

## МОДЕЛЬ ПОДПОРОГОВЫХ ЯВЛЕНИЙ В ВОЗБУДИМЫХ ЭЛЕМЕНТАХ

Ю. П. Бугай, В. Г. Червов

Харьковский институт радиоэлектроники

Бионические исследования нервных процессов на клеточном уровне занимают важное место в изучении функциональных и структурных особенностей нервной системы в целом. Характер переработки информации, поступающей в нервную систему из внешней среды, в значительной мере определяется способностью возбудимых элементов к аккомодации и адаптации. Эта способность проявляется в наибольшей чувствительности анализаторов нервной системы к изменениям, происходящим во внешней среде, которые должны быть учтены в поведении организма с целью его сохранения в изменившихся условиях существования.

Данные электрофизиологических исследований позволяют во многих случаях построить достаточно полную функциональную модель, отражающую основные особенности поведения возбудимых элементов. К эффектам, поддающимся точному описанию, относятся подпороговые явления, рассматриваемые в линейном приближении.

В литературе описаны модели подпороговых явлений, учитывающие особенности ионной проводимости мембран [1]. В настоящей работе модель подпороговых явлений получена непосредственно из анализа переходных процессов, имеющих место при прямом электрическом раздражении возбудимых элементов.

Электрофизиологическими предпосылками для построения модели являются приведенные в литературе [2, 3, 4, 5] результаты прямых микроэлектродных исследований мотонейрона, мышечных тканей, нервных волокон и синаптических образований.

### ПЕРЕХОДНЫЕ ПРОЦЕССЫ В НЕРВНЫХ ЭЛЕМЕНТАХ

Все возбудимые элементы обладают инерционностью реакции поляризационных и пороговых изменений в ответ на скачкообразное включение и выключение раздражающих токов. Первоначальное инерционное изменение поляризации в соответствии со знаком действующего тока определяется постоянной времени мембраны поляризуемого элемента. После достижения максимального изменения поляризации происходит частичный или полный возврат к исходному уровню поляризации у одних нервных элементов и сохранение максимального установившегося уровня у других. Длительность обеих фаз поляризации изменяется в широких пределах для различных нервных элементов.

На рис. 1 схематически изображены типичные поляризационные реакции различных нервных элементов на включение и выключение раздражителей.

В мотонейронах кошки при небольших по отношению к пороговой величине импульсах деполяризирующего и гиперполяризирующего тока, имеющих прямоугольную форму, наблюдается, прежде всего, сдвиг потенциала, развитие которого во времени протекает приблизительно по экспоненте и в основном определяется постоянной времени мембраны [4].

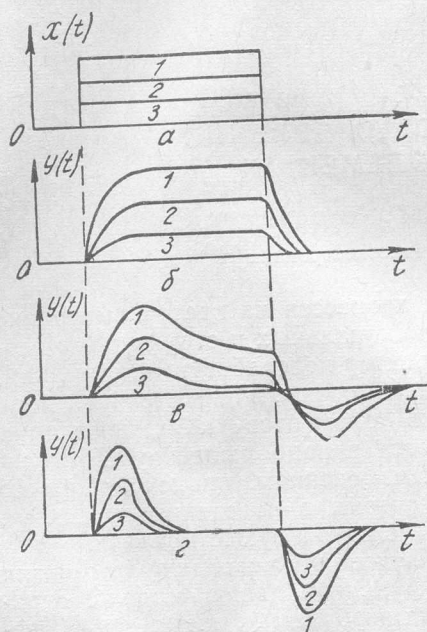


Рис. 1. Схематическое изображение: а (1, 2, 3) — прямоугольного деполяризирующего раздражителя или входного сигнала модели различной амплитуды; б (1, 2, 3) — подпороговых поляризационных реакций возбудимых элементов или выходных сигналов модели при настройке без компенсации возмущения; в (1, 2, 3) — то же, что и в п. б с слабой компенсацией возмущения; г (1, 2, 3) — то же, что и в п. а и б с сильно выраженной компенсацией постоянного возмущения

чине нового установившегося уровня поляризации после окончания переходного процесса. Чем ближе новый установившийся уровень поляризации к исходному, тем выше способность нервной ткани компенсировать постоянное возмущение и тем большей способностью к адаптации обладает нервная ткань.

