хорошо изучены экспериментально. Однако, многие аспекты генерации и распространения РД при таком способе индукции объяснены лишь частично. Так, например, не до конца понятны эффекты диффузии инъецируемых веществ и накапливающихся во внеклеточном пространстве ионов.

Концентрация калия; $t = 0$ мс

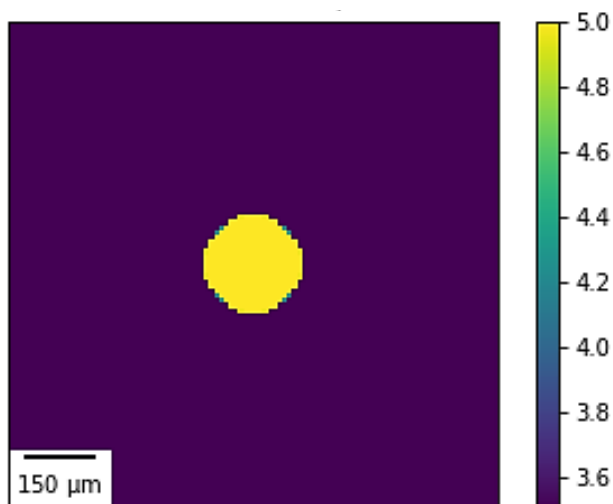


Рисунок 4 – Исходные настройки модели РД

Заданы граничные условия Дирихле с размером пространства 1 мм³. Включены: буферизация астроцитами, утечки K^+ , Na^+ , начальный сферический болюс размещался в центре ЭКС. Каждый нейрон имеет сому и дендрит с набором каналов Ходжкина-Хаксли.

Для воспроизведения эффекта эпилептической аппликации калий-хлора были использованы следующие параметры и настройки модели: размер пространства 1600x1000x1000 мкм с граничными условиями Неймана, буферизация-высвобождение калия астроцитами включены. Также включены натрий-калиевый насос и токи утечки калия и натрия, цитотоксический отек. Эпилептическую аппликацию имитировали путём задания начальной концентрации калия в виде болюса на одной из границ пространства. Плотность нейронов составляла 90000 на мм³. Но записывались 3000 на мм³. Начальный сферический болюс 1000 мМ K^+ объемом 1мм³, встроенный в 1,6 мм³ ЭКС был смещен к одной из границ внеклеточного пространства для срабатывания РД.

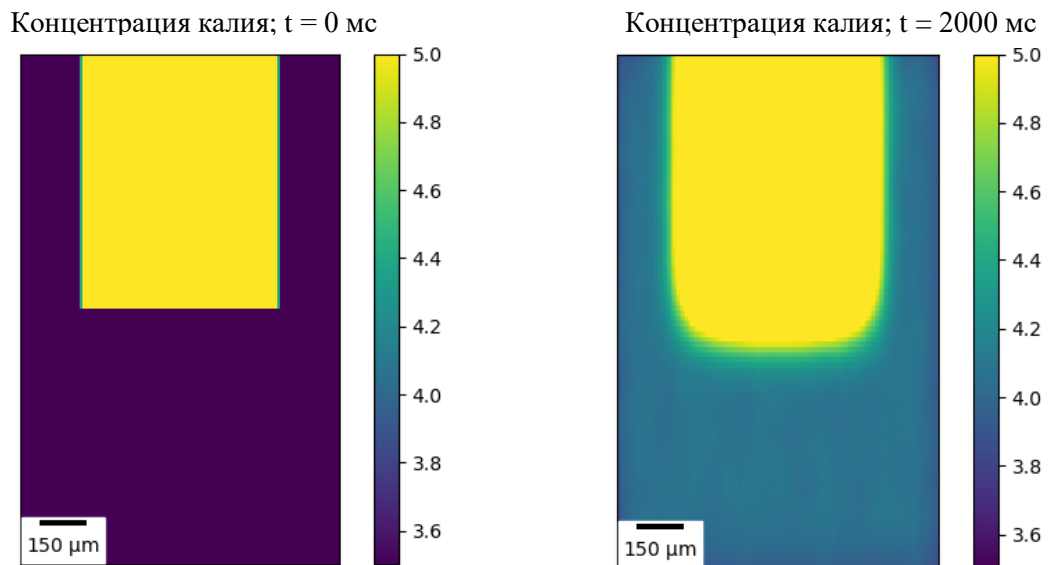


Рисунок 5 – Измененные настройки модели распространения РД

Заданы граничные условия Неймана, объем пространства составляет 1,6 мм³, Включены: буферизация астроцитами, утечки K⁺, Na⁺, K/Na-насос, начальный сферический болюс смещен к одной из границ ЭКС. Каждый нейрон имеет сому и дендрит с набором каналов Ходжкина-Хаксли.

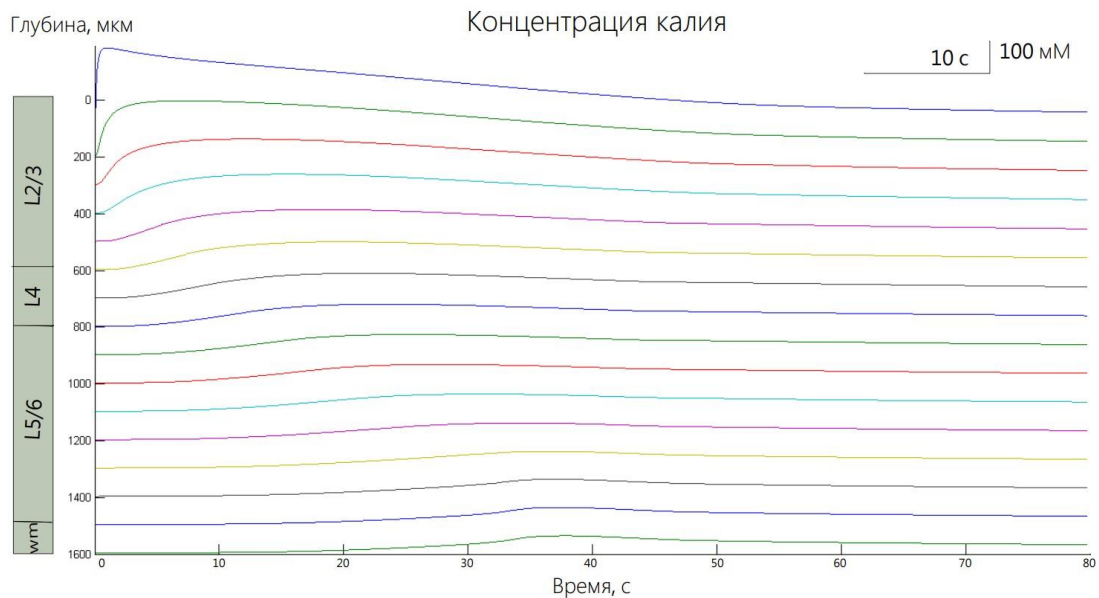


Рисунок 6 – График зависимости концентрации калия от времени

Отличительной особенностью рассматриваемого программного инструмента является его интерфейс, позволяющий минимальным набором команд задавать множество различных условий модели. Такой тип организации интерфейса имеет, однако заметные недостатки, которые, в частности, не позволили в полной мере воспроизвести условия эпилептической аппликации вещества. Во-первых, необходимо использовать комбинированные граничные условия: Неймана в верхне-нижнем направлении (поверхность коры и граница серого и белого вещества) и условия Дирихле в латеральных направлениях. Внешний интерфейс описываемого программного модуля не позволяет прямо задать подобные граничные условия. Кроме того, эпилептическая аппликация часто предполагает суперфузию исследуемого вещества, которая в модели должна задаваться постоянной концентрацией в точке контакта. Данная конфигурация может быть задана в модели лишь путём задания граничного условия на целой грани моделируемого пространства, что также ограничивает возможности воспроизведения экспериментальных данных.

