

Открытие вихрей в нервной системе

Савельев А.В.

Уфимский государственный авиационный технический университет,
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,
РОССИЯ, gmkristo@rambler.ru

В работе приводятся оригинальные результаты нейромоделирования объёмного распространения аксонных спайков в миелинизированных аксонах. Показан гораздо более сложный, чем принято считать в настоящее время, характер этого распространения, причём, обосновывается существенность влияния особенностей, связанных именно с объёмностью распространения, а именно, вихревой характер ионных токов и соответствующих электромагнитных полей распространяющихся спайков. На основе анализа и нейромоделирования электрохимических механизмов передачи впервые предполагается, что субстратом долговременной памяти могут быть миелиновые оболочки аксонов, что имеет важное значение в понимании развития соответствующих патологий, в том числе болезней Паркинсона и Альцгеймера.

*Посвящается
с Любовью Вечной светлой памяти
моей Мамы и ближайшего Друга
САВЕЛЬЕВОЙ-НОВОСЁЛОВОЙ
НИНЕ АНДРЕЕВНЕ*

Введение

До настоящего времени распространение аксонных спайков рассматривалось лишь в продольном сечении аксона, по умолчанию рассматривая его, таким образом, в одномерном пространстве. Одномерное распространение спайка является хорошо изученным вопросом со времени исследований А. Ходжкина и А. Хаксли, за которые ими была получена Нобелевская премия 1963 г. Более уточнённые уравнения генерации и проведения электрического активного спайка, однако, также по одномерному аксонному волокну, были предложены Ю. Г. Антомоновым и А. Б. Котовой [1]. Впоследствии уравнения распространения спайка многократно уточнялись и модифицировались, вплоть до настоящего времени [2], тем не менее, не выходя за пределы одномерной модели. Однако, симметричность поперечных сечений электрического аксонного импульса далека от идеальной, в связи с чем рассмотрение лишь одномерного его распространения по длине аксона, означает потерю значительной доли информации. Кроме того, соотношение длины и диаметра не являются пренебрежимо малыми, особенно, для коротких аксонов, характерных для неокортекса. И, наконец, как будет показано далее, в результате объёмного характера распространения спайков могут проявляться сверхэффекты, кардинальным образом влияющие на само распространение, так и на его результаты.

Методы

Были использованы методы математического и имитационного моделирования с привлечением экспертных данных полученных идентификацией параметров динамических распределённых моделей реальной биологической ткани в культуре. Распространение спайков исследовались с применением *нейроэкзистенциальных* алгоритмов, реализованных в ряде нейропроцессоров [3, 4]. В частности, исследовалось проведение по аксону с учётом квази-реципрокного [5], а также реципрокного [6] распространения за счёт отражения спайков от перехватов Ранвье. Подобная схема применима также для моделирования распространения электрической волны, порождённой спайковым импульсом по радиальным направлениям сечения аксона с учётом идентификации отличающихся параметров среды распространения для каждого индивидуального направления.

Нейро модель, разработанная для моделирования нервного пучка [7] в силу фрактальных и квазифрактальных свойств нейронов [8] с достаточно высокой степенью точности отображает свойства объёмного проведения в уединённом аксоне с учётом параллельно-продольного распространения компонентов спайковой волны и перекрёстных взаимодействий между ними. Дискретность компонентов спайка воспроизводилась нейросетевым нейропроцессором [9], моделирующим распределённость инициальной зоны возникновения спайка и особенностей их суммарного распространения. Эта же нейро модель обеспечивает дискретизацию распределённой волны спайка в поперечном сечении аксона. Ряд нейромоделей, детектирующих покомпонентно-дискретный состав спайка, были предложены и исследованы нами в [10]. Пассивное проведение спайков, например, между перехватами Ранвье или же в пределах плоскости сечения аксона, моделировалось нейропроцессорами [11-14], с учётом явлений объёмной интерференции электрических волн [15, 16], а также градуальным подпороговым нейропроцессором комиссурального нейрона [17]. Также использовались данные нейрофизиологических исследований с применением микроэлектродной техники и электронной микроскопии срезов тканей головного мозга животных и человека, а также методы оптической микроскопии клеточных культур прижизненного состояния.

Полученные результаты

Моделирование показало сложную динамическую структуру распространяющегося по сечению аксонного спайка. Вхождение Na^+ -тока из внеклеточной среды во внутреннее пространство аксона в сечении переднего фронта спайка имеет центростремительный характер. Одновременно, накопление положительно заряженных ионов Na^+ за передним фронтом создаёт избыточную концентрацию положительных ионов, так как выход во внеклеточное пространство ионов K^+ происходит с некоторой задержкой после входа ионов Na^+ на переднем фронте спайка.

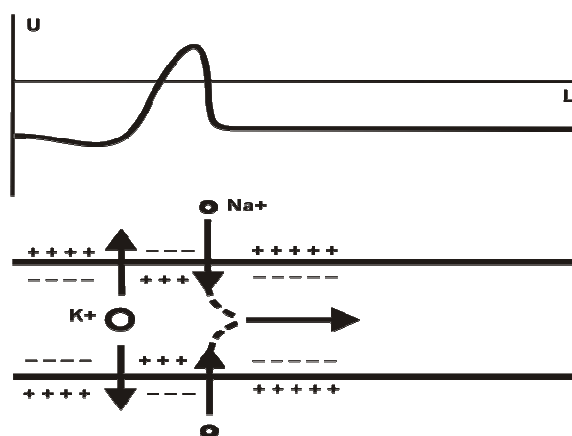


Рис. 1. Схематическое изображение задержки выхода положительно заряженных ионов K^+ из внутреннего пространства аксона и образование аксиальной составляющей входящих натриевых токов.

Это образует положительно заряженную область мембраны, следующую непосредственно за спайком, в результате чего, а также центростремительности входящих натриевых токов, образуется их аксиальная кумулятивная составляющая (рис. 1). Известно, что аксоны на участках ниже начального сегмента не содержат повсеместно представленные органеллы – гранулярный эндоплазматический ретикулум и свободные рибосомы. По сравнению с крупными дендритами в аксонах содержится параллельно их продольной оси множество нейрофиламентов и относительно небольшое количество микротрубочек. Нейрофиламенты обычно имеют диаметр около 0,1 нм и различную неопределённую длину. Исследования Шмидта и Давидсона [18] показали, что каждый нейрофиламент представляет собой *спирально* скрученную нить, построенную из глобулярных белковых субъединиц. В пренатальном периоде онтогенеза аксоны содержат большое количество микротрубочек и относительно небольшое количество нейрофиламентарных нитей. Далее, с развитием организма это количественное соотношение существенно сдвигается в пользу нейрофиламентов, которые, кроме того, начинают объединяться в группы. С возрастом число этих групп увеличивается и расположение нейрофиламентов становится более дисперсным. Известно также, что по мере взросления организма поперечные сечения мембран аксонов всё более отличаются от идеальной окружности. Электрическая активность аксона при спайковом разряде сопровождается мощными потоками входящих по переднему фронту спайка натриевых ионных токов.