В нервных элементах обнаруживаются значительные различия в отношении скорости и величины развития адаптации к постоянно действующему стимулу, в нервных волокнах миелинизированного типа адаптация происходит особенно быстро.

Указанная способность, несомненно, отражает приспособление аксонов к выполнению узко специализированной задачи — передаче информации в виде кратковременных максимальных всплесков — потенциалов действия в то время как сома нейронов приспособлена к интегративной деятельности, выражающейся в возникновении и суммации медленно протекающих местных процессов. Если бы сома и дендриты очень быстро адаптировались к возбуждающему действию деполяризации, которая в процессе естественной деятельности создается активацией воз-

будд. Потенциал достигает вершины примерно за 15 мсек, а затем медленно, в течение приблизительно 100 мсек, снижается до конечного устойчивого уровня, который составляет в среднем 70% пикового потенциала. При прекращении тока наблюдается начальное снижение потенциала по экспоненте, определяемое постоянной времени мембраны, до более низкого уровня, с которого происходит восстановление потенциала до исходного уровня опять-таки в течение 100 мсек. Очевидно, эти временные характеристики мембранного потенциала зависят от двух накладывающихся друг на друга процессов: помимо влияния постоянной времени мембраны, существуют какие-то аккомодационные сдвиги, частично восстанавливающие мембранный потенциал [4]. На рис. 1, в приведены одновременно протекающие изменения возбудимости и поляризации в мотонейроне.

Для мышечных волокон и некоторых путей характер переходного процесса для поляризации и возбудимости показан на рис. 1, б, г. Очевидно, что существенные различия в нервных и мышечных элементах проявляются в различной вели-

буждающих синапсов и возникающих возбуждающих постсинаптических потенциалов, то это препятствовало бы развитию центрального возбуждения, характерного для работы центральной нервной системы [3].

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ВОЗБУДИМЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ПРИ ПОДПОРОГОВЫХ ЯВЛЕНИЯХ.**

Особенности поведения возбудимых элементов при подпороговых явлениях можно воспроизвести на аналоговой машине при использовании подходящей функциональной схемы. Наиболее «физиологичным» вариантом функциональной схемы среди других эквивалентных схем является система, состоящая из инерционного усилителя, охваченного инерционной отрицательной обратной связью. Путем соответствующей регулировки постоянных времени и коэффициентов усиления инерционных усилителей можно получить форму переходного процесса, свойственную различным возбудимым элементам (см. рис. 1, а, б).

Существенным при использовании указанной схемы в качестве модели подпороговых явлений было предположение о линейной зависимости между интенсивностью раздражителя и величиной поляризационных изменений. Это предположение, безусловно, остается справедливым в ограниченном диапазоне силы и длительности действующих раздражителей, так как нервные элементы при сильных и длительных отклонениях от состояния «покоя» существенно нелинейны. Однако возможно рассмотрение широкого класса важных подпороговых явлений при использовании предположения о линейности нервных элементов в допустимых пределах. Эффекты, связанные с нелинейными свойствами возбудимых элементов, можно учесть дополнительно во всех случаях, когда это необходимо, если имеются сведения о конкретном характере нелинейности. Применительно к подпороговым процессам требование линейности сводится в основном к тому, что с увеличением интенсивности действия раздражителя прямо пропорционально этой интенсивности изменяется амплитуда в каждой точке поляризационной реакции нервного элемента при сохранении всех фаз реакции и постоянных времени переходного процесса.

На рис. 2 приведена функциональная схема модели подпороговых явлений. Передаточная функция при заданных начальных условиях является полной характеристикой системы, так что дальнейшие выкладки практически означают установление связи между конкретными входными и выходными сигналами. В результате вычислений получены соотношения для некоторых законов возбуждения, которые, вероятно, имеют более точную аналитическую форму, чем та, в которой они используются в настоящее время.

В общем случае передаточная функция звена с отрицательной обратной связью записывается в виде

$$W_0(p) = \frac{W_1(p)}{W_2(p)W_1(p) + 1}, \tag{1}$$

где  $W_1(p)$  — передаточная функция прямой цепи;

$W_2(p)$  — передаточная функция цепи отрицательной обратной связи.