Несмотря на указанные недостатки программы, она позволила провести сравнение динамики деполяризации нейронов при поверхностном расположении калия с результатами *in vivo* регистрации внеклеточного потенциала в коре мозга крысы при эпилептической аппликации калий-хлора. Общая динамика характерного параметра – количества деполяризованных нейронов – соответствует экспериментальным наблюдениям. Скорость распространения волны деполяризации составила 6 мм/мин.

3. Результаты

3.1. Вычисление локального потенциала поля

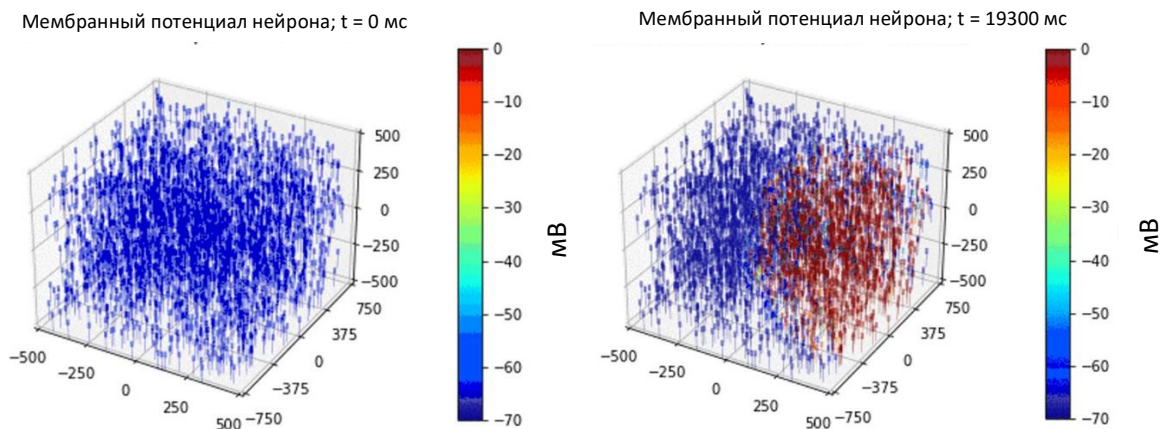


Рисунок 7 - Динамика деполяризации нейронов при наложении эпилептической аппликации индуктора РД

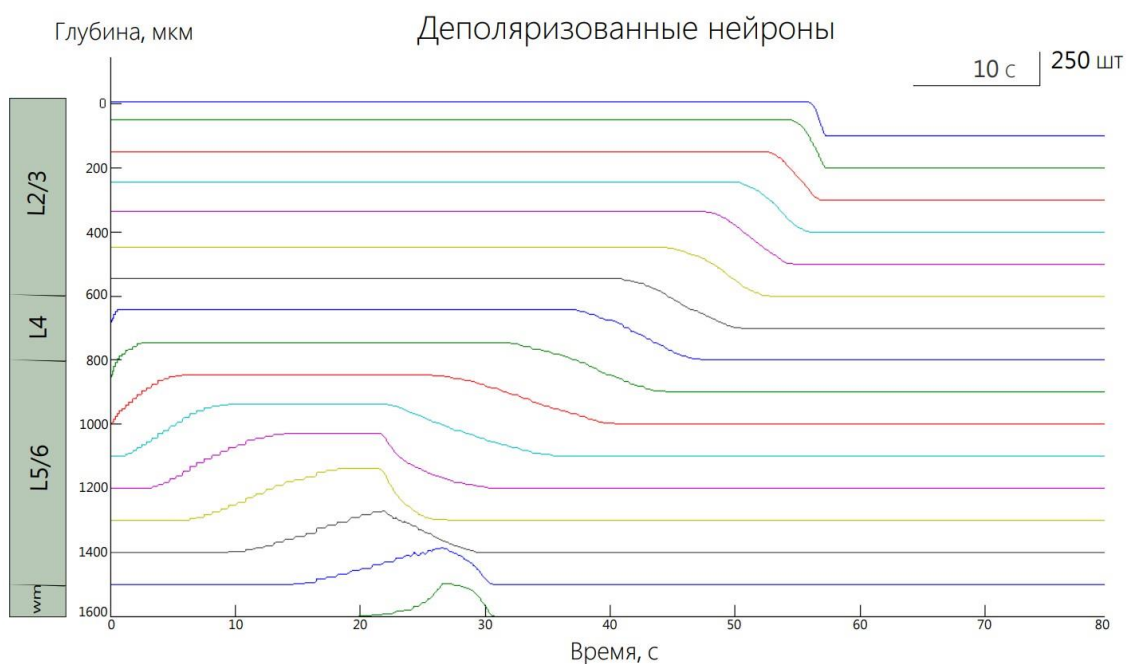


Рисунок 8 – График зависимости числа деполаризованных нейронов от времени

Целью данной работы является моделирование локального полевого потенциала (ЛПП), соответствующего распространяющейся деполяризации (РД), индуцируемой эпипиальной аппликацией калий-хлора.

Для исследования мозговой активности на клеточном уровне пользуются методом регистрации локального полевого потенциала с использованием микроэлектродов [67].

Под мембранным потенциалом подразумевается разница в электрическом потенциале между наружной и внутренней сторонами мембраны, которая одновременно работает изолятором и диффузионным барьером для прохождения ионов. Ионные насосы обеспечивают прохождение ионов через мембрану и определение значений градиентов концентрации через нее, а ионные каналы дают возможность ионам перемещаться по этим градиентам. А именно движением ионов натрия и калия обусловлено изменение мембранного потенциала нейронов в состоянии покоя.

Вклад в ЛПП электрического поля, являющегося суперпозицией всех ионных процессов, вносят любая возбудимая мембрана и любой тип трансмембранного тока.

Расчеты внеклеточных потенциалов, реализованные в модели, организованы в два этапа:

1. Расчет трансмембранных токов каждого отсека нейрона с использованием многокомпонентных модельных нейронов, полученных на основе детальных морфологических реконструкций нейронов в среде моделирования NEURON [68].

2. Вычисление внеклеточного потенциала по трансмембранным токам с использованием формализма прямого биофизического моделирования, полученного в рамках «теории объемных проводников» [69].

На первом этапе многокомпонентные модели нейронов используются для расчета трансмембранных токов. Рисунок 9 иллюстрирует принцип построения таким многокомпонентных моделей, где нейрон разделен на компартменты, каждый из которых настолько мал, что электрический

потенциал может быть принят одинаковым во всем компартменте. Каждый отсек описывается как эквивалентная электрическая схема, где ключевой динамической переменной является мембранный потенциал V .