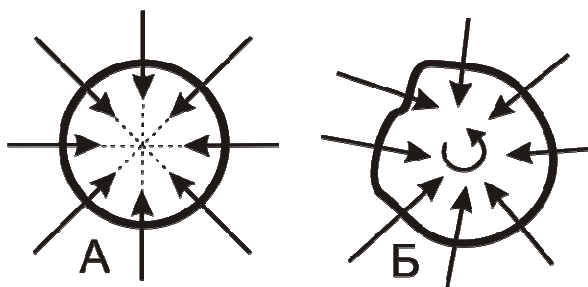


Рис. 2. Схематическое изображение поперечного сечения аксона в момент возникновения переднего фронта спайка. А – взаимное уравнивание входящих натриевых токов, идеальный случай; Б – появление вихревой составляющей входящего натриевого тока, соответствующего переднему фронту спайка в реальном случае.

Калиевый выходящий ток, как было показано, включается позже и сопровождает задний спадающий фронт спайка до выхода на пик рефрактерного периода, поэтому в формировании переднего фронта спайкового импульса он практически роли не играет. Таким образом, передний фронт спайка формируется исключительно входящим натриевым током. Если посмотреть поперечное сечение аксона (рис. 2), видно, что неидеальность формы аксонной мембраны, отличающейся от окружности, способствует неуравновешенной взаимной компенсации векторов входящих натриевых токов. Вместе с этим такая явная существенная несимметричность поперечного сечения реальных биологических аксонов, обуславливает неравномерность как количественных характеристик входящих внутрь аксона спайковых натриевых токов, так и качественную их неравномерность, то есть их направления. При этом в результате алгебраического суммирования, появляющаяся вихревая составляющая натриевого тока, закручивается в ту или иную сторону, в зависимости от конкретного соотношения и направленности векторов входящих токов. Кроме того, этот эффект усиливает неоднородность цитоплазмы, содержащей различные виды включений и органелл, а также электромагнитные влияния со стороны соседних близко расположенных аксонов, упакованных в синцитий [19]. Таким образом, спайк в поперечном срезе представляет собой достаточно сложное многомерное вихревое образование, обусловленное соответствующим спиралевидным течением результирующих ионных токов. Наличие упомянутой спиральной закрученности нейрофиламентарных нитей также подтверждает этот факт соответственно известному опыту В.Шаубергера с размещением нити в трубе со спиральным течением жидкости, которая вследствие этого также закручивалась в трёхмерную спираль [20]. Также им был поставлен опыт, показывающий объединение таких нитей (если их размещалось несколько) в группы при спиральном течении, что хорошо наблюдается по мере взросления аксонов в онтогенезе.

Для волнового уравнения с потенциалом $u(|\varphi|) = \frac{\lambda}{4}(|\varphi|^2 - 1)^2$ и включением абелева калибровочного поля $u(1)$ функционал действия определяется:

$$F_{\varphi, a} = \frac{1}{2} [|D_x \varphi|^2 + |D_y \varphi|^2 + |Q|^2 + \frac{\lambda}{4} (|\varphi|^2 - 1)^2] \quad (1)$$

$D_x \varphi = (\varphi_{,a} - iK_a \varphi)$, $K_a(x)$ – вещественное абелево калибровочное поле; и функционал будет минимален при выполнении системы уравнений:

$$\begin{cases} (\varphi_{1,x} + K_1 \varphi_2) - n(\varphi_{x,y} + K_2 \varphi_1) = 0 \\ (\varphi_{1,y} + K_2 \varphi_2) - n(\varphi_{2,x} + K_1 \varphi) = 0 ; \\ Q_{xy} + \frac{1}{2} n(\varphi_1^2 + \varphi^2 - 1) = 0 \end{cases} \quad (2)$$

$$nN > 0, n = \pm 1;$$

Решения её при $N > 0$ являются N-вихревыми.

Отображение $\theta_m: T^1 \rightarrow T^1$, определяющееся отображением $\theta_m: z \rightarrow z^n$, где: $|z| = 1$; $z^n = x + iy$ – нули функции $\varphi(z)$,

позволяет искать решение φ в виде:

$$\varphi_1 + i\varphi_2 = e^{im\psi} f(r), \text{ где: } f(\infty) = 1. \quad (3)$$

Для этого отображения $\theta = m\psi$, поэтому калибровочное поле имеет асимптотический вид:

$$K_a = (m\psi)_{,a} = -\frac{mn_{ab}x_c}{r}, \text{ где: } x_c = \frac{x_b}{r}, \text{ и решение будет:}$$

$$K_a = -\frac{mn_{ab}x_c}{r} \cdot a(r), \text{ где: } a(\infty) = 1. \quad (4)$$

Подставляя (3) и (4) в (2), получим для $N > 0$:

$$\begin{cases} r \frac{\partial f}{\partial r} - m(1-a)f = 0 \\ \frac{2m}{r} \cdot \frac{\partial a}{\partial r} - m(f^2 - 1) = 0 \end{cases} \quad (5)$$

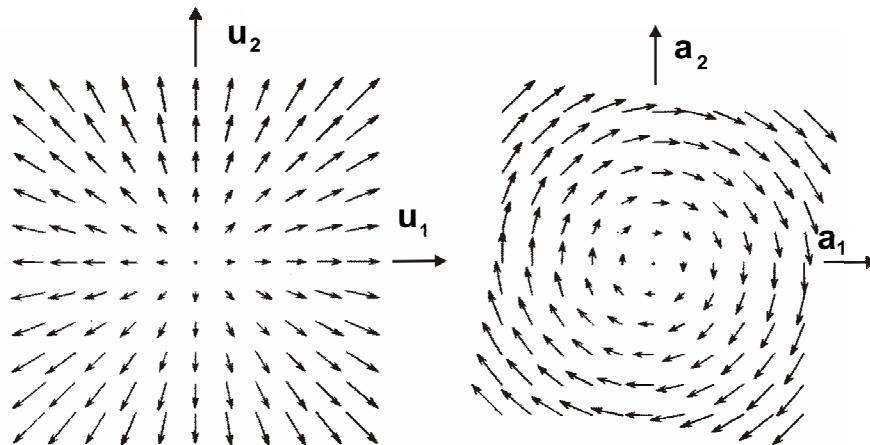


Рис. 3. Поле решений с одиночным вихрем.

В окрестности точки $r = 0$ решения имеют асимптотику:

$$\begin{cases} f = Cr^n \\ a = \frac{1}{4m} \cdot r^2 \end{cases}$$

Решение с одиночным вихрем для ϕ и калибровочного поля вблизи $r = 0$ имеет асимптоты:

$$\bar{K} = \pm \frac{r}{4} \cdot H_\psi + O(r^2),$$

– расходящийся радиальный потенциал из точки $r = 0$ и закручивающийся относительно неё вихрь (рис. 3).

Вполне возможно, что именно спиральным характером пространственных спайковых разрядов объясняется спиральная закрученность миелиновых оболочек вокруг аксонов. В этом случае электрическая активность аксонов может являться стимулирующей для олигодендроцитов, образующих эти оболочки, иначе необъяснимым является такое многочисленное количество витков миелина, явно избыточное для электрической изоляции нервного волокна.