Соответственно для модели

$$W_1(p) = \frac{k_1}{1 + T_1 p}, \tag{2}$$

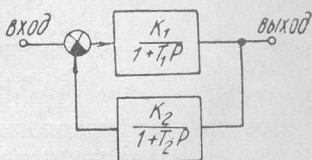


Рис. 2. Функциональная схема модели

$$W_2(p) = \frac{k_2}{1 \div T_2 p}, \quad (3)$$

где  $k_1 k_2$  — статические коэффициенты усиления соответствующих звеньев;  $T_1, T_2$  — постоянные времени этих звеньев.

После подстановки выражений — (2) и (3) в соотношение (1) и некоторых преобразований можно записать передаточную функцию системы в более компактной и удобной для дальнейшего использования форме:

$$W_0(p) = \frac{k(1 \div T_2 p)}{(1 \div T_3 p)(1 \div T_4 p)}, \quad (4)$$

где

$$T_3 = \frac{2T_1 T_2}{(T_1 \div T_2) - [(T_1 - T_2)^2 - 4T_1 T_2 k_1 k_2]^{\frac{1}{2}}}, \quad (5)$$

$$T_4 = \frac{2T_1 T_2}{(T_1 \div T_2) \div [(T_1 - T_2)^2 - 4T_1 T_2 k_1 k_2]^{\frac{1}{2}}}. \quad (6)$$

Все электрофизиологические законы представляют собой некоторые соотношения, связывающие особенности конкретных раздражающих стимулов и реакций с параметрами возбудимых элементов. Ниже рассматриваются соответствующие аналитические выражения для законов возбуждения и основных параметров возбудимых элементов в различном приближении.

Чтобы получить вытекающую из свойств модели связь между амплитудой электрического раздражителя прямоугольной формы и его длительностью, необходимой для возникновения возбуждения (закон «сила — длительность»), необходимо найти общее выражение для переходной функции системы — реакцию на скачок.

При электрофизиологических исследованиях возбудимых элементов в качестве раздражителей наиболее часто используются прямоугольные, линейно нарастающие, треугольные, синусоидальные и другие одиночные импульсы, а также серии этих импульсов. В связи с этим в дальнейшем при всех расчетах используется операторный метод, как наиболее компактный и удобный для описания реакций системы на возмущения, обладающие указанными выше особенностями.

Изображение по Лапласу выходного сигнала системы с передаточной функцией  $W_0(p)$  (4) при действии на входе неединичного скачка с амплитудой  $U_0$  запишется так:

$$Y(p) = \frac{k(1 \div T_2 p)}{(1 \div T_3 p)(1 \div T_4 p)} \frac{U_0}{p}, \quad (7)$$

где  $\frac{U_0}{p}$  — изображение неединичного скачка.

После обратного преобразования оригинал выходного сигнала имеет вид:

$$y(t) = kU_0 \left( 1 + \alpha e^{-\frac{t}{T_3}} - \beta e^{-\frac{t}{T_4}} \right), \quad (8)$$

где

$$\alpha = \frac{T_3 - T_2}{T_4 - T_3}, \quad \beta = \frac{T_4 - T_2}{T_4 - T_3}. \quad (9)$$

Латентный период в модели имитируется моментом достижения реакции системы на скачок некоторого условного критического уровня. Приравняв в соотношении (8) значение выходного сигнала критическому значению  $E_K$  и решив уравнение при фиксированном значении вых-

ного сигнала относительно амплитуды скачка, получим формулу закона «сила — длительность» для модели:

$$U_0 = \frac{E_K}{k \left( 1 \mp ae^{-\frac{t}{T_3}} - \beta e^{-\frac{t}{T_4}} \right)}. \quad (10)$$

В соотношении (10) левая часть соответствует «силе» раздражителя, а момент времени  $t$  в правой части равенства — «длительность» его действия.