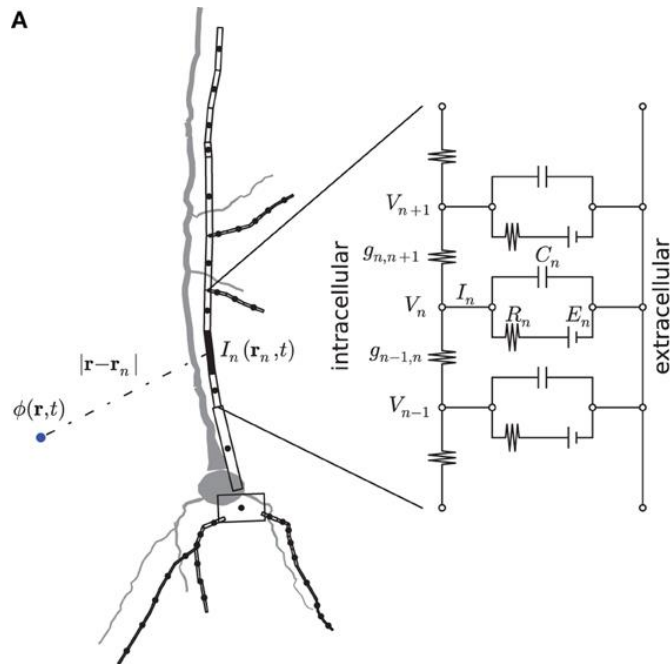


Рисунок 9 – Иллюстрация схемы биофизического моделирования

Принцип многокомпонентного моделирования (рисунок 9), при котором часть апикальной дендритной ветви, в этом примере предполагаемая чисто пассивной только с емкостными токами и мембранными токами утечки, делится на набор компартментов, индексированных n .

ЛПП вычислялся из суммарных трансмембранных токов калия и натрия на основе биофизической модели, реализованной в NEURON. В модели внеклеточное пространство было аппроксимировано высокой плотностью сферических нейронов, находящихся вокруг электродов. В этой системе фундаментальная взаимосвязь между внеклеточным потенциалом $\phi(t)$,

записанным в положении r из-за трансмембранного тока $I_0(t)$ в положении r_0 , определяется выражением [69, 70]:

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \frac{I_0(t)}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}_0|}. \quad (9)$$

Здесь внеклеточный потенциал ϕ полагается равным нулю бесконечно далеко от трансмембранного тока, а σ – внеклеточная проводимость, предполагается реальной, скалярной и однородной. Уравнение (9) основывается на двух ключевых допущениях:

1. Квазистатическое приближение из уравнения Максвелла, сводящихся к пропуску членов с производными по времени от электрического (E) или магнитного полей (B) так, чтобы эти поля эффективно разъединялись. Для частот, присущих нервной активности, т.е. менее нескольких герц, это приближение представляется вполне оправданным [69].

2. Предположение о линейной, изотропной, однородной и омической внеклеточной среде, т.е. о линейной зависимости между плотностью тока \mathbf{j} и электрическим полем E, $\mathbf{j} = \sigma\mathbf{E}$, где σ – вещественная скалярная величина. Отсутствие мнимой части проводимости σ означает, что емкостные эффекты внеклеточной ткани считаются пренебрежимо малыми по сравнению с резистивными эффектами. Это по-видимому, хорошо выполняется для соответствующих частот во внеклеточных записях [70, 71]. Тот факт, что σ является скаляром, отражает предположение о том, что среда однородна и изотропна.

В модели предполагается конечное удельное сопротивление ($\sim \frac{1}{\sigma}$), что обеспечивает эффективное прямое моделирование внеклеточных потенциалов, позволяя, например, рассчитать ЛПП для популяций из десятков тысяч нейронов.

Уравнение (10) применимо к ситуации с единственным током I_0 , но поскольку вклады от нескольких трансмембранных источников тока увеличиваются линейно, уравнение прямо обобщается на ситуацию со

многими трансмембранными источниками тока. С N точечными источниками тока формула в уравнении (9) обобщается к:

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{n=1}^N \frac{I_n(t)}{|\mathbf{r}-\mathbf{r}_n|}. \quad (10)$$

Для нейрона, разделенного на N компартментов, естественное использование формулы в уравнении (10) состоит в том, чтобы установить \mathbf{r}_n в «среднем» положении компартмента n, например, в центре сферического соматического компартмента или в средней точке цилиндрического дендритного отсека. Эта схема соответствует так называемому приближению точечного источника [72,73], поскольку все трансмембранные токи во внеклеточную среду проходят через одну точку. Другая схема приближения линейного источника предполагает, что трансмембранные токи из каждого цилиндрического отсека равномерно распределяются вдоль линии, соответствующей оси цилиндра [72,73].

Учитывались потенциалы действия нейронов, расположенных на расстоянии не более 200 микрометров от каждого электрода.

Модуль для расчета ЛПП состоит из набора простых в использовании классов для определения клеток и записывающих электродов как объектов Python, реализующих эту схему биофизического моделирования. Он работает поверх широко используемой среды моделирования NEURON, что позволяет гибко использовать как новые, так и существующие модели клеток. Кроме того, эффективно реализован расчет внеклеточных потенциалов с использованием метода линейного источника.

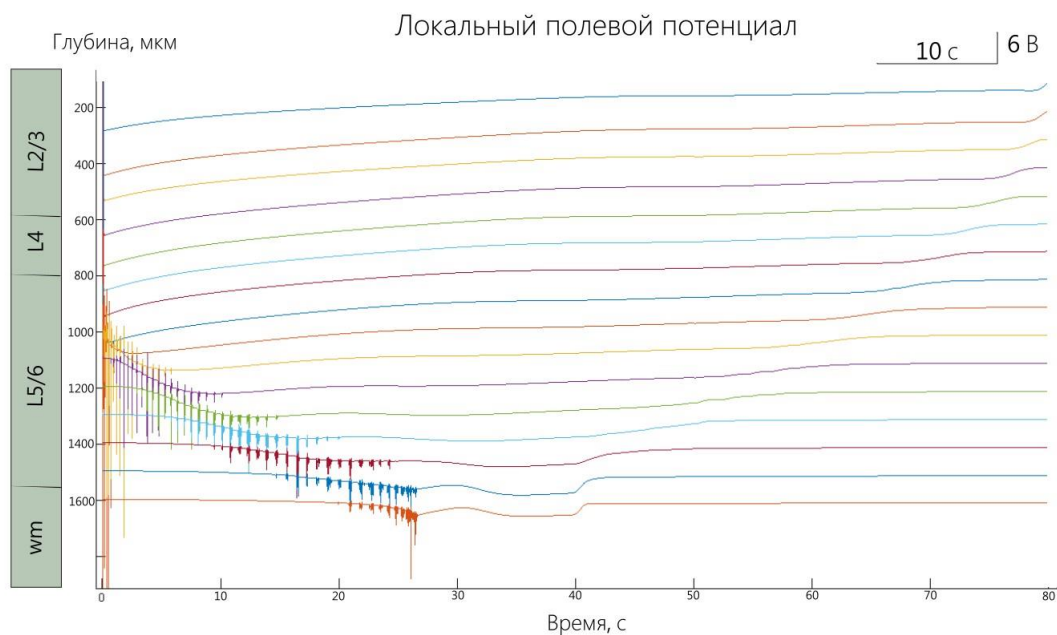


Рисунок 10 – График зависимости ЛПП от времени

Для большей наглядности полученных из модели результатов представлены графики для одного электрода, взятого на глубине 1200 мкм.