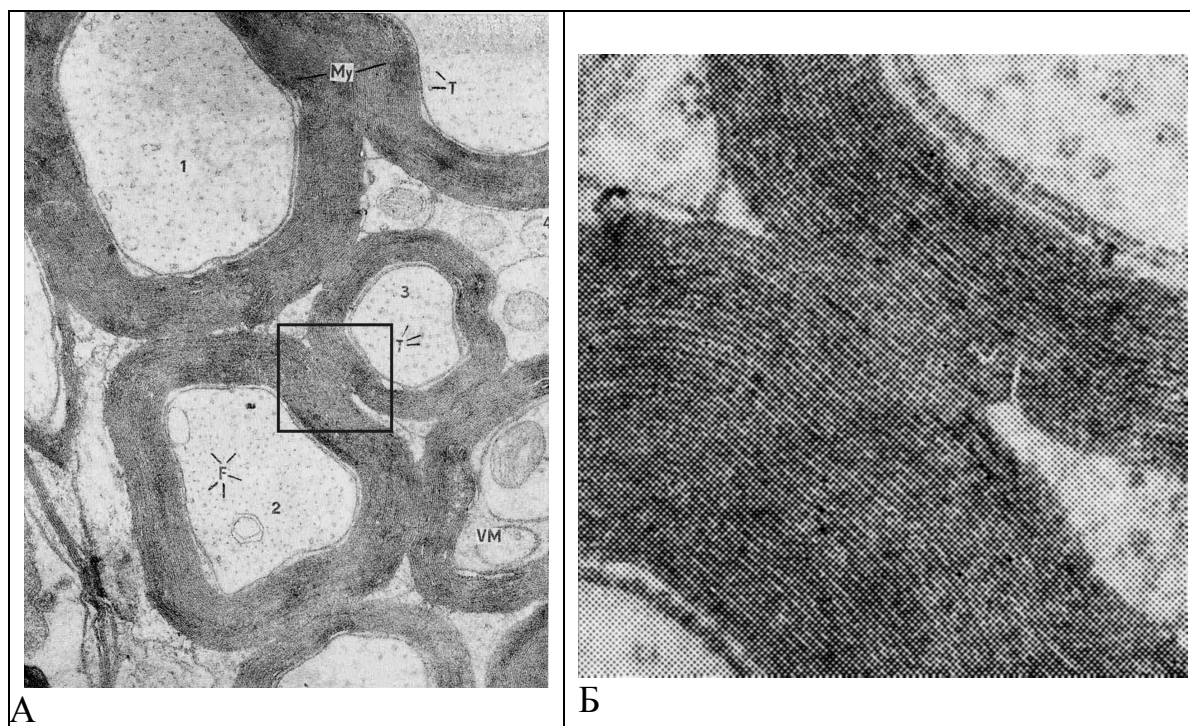


Рис. 4. **А:** Зрительный нерв взрослой крысы. Му – миелин. VM – внутренний мезаксон. Микроканальцы (Т) и микроволоконца (F) в аксонах различного калибра (1-4). Видно большое количество слоёв миелина, явно избыточное для выполнения функции электрической изоляции. Увеличение 45 000, фото С. Nemesek. **Б:** Фрагмент миелиновой оболочки снимка **А**, видно большое количество слоёв.

Отсюда ясно, какую большую роль играют ЭМП взаимодействия в нервной системе, вплоть до определяющего фактора в известной нерешённой до настоящего времени проблеме “структура-функция” [21]. На рис. 4 показан поперечный срез трёх миелинизированных аксонов разных калибров и участки миелиновой оболочки четырёх других аксонов. Спиральные пластины оболочки начинаются внутренним мезаксоном. В месте мезаксона в результате смыкания наружных поверхностей плазматических мембран отростка олигодендроцита, образующего миелиновую оболочку, формируется промежуточная линия. Она чередуется с главной плотной линией, являющейся результатом плотного соприкосновения поверхностей цитоплазматической мембраны олигодендроцита и заканчивается на наружной стороне на уровне наружного отростка так называемого “языка”. На рис. 4 видно, что количества слоёв на различных аксонах отличаются, при этом аксоны с меньшим диаметром содержат меньше миелиновых слоёв, что также можно интерпретировать меньшим общим временем их активации. Однако, во всех случаях хорошо просматривается явная избыточность количества слоёв миелина для выполнения функции электрической изоляции аксонов от внеклеточной среды, которая является практически единственной, принимаемой во внимание в настоящее время.

Аксонно-эфаптическая логика

Эфаптические (посредством электромагнитного поля – ЭМП) взаимодействия являются практически неотъемлемой частью межнейронного взаимодействия [22].

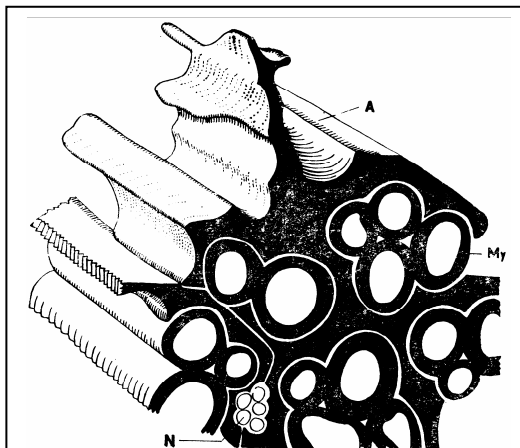


Рис.5. Сегмент нервного пучка с астроцитарной оболочкой (А) вокруг группы миелинизированных (My) и безмякотных (N) нейритов (Němeček S.).

Это непосредственно может вытекать как из физических представлений о природе ЭМП, учитывая сильный электрический характер мультинейронной экстра- и интранейронной активности, так и из многочисленных результатов нейрофизиологических экспериментов [23, 24] и результатов моделирования [3, 4]. Однако, необходимо отметить, что эфаптические эффекты в мультинейронной активности рассматриваются в основном либо во влиянии внешних полей [24], либо в виде междендритных взаимодействий [25]. В то же время наиболее мощным электрическим явлением в функционировании нейрона является аксонный спайк, имеющий к тому же, в силу своей резко выраженной импульсной формы, богатое содержание достаточно высокоамплитудных гармонических составляющих. Кроме того, учитывая плотную

упаковку некоторых аксонных волокон в нервных пучках (рис. 5) или синцитиях [26], можно предположить достаточно сильные взаимовлияния ЭМП, порождаемых распространяющимися вдоль них спайками. Генерация каждого спайка в таких плотно упакованных нейропилях способствует повышению несимметричности ионных токов, втекающих в каждое отдельное волокно (см. рис. 2), что усиливает условия их вихреобразования.

Нами было осуществлено логико-математическое моделирование механизмов самообработки информации спайковыми потоками на аксонном уровне при объединении миелинизированных аксонов в нервный пучок. В нейромодели по [7], рис. 6 реализована нейристорная сеть, моделирующая нервный пучок. Дополнительная логика задается взаимной топологией отдельных аксонов в нервном пучке, которая определяет характер и степень влияния их друг на друга в момент прохождения спайков.