Для возбудимых элементов, не имеющих явно выраженного максимума в переходном деполяризационном процессе (см. рис. 1, б), критический уровень поляризации  $E_K$  достигается по экспоненте при минимальном значении амплитуды скачка. Для таких возбудимых элементов значение реобазы определяют путем предельного перехода в формуле, обычно используемой для описания закона «сила — длительность»:

$$U = \frac{a}{t} + b. \quad (11)$$

Положив время  $t = \infty$  в правой части соотношения (11), получают значение реобазы  $b$ . Аналогично в соотношении (10), устремив  $t$  к бесконечности, будем иметь значение реобазы для модели

$$U_{op} = \frac{E_K}{k}, \quad (12)$$

где  $k$  — статический коэффициент усиления системы. Для рассмотренного случая величина «полезного» времени, необходимого для возникновения возбуждения при действии реобазного значения раздражителя, есть величина, плохо определяемая, в силу асимптотического характера приближения деполяризационной реакции к критическому уровню поляризации. Иначе обстоит дело в случае определения реобазы и «полезного» времени для нервных элементов с четко выраженным максимумом реакции при подпороговой деполяризации. К таким элементам относятся мотонейроны и некоторые проводящие нервные пути [3, 4]. Для этих нервных элементов значение реобазы нельзя определять предельным переходом из соотношений [10, 11], как это делалось выше, так как естественно, что возбуждение при минимальной амплитуде скачка на «входе» нервного элемента происходит в максимуме деполяризации, положение которого точно определяется параметрами раздражаемого элемента или для модели — параметрами системы. Чтобы получить реобазное значение амплитуды раздражителя и параметра «полезное время», необходимо определить положение максимума подпороговой реакции. Для модели положение максимума реакции может быть определено из равенства нулю производной реакции системы, определяемой соотношением (8). Приравняв нулю производную правой части соотношения (8) и решив полученное уравнение относительно времени  $t$ , запишем формулу «полезного времени» для модели

$$t = \frac{T_3 T_4}{T_4 - T_3} \ln \left[ \frac{(T_3 - T_2) T_4}{(T_4 - T_2) T_3} \right], \quad (13)$$

где  $T_3$  и  $T_4$  — постоянные времени системы.

Обычная форма закона «сила — длительность» не позволяет получить аналогичным путем формулу полезного времени, что, вероятно, связано с не совсем точной обычно используемой формой закона «сила — длительность», описываемой соотношением (11).

Если полученное значение «полезного» времени подставить в соотношение (10), то соответствующее значение амплитуды скачка на входе является реобазой для модели:

$$U_{\text{оп}}^* = \frac{E_k}{kB}, \quad (14)$$

где  $B$  — постоянная, зависящая от параметров системы.

В табл. 1 приведены различные приближения закона «сила — длительность» для коротких входных прямоугольных импульсов. В частности, для сверхкоротких импульсов, длительность которых гораздо меньше длительности переднего фронта переходного поляризационного процесса, при которой выполняется условие  $t \ll T$ , получаем обычную гиперболическую зависимость между амплитудой скачка деполяризации и моментом возникновения возбуждения:

$$U_0 = \frac{E_k T_1}{k_1} \frac{1}{t}, \quad (15)$$

где  $k_1$  и  $T_1$  — статический коэффициент усиления и постоянная времени прямой цепи функциональной схемы модели соответственно.

Таблица 1

Закон «сила — длительность»	Примечания и обозначения
$U = \frac{a}{t} \rightarrow b$	Известная из физиологии форма закона
$U_n = \frac{c}{t}$	Линейное приближение в модели $a = \frac{E_k T_1}{k_1}$
$U_{kb} = \frac{E_k}{k(\Theta t \rightarrow vt^2)}$	Квадратичное приближение $\Theta = \frac{1 \rightarrow k_1 k_2}{T_1}; \quad v = \frac{1 \rightarrow k_1 k_2}{2T_1^2}$
$U_{куб} = \frac{E_k}{k(\Theta t \rightarrow vt^2 \rightarrow \gamma t^3)}$	Кубическое приближение $\Theta = \frac{1 \rightarrow k_1 k_2}{T_1}; \quad v = \frac{1 \rightarrow k_1 k_2}{2T_1^2};$ $\gamma = \frac{(1 \rightarrow k_1 k_2)(T_2 - k_1 k_2 T_1)}{6T_2 T_1^3}$
$U = \frac{E_k}{k \left( 1 \rightarrow a e^{-\frac{t}{T_3}} - \beta e^{-\frac{t}{T_4}} \right)}$	Полное выражение в модели $\alpha = \frac{T_3 - T_2}{T_4 - T_3}; \quad \beta = \frac{T_4 - T_2}{T_4 - T_3}$

Таким образом, можно полагать, что полученная аналитическая форма закона «сила — длительность» (10) является более общей и, вероятно, более точной, чем обычно используемая, так как во-первых, она правильно описывает те же явления, и, во-вторых, описывает электрофизиологические факты, которые нельзя отразить, используя соотношение (11).