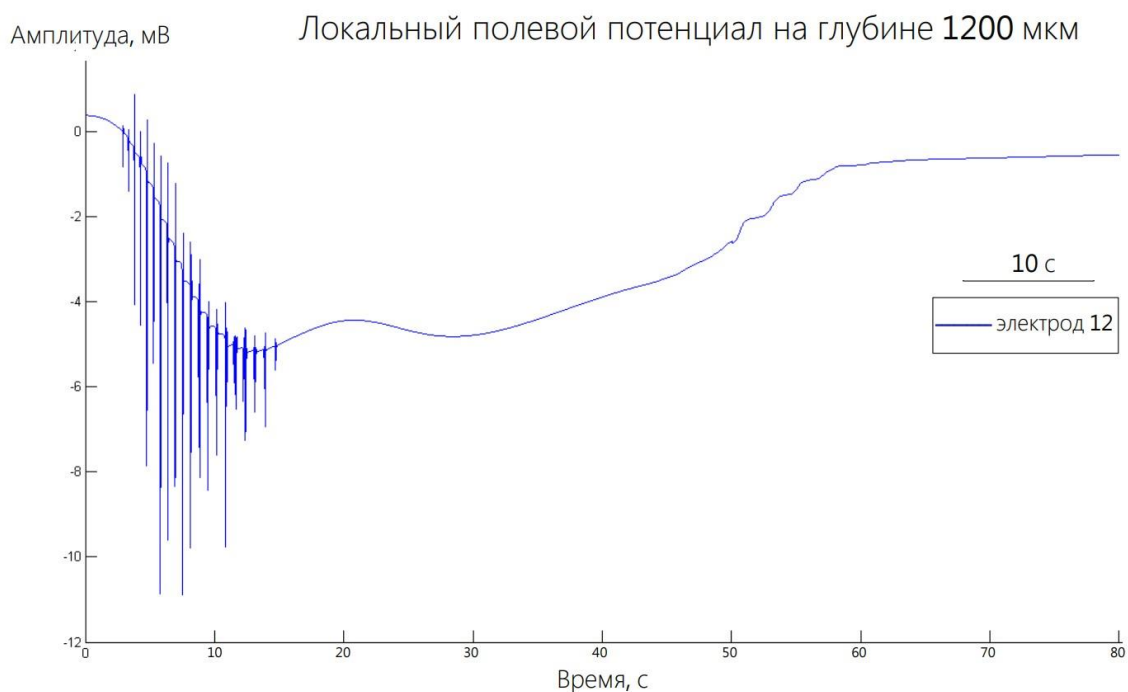


Рисунок 11 – График зависимости ЛПП от времени на глубине 1200 мкм

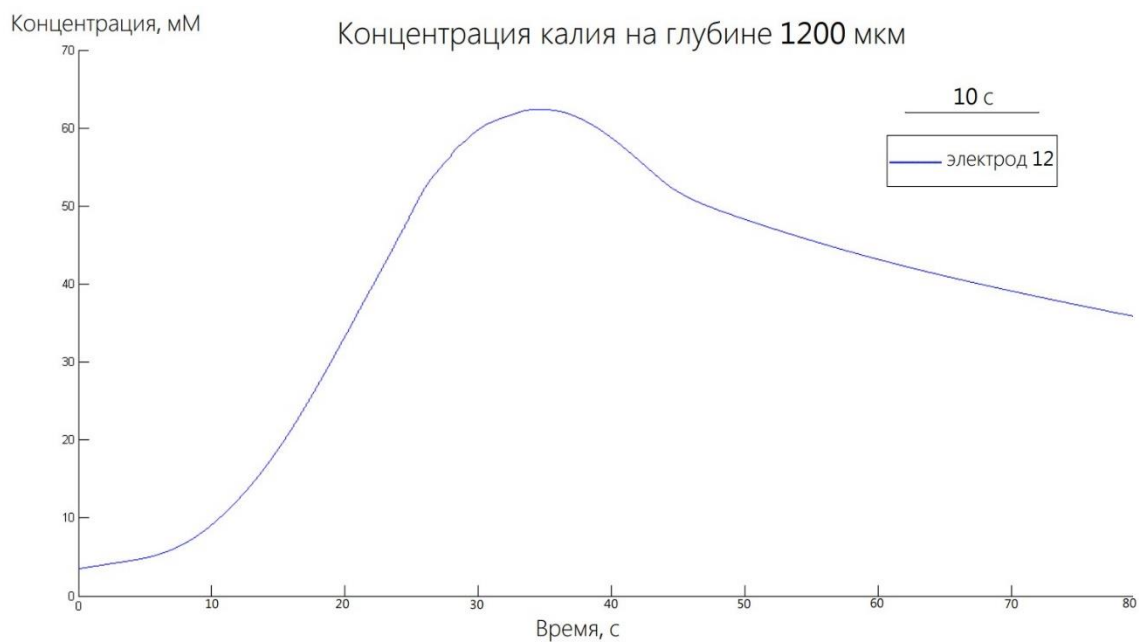


Рисунок 12 – График зависимости концентрации калия от времени на глубине 1200 мкм

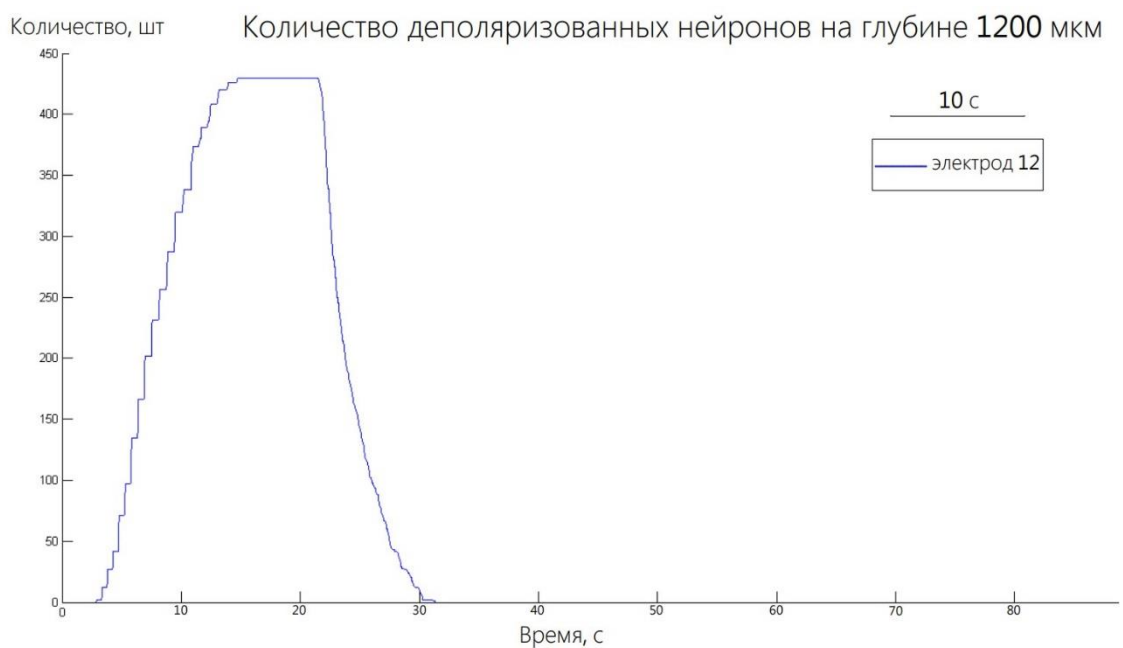


Рисунок 13 – График зависимости количества деполяризованных нейронов от времени на глубине 1200 мкм

3.2. Экспериментальные данные

В качестве данных сравнения взяты записи внеклеточных потенциалов коры мозга крысы, сделанные на различных глубинах с помощью 16-канальной матрицы электродов.