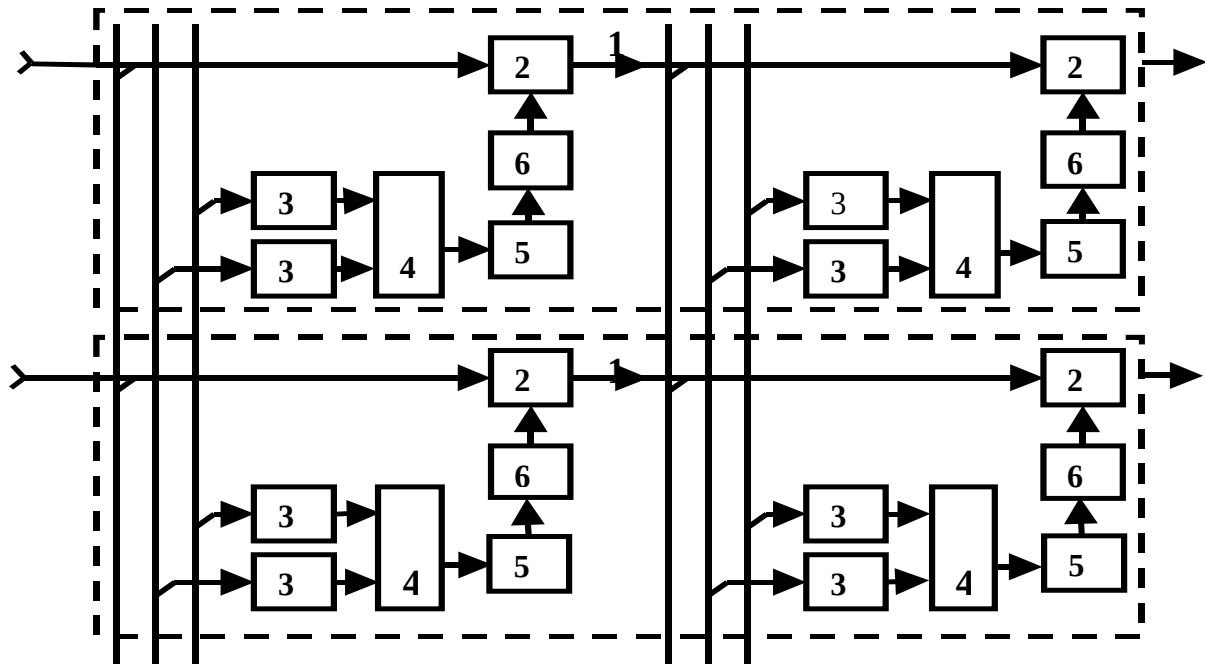


Рис. 6. Нейристорный процессор нервного пучка волокон по а. с. 1439632 [7]: 1 – нейристоры, 2 – нейристорные ячейки, 3 – масштабирующие блоки, 5 – блоки дифференцирования, 6 – элементы задержки. Показан фрагмент сети размерностью 2 x 2.

Это влияние может выражаться в динамическом синхронном понижении или повышении порогов соответствующих (соответственно расположению волокон и рисунку их активации) отдельных нейристорных ячеек нейронной сети пучка. При этом поле, связывая отдельные волокна, и образует эту аксонную нейронную сеть, причем, связи носят логический характер, реализуя собой динамическую синхронную непрерывнозначную логику.

Такая логика взаимной работы волокна нервного пучка отличается от традиционной логики допустимостью коллизий парадокса ($A \rightarrow \bar{A} \cup \bar{A} \rightarrow A$), которые в данном случае для такой логики коллизиями не являются (**Р-логика** [27]). Более слабые ограничения для этого выявляются в следующих соотношениях:

Если в корректной структуре S $\exists$ литерал L , $\forall L^V \cap \text{Inv}(\text{Post}(L)) = M$, где: $M \neq \emptyset$, $\Rightarrow \forall A \in M$ соотношение $A \rightarrow \bar{A}$ является допустимой коллизией парадокса в S (Р-коллизией),

где: $\text{Inv}(\text{Inv}(P)) = P$ – инверсия для множества литералов $L_i \in P$, при которой каждому L_i ставится в соответствие $\bar{L}_i \in \text{Inv}(P)$; L^V – главный идеал L в структуре S (множество $\{L\} \cup \text{Pred}(L)$);

Если в корректной структуре S $\exists$ литерал L , $\forall L^\Delta \cap \text{Inv}(\text{Pred}(L)) = M$, где: $M \neq \emptyset$, $\Rightarrow \forall A \in M$ соотношение $\bar{A} \rightarrow A$ является Р-коллизией,

где: L^Δ – главный фильтр L в структуре S (множество $\{L\} \cup \text{Post}(L)$).

Если в корректной структуре S : $\{(L \rightarrow \bar{L}) \cap (\text{Pred}(L)) \neq 0\} \in S \Rightarrow \forall L^b$ Р-коллизия:

$L^b \rightarrow \bar{L}^b$ допустима в S ,

где: $L^b \in \text{Pred}(L)$ – базовый литерал.

Для структур более общего вида возможны случаи, когда из отношения $A_i \rightarrow \bar{A}_i$ необязательно следует, что $A_i = 0 \cap \bar{A}_i = 1$.

Волны распространения возбуждения в такой нейронной сети имеют вместе с обычно рассматриваемым конвергентным характером (сходящимся к одной точке), также и дивергентный характер (расходящимся из одной точки). При этом такое симметричное и одновременное сосуществование вместе конвергентных и дивергентных тенденций возбуждения объясняется их качественной асимметрией [28]. Эта асимметрия проявляется в различиях представительства конвергенции, проявляющейся в суммировании возбуждений от множества источников в виде ВПСР или спайков и дивергенции, представляющей собой расходящиеся волны изменения порогов возбуждения. Таким образом, информация может передаваться не только в виде прямого возбуждения, переносимого нервными импульсами, но также в виде градуальных пространственно-волновых изменений порогов волокон, распространяемых по нервному пучку в продольном и поперечном направлениях по его объему. Возникновение и проведение спайков в этом случае может служить механизмом детектирования текущих величин порогов, выполняя роль обращенной (инверсионной) логики [29]. Показано, что взаимные воздействия на величины порогов факторами (ЭМП спайков), являющимися порождениями самих именно этих величин порогов, способствует возникновению устойчиво циркулирующих неравновесных “пороговых волн”, образующих устойчивые очаги пониженных пороговых состояний мембран некоторых аксонов в нервном пучке (рис. 6). Это может обуславливать самоорганизацию и самоподдерживаемость определенного тонического состояния нервной активности автономно на уровне самого нервного пучка. Нейро модель также позволят отображать перекрёстные продольно-параллельное распространение микрокомпонентов спайка по одному аксону, моделируемое квази-нейросетевой нейристорной структурой с учётом объёмности спайковой волны.