Ниже будут рассмотрены явления, связанные с изменением поляризации и возбудимости нервных и мышечных элементов при использовании линейно нарастающих во времени раздражающих токов.

Для выявления аккомодационных свойств нервных элементов, связанных со скоростью нарастания раздражителя, рассмотрим в модели простейший случай для линейно нарастающего во времени входного сигнала. Для других медленно нарастающих входных сигналов, например, экспоненциально нарастающих по закону:

$$x = A \left( 1 - e^{-\frac{t}{T}} \right) \quad (16)$$

с большой постоянной времени  $T$ , можно проделать аналогичные вычисления и получить область критических градиентов нарастания, достаточных для возникновения возбуждения.

Изображение Лапласа для линейно нарастающего во времени импульса имеет вид

$$X(p) = \frac{k_{\Pi}}{p^2}, \quad (17)$$

где  $k_{\Pi}$  — тангенс угла наклона, или скорость нарастания. Изображение выходного сигнала системы с передаточной функцией  $W_0(p)$  для линейно нарастающего входного сигнала запишется соответственно так:

$$Y_p = W_0(p) \frac{k_{\Pi}}{p^2} \quad (18)$$

обратное преобразование дает следующее соотношение для выходного сигнала системы:

$$y(t) = k k_{\Pi} \left( \sigma + t + \nu e^{-\frac{t}{T_4}} - \varepsilon e^{-\frac{t}{T_3}} \right), \quad (19)$$

где

$$\sigma = T_2 - (T_3 + T_4); \quad \varepsilon = \frac{T_3(T_3 - T_2)}{T_4 - T_3}; \quad (20)$$

$$\nu = \frac{T_4(T_4 - T_2)}{T_4 - T_3}.$$

Из полученного выражения для реакции системы можно найти интересную для практических приложений зависимость между крутизной нарастания входного раздражителя и моментов возбуждения, если в качестве латентного периода рассматривать время реакции, необходимое для достижения некоторого критического уровня. Подставив в соотношение (19) критическое значение выходного сигнала  $E_K$  и решив полученное уравнение относительно скорости нарастания  $k_{\Pi}$ , получим

$$k_{\Pi} = \frac{E_K}{k \left( \sigma + t + \nu e^{-\frac{t}{T_4}} - \varepsilon e^{-\frac{t}{T_3}} \right)}. \quad (21)$$

Но крутизна для линейно нарастающего входного сигнала связана с латентным периодом соотношением

$$k_{\Pi} = \frac{x_0}{t}, \quad (22)$$

так что можно сформулировать некоторую задачу отыскания оптимальной крутизны входного сигнала, например, следующим образом: найти максимальную величину реакции системы при переменной крутизне входного сигнала для различных возбуждений, если амплитуды этих сигналов не превышают установленной амплитуды  $x_0$ . Для решения этой задачи необходимо в соотношении (19) заменить скорость нарастания входного сигнала значением, взятым из (22), и найти момент времени, при котором обращается в нуль производная правой части полученного выражения. Этот момент времени должен быть определен из соотношения

$$\left\{ \frac{1}{t} \left[ \sigma + t + \nu e^{-\frac{t}{T_1}} - \varepsilon e^{-\frac{t}{T_2}} \right] \right\}_t^{(1)} = 0. \quad (23)$$

Точное решение этого уравнения неизвестно, но может быть получено некоторое приближенное значение латентного периода и соответственно крутизны нарастания при использовании допустимых ограничений для постоянных времени системы. Это решение имеет вид

$$t = \frac{T_3 T_4}{T_4 - T_3} \ln 2. \quad (24)$$

При тех же ограничениях для постоянных времени может быть найдена величина «полезного» времени системы из выражения (13), которая оказывается близкой к соответствующей величине, определяемой из (24). Таким образом, оптимальной в указанном выше смысле будет такая скорость нарастания, при которой время действия входного сигнала близко к «полезному времени» системы. Точное решение уравнения (23) получено непосредственно на аналоговой модели при последовательном использовании импульсов с разной скоростью нарастания, но с одинаковой амплитудой. Экспериментальные результаты подтверждают приближенный количественный анализ.