Распространяющаяся деполяризация мозга может влиять на фоновую активность нейронов всего мозга. Это происходит из-за изменений в химических и электрических свойствах мозговых клеток, которые могут привести к увеличению частоты и интенсивности нейрональной активности. График числа деполяризованных нейронов показывает характерный рост фоновой активности в начале РД (рисунок 14, 15).

Также сравнили график РД, полученный из моделируемых данных (рисунок 16) и график РД, полученный из экспериментальных данных (рисунок 17).

Моделирование ЭКС, представленное здесь, обеспечивает широкий пространственный масштаб для многомасштабных моделей. Также важно понимать поток в объемной ткани. Независимо от того, индуцируются они извне или создаются ЛПП, эффекты объемного электрического поля не только деполяризуют или гиперполяризуют клетки, но также влияют на диффузию ионов и других заряженных частиц, т.е. имеет место явление электродиффузии. Поле воздействует не только на ионы, ионы также создают поле, которое будет воздействовать на другие ионы, потенциально создавая поля порядка сотен микровольт на 1 мм ткани. Такие градиенты, вероятно, имеют еще большее влияние при РД, где происходит большое перераспределение ионов.

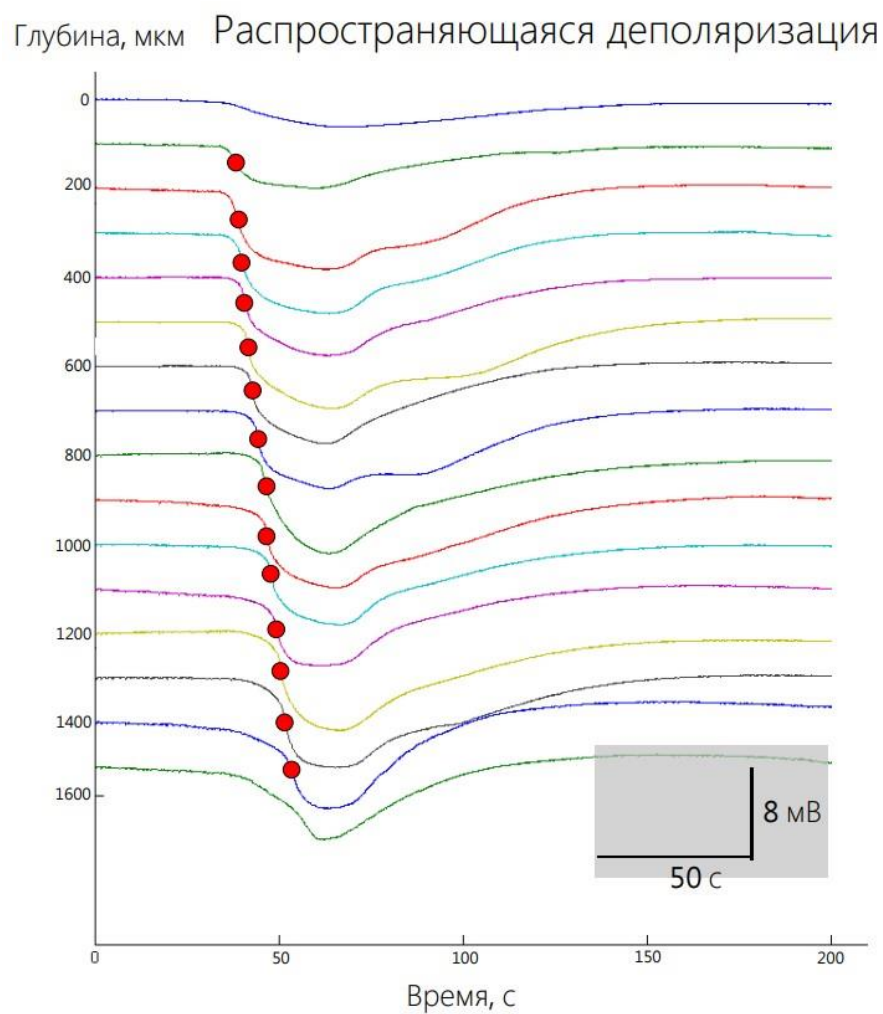


Рисунок 14 – Пример следов индуцированной КС1 РД на разных глубинах поверхности коры, зарегистрированных 16-канальным линейным силиконовым зондом. Красными кружками обозначен максимальный наклон фазы нарастания РД на каждом следе, которые использовались для обнаружения начала РД[4]

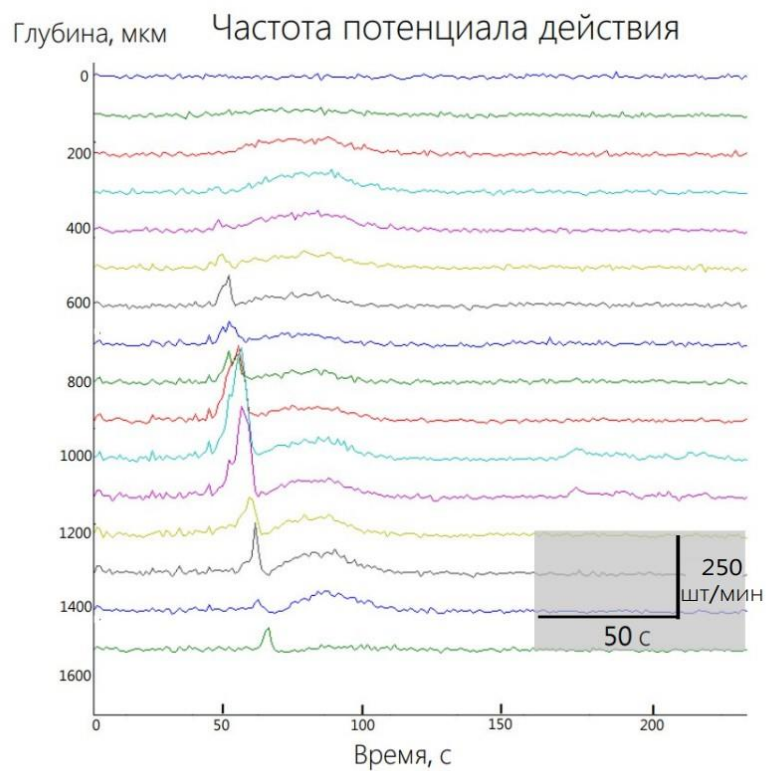


Рисунок 15 – График зависимости частоты потенциала действия от времени

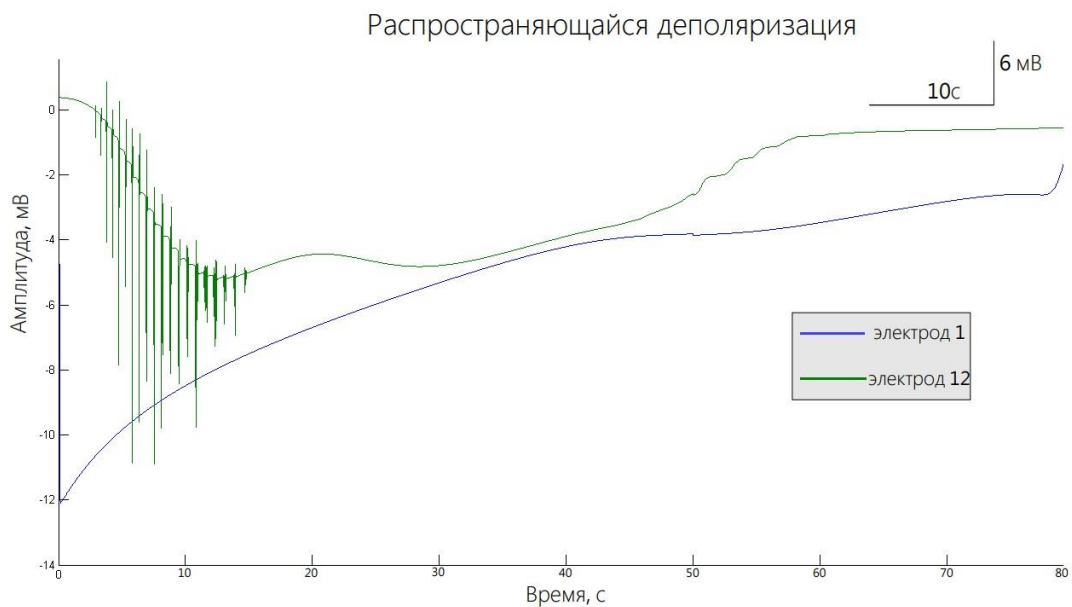


Рисунок 16 – График зависимости амплитуды РД от времени, полученный из моделируемых данных