Дискретность спайка в вихреобразовании

В соответствие с показанной сложной объёмной структурой спайка, он может быть представлен как суммарное образование, состоящее из элементарных дискретных компонентов. Условия генерации и распространения их не являются однородными по объёму аксона в связи с неоднородностью интрацитоплазматической среды распространения, тем более, если учитывать многочисленные включения в аксоплазме. Эти факты моделировались нами в нейро модели [9] на рис. 7.

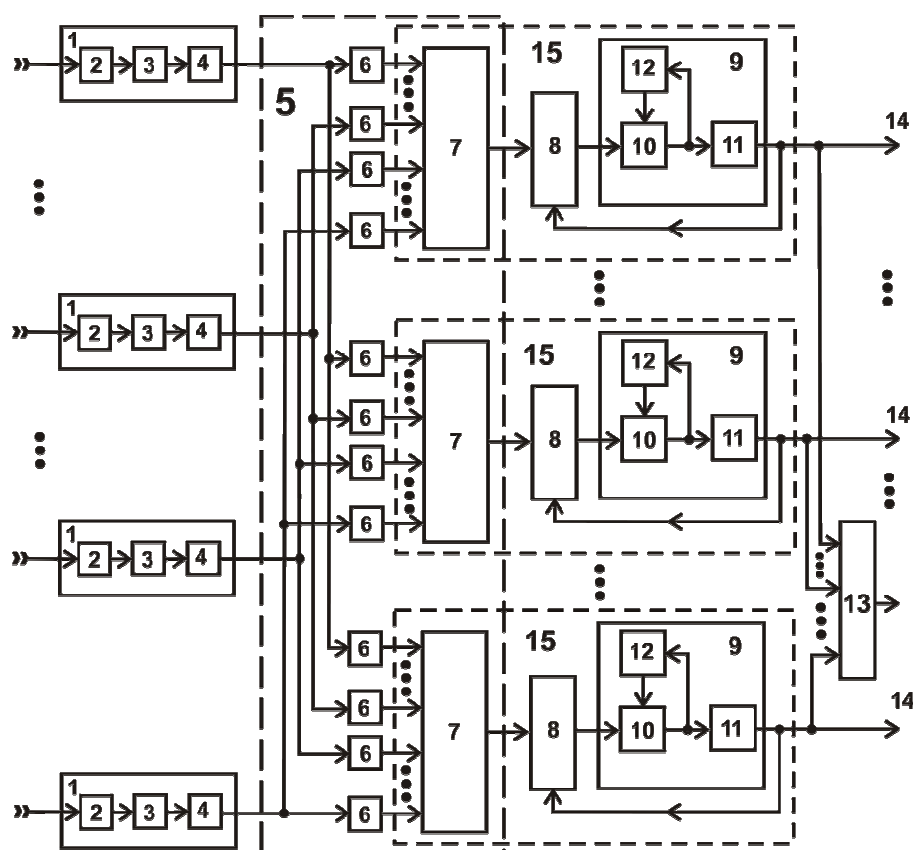


Рис. 7. Аксо-соматический нейропроцессор по а. с. 1306368 [9] содержит n блоков 1 моделирования синапса, каждый из которых состоит из согласующих элементов 2, масштабирующих коэффициентов 3 и элементов задержки 4; блок 5 моделирования аксона, в который входят весовые элементы 6 и входные сумматоры 7; m блоков 8 вызванных постсинаптических потенциалов; m формирователей 9 спайка, каждый из которых состоит из элемента сравнения 10, формирователя импульсов 11 и формирователя 12 порогового значения, выходной сумматор 13, выход которого является аксонным выходом 14. Соответствующие блоки 7-9 образуют m узлов возбуждения 15, а блок 8 выполнен в виде управляемого интегратора.

На каждый из сумматоров 7 поступают сигналы от всех n выходов блоков моделирования синапса 1 с соответствующими весами. Это соответствует реальному нейрону, в котором сигнал от каждого синапса, распространяясь, достигает каждого возбудимого участка мембраны аксона или сины. Причем его амплитуда в момент достижения какого-либо возбудимого участка определяется расположением последнего на мембране, что отражается в модели величиной коэффициента передачи соответствующего весового элемента 6. В то же время, пути распространения возбуждения от синаптических контактов к одному возбудимому участку различны, следовательно, различны и параметры сигналов, приходящих на этот участок от различных синапсов при прочих равных условиях (параметры самих синапсов и условия их стимуляции), что отражается подбором весовых элементов 6 на входах каждого i -го сумматора 7. Каждый микрокомпонент спайка сгенерированный локальной зоной соматической мембраны суммируется во внутриаксонном пространстве, образуя, таким образом, результирующий спайк, распространяющийся по аксону к клеткам – мишеням. Число формирователей 9 спайка, одновременно генерирующих импульсы, определяется числом и конфигурацией активированных синапсов, а также количественными и качественными показателями сигналов,

приходящих на синаптические входы, и параметрами самого нейрона, в частности числом и локализацией на соме возбудимых узлов 15. Предложенная нейромодель может воспроизводить поперечный срез аксона, а неодновременность генерации микрокомпонентов спайка способствует несимметричности потенциально-токового поля в плоскости сечения аксона, что усиливает условия ионно-электронного вихреобразования.

Миелин и динамика его образования

Миелиновая оболочка является строго упорядоченной липопротеиновой системой, образование и регрессия её обнаруживает также достаточно чёткие закономерности. В периферической нервной системе (ПНС) каждому интернодальному сегменту (ИС) – промежутку между перехватами Ранвье – соответствует, как правило, одна шванновская клетка. В ЦНС по сравнению с другими отделами наиболее низкое количественное соотношение между миелинизированными волокнами и олигодендроглией. По этой причине один отросток олигодендроцита может участвовать в образовании также и другого интернодального сегмента ввиду возможной отдалённости сомы олигодендроцита от образуемой им миелиновой оболочки. Однако, непрерывность плазмы глиального перикариона и миелина в любом случае сохраняется, то есть ламеллы миелина обладают теми же свойствами, что и плазматическая мембрана соответственной глии. Все шванновские клетки (ШК), соответствующие аксону появляются лишь при достижении им своей мишени, и это является морфогенетическим фактором, как и то, что миелинизация аксона начинается с достижения его диаметра в ПНС 1-2 мкм и 0,3 мкм в ЦНС. Прежде всего, миелинизация происходит на аксонах, которые достигают максимальных диаметров во взрослом организме, что свидетельствует о наиболее длительном их функционировании в виде электро-ионной активности. Увеличение числа ИС происходит только в процессе миелинизации аксона, в дальнейшем же при росте последних без образования миелина, может происходить только удлинение ИС. Миелин на ультраструктурном уровне является системой периодически (с периодом 12-17 нм) чередующихся главных тёмных линий и светлых широких промежуточных слоёв.