Таким образом, особенностью реакции возбудимых элементов, следующей из рассматриваемой модели, при использовании линейно нарастающих раздражителей является существование оптимальной крутизны этих раздражителей. Например, для импульсов трапецеидальной формы с постоянной амплитудой существует некоторый максимальный критический наклон переднего фронта, увеличение которого почти бесполезно, так как при еще большей крутизне фронта начинают сказываться интегрирующие свойства возбудимых элементов, обусловленные емкостными свойствами их мембраны. Последнее обстоятельство важно в том случае, когда необходимо получить дифференцированное раздражение рецепторов. Возбудимые элементы с выраженным фильтром с различной полосой пропускания, что позволяет при использовании рассматриваемой модели в качестве оптимального фильтра обеспечить избирательное раздражение рецепторов.

Из рассматриваемой модели может быть получено соотношение, аналогичное закону Бебера — Фехтнера и справедливое для малых входных возмущений, т. е. в области, где обычная форма закона непригодна. Для этого необходимо рассмотреть суммарную реакцию системы на два последовательных скачка, действующих таким образом, что если первый имеет минимальную амплитуду, необходимую для возникновения ощущения, то второй скачок, действуя на фоне первого, в момент установившегося состояния адаптации, может вновь вызвать ощущение, если его амплитуда не меньше некоторой критической.

### СИСТЕМА ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ПОДПОРОГОВЫХ ЯВЛЕНИЙ

Для решения практических задач и описания конкретных нервных элементов необходимо, чтобы в передаточной функции системы (4) были известны значения всех постоянных коэффициентов системы. Ниже рассматривается приближенный способ определения конкретных значений параметров различных нервных элементов при минимальном числе пробных раздражителей.

Параметры прямой цепи функциональной схемы модели, представленной на рис. 2, определяются свойствами мембран конкретных нервных и мышечных элементов; цепь отрицательной обратной связи отражает способность этих элементов к аккомодации и адаптации.

Биологические системы характеризуются, по Ухтомскому, скоростями восстановления равновесия, причем они либо возвращаются к исходному равновесию (элементы с сильно выраженной способностью к адаптации), либо переходят к новому состоянию равновесия. Реакция с возвратом к исходному уровню представляет собой, по мнению Ухтомского, частный случай [6].

Данные новейших микроэлектронных исследований конкретных нервных и мышечных элементов полностью соответствуют этим общим представлениям о компенсационных механизмах возбудимых тканей [6].

В связи со сказанным естественно предположить, что в рассматриваемой модели время и степень «адаптации» определяются постоянной времени и статическим коэффициентом усиления цепи отрицательной обратной связи соответственно. Таким образом, с точки зрения структурных особенностей возбудимых тканей адаптации трактуется как наличие в них процессов, в различной степени компенсирующих действие постоянных раздражителей с помощью отрицательной обратной связи.

Чтобы применить модель к описанию конкретного возбудимого элемента, необходимо знать постоянные времени  $T_1$  и  $T_2$  и статические коэффициенты усиления звеньев прямой цепи и цепи обратной связи  $k_1$ ,  $k_2$ . Величина коэффициентов усиления и постоянных времени практически может быть определена из единственной осциллограммы реакции первого элемента на скачок подпороговой величины. Это означает, что для данного нервного или мышечного элемента все полученные соотношения могут быть записаны в конкретной форме, пригодной для расчетов. Коэффициент  $k_1$ ,  $k_2$  связаны соотношением

$$k = \frac{k_1}{1 + k_1 k_2}, \quad (25)$$

где  $k$  — статический коэффициент усиления системы.

Но для всех нервных элементов величина коэффициента  $k_1$  порядка единицы, что означает отсутствие усиления и ослабления, например, в максимуме переходного процесса. Соответственно коэффициент  $k$  определяется из соотношения между наибольшей амплитудой реакции на скачок и установившейся амплитудой реакции на скачок после окончания переходного процесса. Например, для мотонейрона это отношение составляет величину порядка 0,7, т. е.  $k = 0,7$ . Таким образом, из соотношения (25) при известном  $k_1$  и  $k$  может быть найден второй статический коэффициент усиления  $k_2$ :

$$k_2 = \frac{k_1 - k}{k k_1} \cong \frac{1 - k}{k}. \quad (26)$$