Распространяющаяся деполяризация (экспериментальные данные)

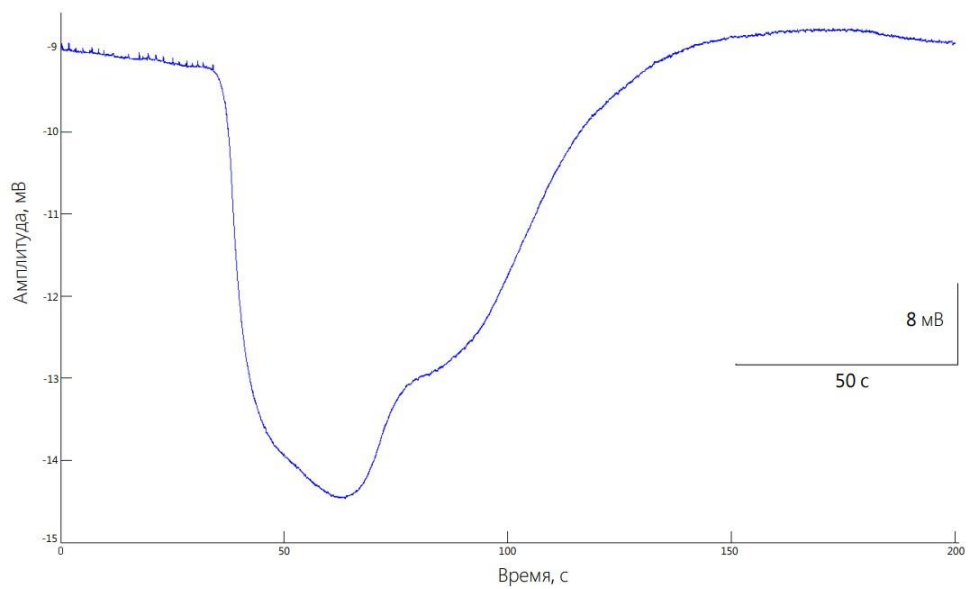


Рисунок 17 – График зависимости амплитуды РД от времени, полученный из экспериментальных данных

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Математическое моделирование является мощным инструментом для изучения функционирования мозга и идентификации патологий. Оно позволяет увидеть сложные взаимодействия между нейронами и их связями, предсказать изменения в функционировании, которые происходят в патологических случаях, а также воссоздать эти изменения и провести виртуальные эксперименты, которые потенциально могут привести к разработке новых терапевтических методов и облегчить процесс их разработки и применения.

В нашем случае моделирование помогает установить причинно-следственные связи возникновения и развития распространяющейся деполяризации головного мозга. Этого можно добиться с помощью созданных нами дополнений экстраклеточного модуля `gxd` системы NEURON в качестве модулей: встроенных в модель электродов, функции вычисления концентраций калия вблизи электродов, оценки числа деполяризованных нейронов и вычисления локального полевого потенциала.

Представленная модель позволяет оценить вклад таких базовых параметров как проводимость, изменения концентраций ионов и количество деполяризованных нейронов при РД. Это может дать понимание как избежать возникновения и распространение РД. И, следовательно, поможет изучать разные патологии мозга более эффективно и точно, вносить новые идеи в развитие терапевтических методик и облегчить процесс их разработки и применения.

ВЫВОДЫ

1. Адаптирован экстраклеточный модуль системы NEURON. Предложенная система моделирования позволила с хорошей точностью воспроизвести кортикальную РД, вызываемую эпилептической аппликацией калий-хлора.

2. Общая динамика характерного параметра – значения ЛПП – соответствует экспериментальным наблюдениям. Среднее значение амплитуды РД составляет ~ -6 мВ, что согласуется с экспериментом (~ -8 мВ). Скорость вертикального распространения РД данных ЛПП составляет 9,6 мм/мин, что также соответствует экспериментальным данным (11 мм/мин).

3. Деполяризация нейронов мозга приводит к увеличению электрической активности в мозге, что, в свою очередь, влияет на общую фоновую активность. Количество деполяризованных нейронов служит одним из показателей активности мозга при РД. Так, полученный график числа деполяризованных нейронов показывает характерное увеличение фоновой активности мозга в начале РД.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА

1. Теренина М.С., Захаров А.В., Хазипов Р.Н. Возможности экстраклеточного модуля системы NEURON для моделирования эпилептической аппликации индукторов распространяющейся депрессии // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Якутск, 2022 . – стр. 52.
2. Теренина М.С., Захаров А.В., Хазипов Р.Н. Моделирование распространяющейся деполяризации коры мозга, вызываемой эпилептической аппликацией калия // Сборник научных трудов VII съезда биофизиков России, Краснодар, 2023.– стр. 307

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leão A. A. P. Spreading depression / A. A. P. Leão – J. Neurophysiol 10. – 1947. – С. 409.
2. Dreier J. P. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease / J. P. Dreier // – Nat Med. – 2011. Vol. 17. – P. 439.
3. Pietrobon D. Chaos and commotion in the wake of cortical spreading depression and spreading depolarizations / D. Pietrobon, Moskowitz M. A. // Nat Rev Neurosci. – 2014. Vol. 15. – P. 379
4. Pietrobon D. Chaos and commotion in the wake of cortical spreading depression and spreading depolarizations / D. Pietrobon, Moskowitz M. A. // Nat Rev Neurosci. – 2015. Vol. 15. – P. 379.
5. Keener J. Mathematical Physiology: I: Cellular Physiology, Interdisciplinary Applied Mathematics / J. Sneyd, J. Keener // Springer. – 2010. Vol. ISBN 9780387758473. – URL <http://books.google.nl/books?id=nO1mr5fs8I0C>
6. Hübner N. Bistable Dynamics Underlying Excitability of Ion Homeostasis in Neuron Models / N. Hübner, E. Schöll, M. A. Dahlem // PLoS Comput. Biol. – 2014. – Vol. 10. – P. 101
7. Somjen G. G. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization / G. G. Somjen // Physiol Rev. – 2001. – Vol. 81. – P. 1065.
8. Plonsey R. Bioelectricity R. / R. Plonsey, C. Barr // Springer. – 2007. – Vol. 3rd ed.3
9. Aitken P. G. Ion channel involvement in hypoxia-induced spreading depression in hippocampal slices / P. G. Aitken, J. Jing, J. Young, G. G. Somjen // 1991. Vol. – 541. P. 7 – 11.
10. Kager H. Simulated seizures and spreading depression in a neuron model incorporating interstitial space and ion concentrations / H. Kager, W. J. Wadman, G. G. Somjen // J. Neurophysiol. 2000. – Vol. 84. – P. 495-512.