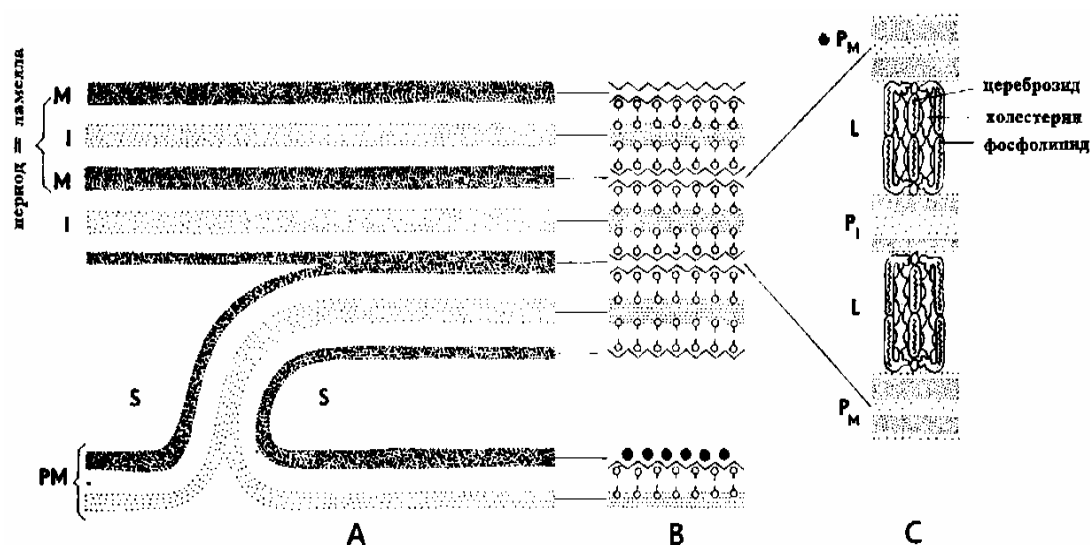


Рис. 8. Ультраструктура миелина. А – образование его слоёв шванновской клеткой (ШК) (зарисовка с электронно-микроскопического изображения после фиксации препарата)

гидроксидом осмия. РМ – плазматическая мембрана шванновской клетки, М – главная линия, I – интермедиарная линия, S – цитоплазма ШК; В – молекулярная модель миелина и плазмалеммы ШК по Sjöstrand; С – расположение комплекса липидных молекул: Р – слой протеина, L – слой липида (Elfvin, Finean).

Внутри промежуточного слоя обнаруживается тонкий прерывистый слой интермедиарной линии. Миелиновая ламелла состоит из двух глиальных мембран и генерируется мезаксоном, который спирально охватывает аксон и наслаивает на себя ламеллы миелина (рис. 8). Ламелла миелина состоит из комплекса упорядоченно связанных липидных молекул – фосфолипидов (42%), цереброзидов (28%), холестерина (25%) и сульфатидов (5%). В миелине содержится гораздо больше жиров, чем в других мембранах (78% сухого вещества миелина). Большинство миелиновых жиров имеет полупериод обновления 6-12 мес., для белков – 35 дней. Главная линия миелина возникает путём слияния внутренних листков двух мембран с постепенным выдавливанием интраплазматической глиальной среды. Система мембран миелина находится в кристаллической фазе. Образование интермедиарной линии сопровождается слиянием двух внешних листков плазмалеммы с последующим исчезновением окружающей среды. Толщина липидных полос составляет 5-5,5 нм. Внешний слой, состоящий из белковых молекул образует гидрофильную поверхность. Полярные аминокруппы, расположенные на поверхностях мембран обуславливают электрический поверхностный заряд. К ним относятся сиаловые группы полисахаридов, фосфатных групп фосфолипидов, карбоксильных белковых групп при контактировании их с водной фазой. Фосфатные группы являются отрицательно заряженными и находятся на концах молекул фосфолипидов.

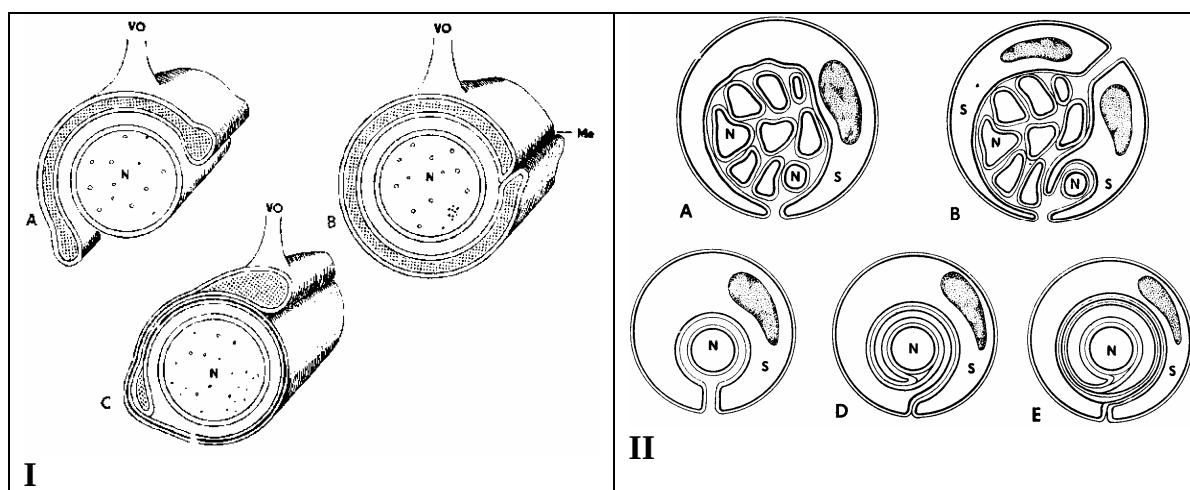


Рис. 9. I: Начальные стадии миелинизации в ЦНС. VO – отросток олигодендроглии. Ме – мезаксон (А. Peters). II: Начальные стадии миелинизации в ПНС. S – шванновская клетка (ШК), окружающая группу аксонов N. В – деление ШК с образованием длинных отростков, проникающих между аксонами. В результате С-Е каждому аксону соответствует один глиальный элемент. (Elfvin).

Они создают слой толщиной 1-2 нм, однако, достаточный для реагирования на внешнее электрическое поле, например, от спайкового разряда. Толщина слоя может быть рассчитана в нанометрах по уравнению Дебая – Хюккеля: $\delta = \frac{3,06}{\sqrt{i}}$, где: i –

ионная сила раствора. На начальной фазе миелинизации происходит удвоение мезаксона – плазматической мембраны глиальной клетки (рис. 9 I А). При этом происходит слияние внешних белковых слоёв обеих поверхностных мембран глии. Далее происходит удлинение мезаксона и спиральное накручивание его на аксон (рис. 9 I В), причём, механизмы миелинизации одинаковы как в ПНС, так и в ЦНС. Затем цитоплазма глии практически на всём протяжении вытесняется и остаётся только во внешнем и внутреннем языках мезаксона. Однако, иногда также остаются островки цитоплазмы, которые потом могут стать основой шмидт-лантермановских насечек. Иногда одна ШК окружает группу аксонов (рис. 9 II), а затем происходит её деление, в результате чего аксон приобретает свою собственную глиальную оболочку. Перед началом миелогенеза в цитоплазме отчётливо отмечается, что глия создаёт миелин только в присутствии нейрона, и такое может подтверждать электрохимический характер стимуляции миелогенеза генерацией аксонных спайков. Миелинизация не является одновременной (рис. 10) и начинается раньше в филогенетически более старых системах, что также можно ассоциировать с долговременной памятью, в том числе, генетически обусловленной. Нейроны, связанные с высшими когнитивными функциями, миелинизируются последними, что обуславливает связь с приоритетами долговременной памяти генетических программ и временной последовательностью формирования электрической активности нейронов различных отделов нервной системы в онтогенезе.