11. Zandt B.-J. Neural Dynamics during Anoxia and the “Wave of Death” / B.-J. Zandt, B. ten Haken, J. G. van Dijk, A. M. van Putten // PLoS One 6. – 2011. – URL <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022127>
12. Yao W. A Continuum Neuronal Model for the Instigation and Propagation of Cortical Spreading Depression / W. Yao, H. Huang, R. M. Miura // Bull Math Biol. – 2011. Vol. 73. – P. 2773–2790. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s11538-011-9647-3>.
13. Zandt B.-J. Potential Network Mechanisms Mediating Electroencephalographic Beta Rhythm Changes during Propofol-Induced Paradoxical Excitation / B.-J. Zandt, B. ten Haken, M. J. A. M. van Putten // J.Neurosci. – 2013. – Vol. 33. – P. 5915. –URL <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5115-12.2013>
14. Hille B. Ionic Channels of Excitable Membranes (Sinauer Associates, Incorporated, 2001) / B. Hille // ISBN 9780878933211. – P. 1 – 788. – URL <http://books.google.nl/books?id=8Vk-QwAACAAJ>.
15. Almeida A. C. G. Modeling extracellular space electrodiffusion during Leão's spreading depression / A. C. G. Almeida, H. Z. Texeira, M. A. Duarte, A. F. C. Infantosi // IEEE Trans Biomed Eng. – 2004. – Vol. 51. – P. 450. – URL <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2003.821010>.
16. Somjen G. G. Ions in the Brain - Normal Function, Seizures, and Stroke / G. Somjen // Oxford University Press. – 2004. – Vol. 18. – P. 18.
17. Glitsch H. G. Electrophysiology of the sodium-potassium-ATPase in cardiac cells / H. G. Glitsch // Physiol Rev. – 1971. – Vol. 81. – P. 826.
18. Skou J. C. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves / J. C. Skou // Q Rev Biophys. – 1974. – Vol. 7. – P. 401.
19. Hübner N. Bistable Dynamics Underlying Excitability of Ion Homeostasis in Neuron Models / N. Hübner, M. A. Dahlem // Plos Comp. Biol. – 2014. – Vol. 10. – P. 1 – 16.
20. Lindquist B. E. Adenosine receptor activation is responsible for prolonged depression of synaptic transmission after spreading depolarization in brain slices /

- B. E. Lindquist, C. W. Shuttleworth // *Neuroscience*. – 2012. – Vol. 223. – P. 365.
URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.053>.
21. Schock S. C.. Cortical spreading depression releases ATP into the extracellular space and purinergic receptor activation contributes to the induction of ischemic tolerance / S. C. Schock, N. Munyai, Y. Yakubchyk, L. A. Sabourin, A. M. Hakim, E. C. G. Ventureyra, C. S. Thompson // *Brain Res*. – 2007. – Vol. 1168. – P. 129. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2007.06.070>.
22. Churchwell K. B. NMDA Receptor Activation Inhibits Neuronal Volume Regulation after Swelling Induced by Veratridine-Stimulated Na⁺ Influx in Rat Cortical Cultures / K. B. Churchwell, S. H. Wright, F. Emma, P. A. Rosenberg, K. Strange // *J Neurosci*. – 1996. – Vol. 16. – P. 7447 – 7457.
23. Hoffmann E. K. Physiology of cell volume regulation in vertebrates // E. K. Hoffmann, I. H. Lambert, S. F. Pedersen // *Physiol Rev*. – 2009. – Vol. 89. – P. 193.
URL <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00037.2007>.
24. Müller M. Na(+) and K(+) concentrations, extra- and intracellular voltages, and the effect of TTX in hypoxic rat hippocampal slices / M. Müller, G. G. Somjen // *J Neurophysiol*. – 2000. – Vol. 83. – P. 735.
25. Hofmeijer J. Ischemic cerebral damage: an appraisal of synaptic failure / J. Hofmeijer, M. J. A. M. van Putten // *J.Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 607 – 615. – URL <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.632943>.
26. Hablitz J. J. Alterations in the microenvironment during spreading depression associated with epileptiform activity in the immature neocortex / J. J. Hablitz, U. Heinemann // *Brain Res Dev Brain Res*. – 1989. – Vol. 46. – P. 243.
27. Dreier J. P. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex / J. P. Dreier, S. Major, H.-W. Pannek, J. Woitzik, M. Scheel, D. Wiesenthal, P. Martus, M. K. L. Winkler, J. A. Hartings, M. Fabricius, et al. // *J. Brain*. – 2012. – Vol. 135. – P. 259.
28. Barreto E. Ion concentration dynamics as a mechanism for neuronal bursting / E. Barreto, J. R. Cressman // *J.Biol Phys*. – 2011. – Vol. 37. – P. 361. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10867-010-9212-6>.

29. Cressman J. R. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics / J. R. Cressman, G. Ullah, J. Ziburkus, S. J. Schiff, E. Barreto // *J Comput Neurosci.* – 2009. – Vol. 26. – P. 159. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10827-008-0132-4>.
30. Cressman J. R. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics / J. R. Cressman, G. Ullah, J. Ziburkus, S. J. Schiff, E. Barreto // *J Comput Neurosci.* – 2011. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10827-011-0333-0>
31. Kager H. Conditions for the triggering of spreading depression studied with computer simulations / H. Kager, W. J. Wadman, G. G. Somjen // *J Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 88. – P.2700. URL <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00237>.
32. Kager H. Seizure-like afterdischarges simulated in a model neuron / H. Kager, W. J. Wadman, G. G. Somjen // *J Comput Neurosci.* – 2007. – Vol. 22. – P. 105. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10827-006-0001-y>.
33. Shapiro B. E. Osmotic forces and gap junctions in spreading depression: a computational model / B. E. Shapiro // *J Comput Neurosci.* – 2001. – Vol. 10. – P. 99.
34. Bazhenov M. Cellular and network mechanisms of electrographic seizures / M. Bazhenov, I. Timofeev, F. Frohlich, T. J. Sejnowski // *Drug Discov Today Dis Models.* – 2008. – Vol. 5. – P. 45. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddmod.2008.07.005>.
35. Florence G. The role of extracellular potassium dynamics in the different stages of ictal bursting and spreading depression: a computational study / G. Florence, M. A. Dahlem, A.-C. G. Almeida, J. W. M. Bassani, J. Kurths // *J Theor Biol.* – 2009. – Vol. 258. – P. 219. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2009.01.032>.
36. Somjen G. G. Calcium sensitive non-selective cation current promotes seizure-like discharges and spreading depression in a model neuron / G. G. Somjen, H. Kager, W. J. Wadman // *J Comput Neurosci.* – 2009. – Vol. 26. – P. 139. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10827-008-0103-9>.

37. Krishnan G. P. Ionic Dynamics Mediate Spontaneous Termination of Seizures and Postictal Depression State / G. P. Krishnan, M. Bazhenov // *J Neurosci.* – 2011. – Vol. 31. – P. 8870. – URL <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6200-10.2011>.
38. Øyehaug L. Astrocytic Mechanisms Explaining Neural-ActivityInduced Shrinkage of Extraneuronal Space / L. Øyehaug, I. Østby, C. M. Lloyd, S. W. Omholt, G. T. Einevoll // *J Comput Neurosci.* – 2012. – Vol. 32. – P. 147. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10827-011-0345-9>
39. Tuckwell H. C. A mathematical model for spreading cortical depression / H. C. Tuckwell, R. M. Miura // *Biophys J.* – 1978. – Vol. 23. – P. 257. – URL [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(78\)85447-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(78)85447-2).
40. Tuckwell H. C. Predictions and properties of a model of potassium and calcium ion movements during spreading cortical depression / H. C. Tuckwell // *Int J Neurosci.* – 1980. – Vol. 10. – P. 145.
41. Teixeira H. Z. How does spreading depression spread? Physiology and modeling / H. Z. Teixeira, A.-C.G. de Almeida, A. F. C. Infantsi, M. A. Vasconcelos, M. A. Duarte // *J Neural Eng.* – 2004. – Vol. 1. – P. 117. – URL <http://dx.doi.org/10.1088/1741-2560/1/2/007>.
42. Dronne M.-A. Metabolomics and gene expression analysis reveal the accumulation patterns of phenylpropanoids and flavonoids in different colored-grain wheats (*Triticum aestivum* L.) M.-A. Dronne, J.-P. Boissel, E. Grenier // *J Theor Biol.* – 2006. – Vol. 240. – P. 599. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.10.023>.
43. Grafstein B. Brain Function. Cortical Excitability and Steady Potentials, edited by M. A. B. Brazier / B. Grafstein // University of California Press, Berkeley. – 1963. – P. 87–124.
44. Bureš J. The mechanism and applications of Leão's Spreading Depression / J. Bureš, O. Burešova, J. Křivánek // *Academia, New York.* – 1974. – P. 410.
45. Heinemann U. Brain Res / U. Heinemann, H. D Lux // *Experimental Brain Research.* – 1977. – Vol. 120. – P. 231.

46. Idris I. Analytical Approach to Initiation of Propagating Fronts / I. Idris, V. N. Biktashev // *Phys Rev Lett.* – 2008. – Vol. 101. – P. 201.
47. Reggia J. A. Modeling cortical spreading depression / J. A. Reggia, D. Montgomery // *Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care.* – 1994. – P. 873–877.
48. Reggia J. A. Computers in Biology and Medicine / J. A. Reggia, D. Montgomery // *Comput. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 26. – P. 133.
49. Lashley K. Patterns of Cerebral Integration Indicated by the Scotomas of Migraine / K. Lashley // *Arch. Neurol. Psychiatry.* – 1941. – Vol. 46. – P. 331.
50. Richards W. / *Sci. Am.* 224. – 1971. – Vol. 88. – P. 103.
51. Kapral R. Chemical Waves and Patterns / R. Kapral, K. Showalter, eds. // *Chemical Waves and Patterns.* – 1995.
52. Dahlem M. A. Isolated wave segments in a neural tissue model with volume transmission: discreteness matters / M. A. Dahlem, S. C. Müller // *Ann. Phys.* – 2004. – Vol. 13. – P. 442.
53. Dahlem M. A. Migraine Aura: Retracting Particle-Like Waves in Weakly Susceptible Cortex / M. A. Dahlem, N. Hadjikhani // *PLoS ONE.* – 2009. – Vol. 4.
54. Charles A. C. Cortical spreading depression and migraine / A. C. Charles, S. M. Baca, *Nat. Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 11. – P.637 – 644.
55. Samson E. Calculation of ionic diffusion coefficients on the basis of migration test results / E. Samson, J. Marchand, K. A. Snyder // *Mater. Struct.* – 2003. – Vol. 36. – P. 156–165.
56. Somjen G. G. Ions in the Brain: Normal Function, Seizures, and Stroke / G. G. Somjen // *New York, NY: Oxford University Press.* – 2004.
57. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression / B. Grafstein // *J. Neurophysiol.* – 1956. – Vol. 19. – P. 154–171.
58. Conte C. A mathematical model of recurrent spreading depolarizations / C. Conte, R. Lee, M. Sarkar, D. Terman // *J. Comput. Neurosci.* – 2018. – Vol. 44. – P. 203–217.
59. Nicholson C. Extracellular space structure revealed by diffusion analysis / C. Nicholson, E. Syková // *Trends Neurosci.* – 1998. – Vol. 21. – P. 207–215.

60. Xie L. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain / L. Xie, H. Kang Q. Xu, M. J. Chen, Y. Liao, M. Thiyagarajan, et al. // *Science*. – 2013. – Vol. 342. – P. 373–377.
61. Hrabetová S. Dextran decreases extracellular tortuosity in thick-slice ischemia model / S. Hrabetová, C. Nicholson, Cereb // *J. Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1306–1310.
62. Zoremba N. Extracellular diffusion parameters in the rat somatosensory cortex during recovery from transient global ischemia/hypoxia / N. Zoremba, A. Homola, K. Slais, I. Vorísek, R. Rossaint, A. et al. Lehmenkühler // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1665–1673.
63. Newton J. H. Using NEURON for Reaction-Diffusion Modeling of Extracellular Dynamics / Newton J. H., McDougal // *Front Neuroinform.* – 2018. – Vol. 12. – P. 12 – 42.
64. McDougal R. A. Reaction-Diffusion Tutorials / McDougal, R. A. // Available online at: [https:// neuron.yale.edu/neuron/static/docs/rxd/index.html](https://neuron.yale.edu/neuron/static/docs/rxd/index.html). – 2018.
65. McDougal R. A. Reaction-diffusion in the neuron simulator / R. A. McDougal, M. L. Hines, W. W. and Lytton // *Front. Neuroinform.* – 2013. – Vol. 7. – P. 28.
66. McDougal R. A. Twenty years of modeldb and beyond: building essential modeling tools for the future of neuroscience / R. A. McDougal, T. M. Morse, T. Carnevale, L. Marengo, R. Wang, M. Migliore, et al. // *J. Comput. Neurosci.* – 2018. – Vol. 42. – P. 1–10.
67. Сабаева Т.С. Автоматическое распознавание ранних ритмов активности в развивающейся центральной нервной системе / Т.С. Сабаева, А.В. Аганов // *Казанский Федеральный Университет*. – 2020. – 42 с.
68. Carnevale N. T. *The NEURON Book* / N. T. Carnevale, M. L. Hines. // Cambridge, UK: Cambridge University Press. – 2006. – Vol. 19. – P. 685–701.
69. Hämmäläinen M. Magnetoencephalography — theory, instrumentation, and application to noninvasive studies of the working human brain / M. Hämmäläinen, R.

- Haari, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila, O. V. Lounasmaa // *Rev. Mod. Phys.* – 1993. – Vol. 65. – P. 413–496.
70. Nunez P. L. *Electric Fields of the Brain*, 2nd Edn / P. L. Nunez, R. Srinivasan // New York, NY: Oxford University Press, Inc. – 2006. – P. 1 – 625.
71. Logothetis N. K. In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation / N. K. Logothetis, C. Kayser, A. Oeltermann // *Neuron*. – 2007. – Vol. 55. – P. 809–823.
72. Holt G. R. Electrical interactions via the extracellular potential near cell bodies / G. R. Holt, C. Koch // *J. Comput. Neurosci.* – 1999. – Vol. 6. – P. 169–184.
73. Pettersen K. H. Estimation of population firing rates and current source densities from laminar electrode recordings / K. H. Pettersen, E. Hagen, G. T. Einevoll // *J. Comput. Neurosci.* – 2008. – Vol. 24. – P. 291–313.