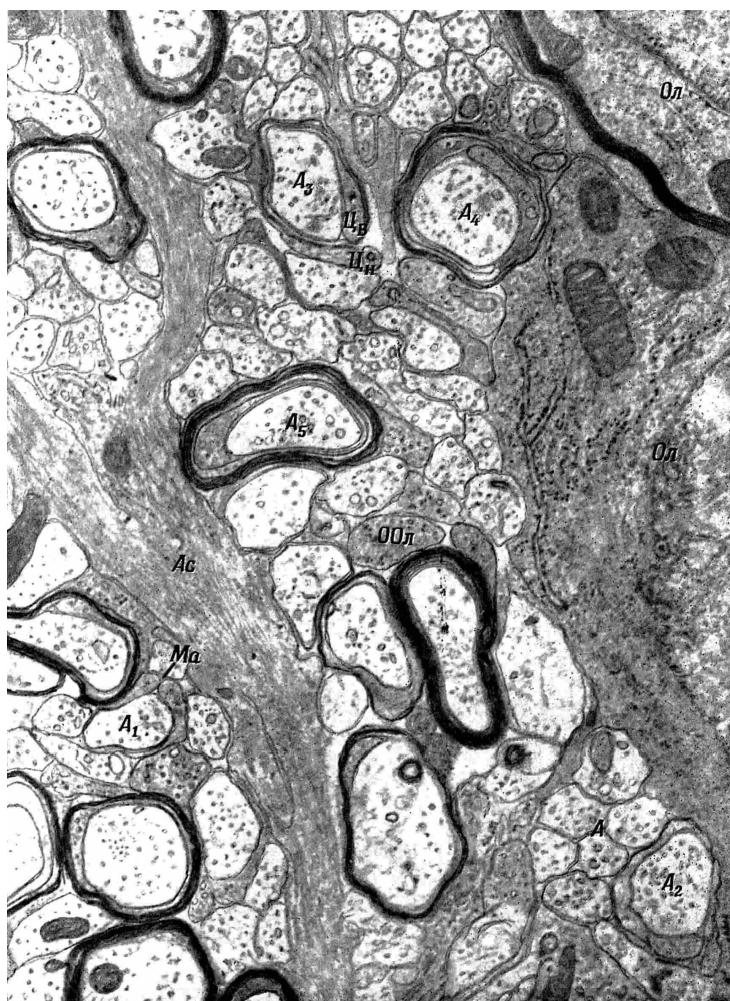


Рис. 10. Зрительный нерв крысы, увеличение 47000 (H de F. Webster, A. Peters, S. L. Palay). Часть аксонов ещё не имеет миелиновой оболочки (А), другие же волокна (А₁ – А₅) находятся на разных последовательных стадиях миелинизации. На начальной стадии А₁ окружён отростком олигодендрокита, который образует мезаксон (Ма). По мере миелинизации этот отросток образует спираль. Ц_в – внутренний и Ц_н – наружный (“язык”) концы спирали. Ол – олигодендрокиты, ООл – отросток олигодендрокита, Ас – отросток астроцита.

Кроме того, известно, что ламелла миелина в ЦНС примерно на 10% тоньше, чем в ПНС. Миелинизация в ЦНС – процесс более сложный и значительно менее стереотипный. Рост миелиновой оболочки в ЦНС происходит в концевых участках спирального образования, что подтверждается взаимным расположением наружного “языка” и внутреннего мезаксона, располагающихся, как правило, в одном квадранте. Это доказывает, что рост миелиновой оболочки происходит не непрерывно, а периодически, и также может подтверждать связь с электрической активностью аксона. Последовательность стадий роста в ЦНС обнаруживает некоторые вариации. В некоторых случаях цитоплазма исчезает из глиальных отростков в самом начале миелогенеза ещё до полного окружения аксона этими отростками. При этом главная плотная линия образуется раньше интермедиарной, а окружающие аксон отростки глиии становятся гантелеобразными в поперечном срезе (рис. 10А₁) за счёт перемещения основной массы цитоплазмы внутрь концевых расширений. В этом случае отсутствует стадия формирования мезаксона и спираль миелина имеет вид витков, состоящих только из главной плотной линии. Интермедиарная линия может возникать уже в ходе дальнейшей миелинизации при соединении наружных поверхностей смежных витков. В ЦНС может наблюдаться также проскальзывание витков спирали миелина друг относительно друга. Значительные увеличения диаметров аксонов, например, в несколько раз при экспериментальном отёке, не приводят к повреждениям миелиновых оболочек, что невозможно при отсутствии скольжения между слоями.

Ретракция миелина

Олигодендроглия имеет очень активную трофику, ещё более активную в белом веществе, чем в сером. Это говорит о достаточно больших энергетических затратах, направленных именно на обслуживание миелиновых оболочек. Гипоксия, вызывая ишемию нервной ткани, оказывает отрицательное воздействие на олигодендроглию, в результате чего могут возникнуть её нутритивные повреждения, что ведёт к сотообразному распаду миелина, начинающемуся с главной линии. При валлеровском перерождении действует совсем другой механизм, первоначально влияющий не на олигодендроглию, а непосредственно на миелин, при этом расщепляется интермедиарная линия, то есть отростки глиии освобождаются от связи с миелином. При этом возрастает активность таких энзимов, как β-галактозидаза, β-глюкозидаза и пептидаза (С. W. M. Adams [30]). Метаболизм холестерина (содержание которого в мозге в 10 раз больше, чем в других органах и тканях) миелина минимален. Известно также, что глицерофосфатиды миелина обнаруживают относительно активные метаболические изменения и в нормальном состоянии. Тем не менее, достоверно известно, что прижизненно миелиновые ламеллы не являются статическим

образованием, а отвечают на различные физиологические стимулы, в частности, постоянным отслаиванием или слиянием.

Взаимодействие ЭМП поля спайка с олигодендроглией

Нарушение функции глии может приводить к патологическим функциональным состояниям нейронов. Это наблюдается, в частности, при демиелинизации в случае некоторых генетически обусловленных заболеваний с уменьшенным содержанием энзимов метаболизма миелина. Известно также сильное реагирование глии на регрессивные изменения нейронов. Так при первичной деструкции аксона, а, следовательно, нарушении функции проведения спайков, происходит вторичная дегенерация миелина так же, как и перерезка аксона. Такой порядок изменений является наиболее быстрым и наиболее выраженным, что может также служить косвенным подтверждением связи электрической активности аксона с развитием и поддержанием целостности миелиновой оболочки. Островки цитоплазмы ШК и олигодендроглии, находящиеся внутри миелиновой оболочки, могут участвовать, как основной элемент, в фагоцитозе деградированных частей аксоплазмы. Это происходит погружением их в аксон и последующей цитосегрегацией остатков аксоплазмы. При электрической активности нейронов клетки глии ведут себя пассивно, величина их мембранного потенциала превышает нейронный потенциал покоя (-60 мВ) и составляет обычно -90 мВ. Деполаризация глиальной мембраны происходит при повышении внешней концентрации K^+ даже на небольшую величину, подобно чувствительному калийному электроду.

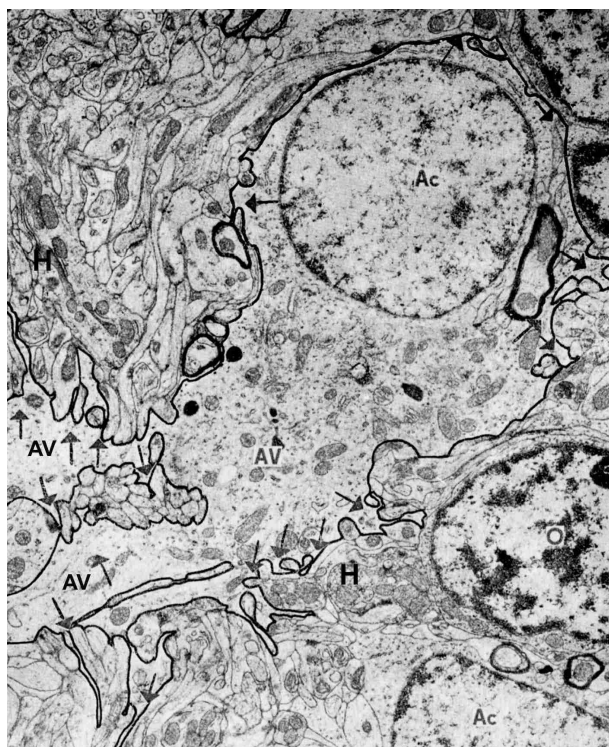


Рис. 11. Кора мозжечка кошки: Н – нейрон, Ас – астроглия, АВ – толстые глиальные отростки, О – олигодендроглия. Стрелками показаны отступающие глиальные ламеллы. Увеличение 10 000 (Wolff).

Мембранный потенциал нейронов значительно менее чувствителен к изменениям внешней концентрации K^+ . при этом также происходит сильная гидратация глиальных клеток, превышающая по чувствительности нейронную в 5-7 раз. На электронных микрофотографиях это отражается более низкой электронной плотностью препаратов (рис. 11). Поэтому из всех клеточных систем мозга это способствует самому высокому уровню чувствительности на патологические воздействия. Поверхностное электрическое сопротивление глиальной мембраны имеет большой разброс в зависимости от типа и функций глии, а также условий метаболизма и занимает промежуточное значение между сопротивлением межклеточного пространства (4 Ом/см^2) и сопротивлением мембраны нейрона (5 кОм/см^2). Ионный метаболизм глии более активен, чем метаболизм нейрона, что подтверждается повышенной активностью АТФ-азы, активируемой ионами натрия и калия. Этот механизм непосредственным образом через межклеточную среду связан с аксонным метаболизмом, наиболее ярко выраженном в момент прохождения спайка по аксону. На движение заряженных ионов Na^+ и K^+ может значительным образом влиять ЭМП спайка, являющееся достаточно мощным. Маркерный белок глии – S100, а специфически глиальными метаболическими реакциями являются индукция глицерол-фосфат-дегидрогеназы кортизолом и индукция лактат-дегидрогеназы (ЛДГ) катехоламинами. Последние действуют на поверхностные адренергические рецепторы, повышающие уровень цАМФ внутри клетки, что, в свою очередь, вызывает изменение транскрипции и повышение содержания ЛДГ. Известен также захват глией ГАМК, выделяемой нейронами, таким образом, глия выступает регулирующим фактором в межклеточном пространстве, что способно моделировать постсинаптическую реакцию. Активность гликолиза в клетках нейроглии во много раз превышает активность процессов окисления в цикле Кребса, что обуславливает пониженное, по сравнению с нейронами, потребление кислорода клетками глии. При прохождении спайка по аксону нейрона происходит интенсивное выделение ионов K^+ в межклеточное пространство между нейронами и глией. Учитывая повышенную чувствительность глиального метаболизма к ионам K^+ , повышенной её гидратации (то есть механической пластичности) и способности протекания интенсивного метаболизма при пониженном расходе кислорода, можно заключить, что регуляция щелевых контактов [31] глиальных отростков с аксонами нейронов осуществляется исключительно со стороны глии при инициации этого активацией потоков K^+ , то есть генерацией спайка. Это можно отнести также к островкам глиальной цитоплазмы в миелине и самому миелину, как специфическому окончанию отростков олигодендроглии. В перинуклеарной части цитоплазмы ШК характерно наличие π -гранул (протогаоновые гранулы Райха), которые обнаруживаются только у человека и некоторых крупных млекопитающих и появляются на второй – третий год жизни. С возрастом их количество увеличивается, но самое интересное, что встречаются они в только тех ШК, которые уже образовали миелиновые оболочки и при этом обнаруживается чёткая корреляция увеличения их количества в тех ШК, которые образуют более толстые миелиновые оболочки. Также известен факт усиления миграции и размножения глии при повышенной стимуляции нейронов и их высокочастотных разрядах, например, в процессе и после чрезмерной двигательной нагрузки мотонейронов спинного мозга и повышенной афферентной стимуляции мозжечка [32-33].

Выводы

1. Проанализирована и промоделирована на многочисленных экзистенциальных нейромоделях сложная динамическая объёмная структуры спайка, распространяющаяся по аксону и существенным образом влияющая на характер этого распространения и его результат.
2. С применением моделирования было обнаружено, что, распространяясь по длине аксона, области возбуждения в поперечном сечении испытывают вращение, то есть образуется как бы потенциально-токовый “вихрь”.
3. Показано, что роль миелина как изолятора обладает явной избыточностью в смысле такого большого (до 400 слоёв!) числа “обёртываний” аксона, как онтологически, так и онтогенетически.
4. Предполагается важнейшая роль потенциальных вихрей в динамическом формировании и дальнейшем поддержании в соответствующем виде миелиновой оболочки аксонов, в связи с чем последняя может являться субстратом следов долговременной памяти на нейронном уровне [34], что может иметь, в том числе, важное значение в понимании механизмов развития соответствующих патологий, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера [35].

Список литературы

1. Антомонов Ю.Г., Котова А.Б. Введение в структурно-функциональную теорию нервной клетки. - Киев: Наукова думка, 1976, <http://www.pk.mcdir.ru/lib1/info/3203.html>, 2009.
2. McFadden J. Synchronous firing and its influence on the brain's electromagnetic field. // J. of Consciousness Studies. - 2002, V. 9, # 4. - P. 23-50.
3. Савельев А.В. Нейрокомпьютеры в изобретениях // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. - М.: ИПРЖР, 2004, № 2-3. - С. 33-49.
4. Савельев А.В. Обзор изобретений в области нейрокибернетики и нейромоделирования // Радиоэлектроника. Информатика. Управление. - ЗНТУ, Украина, 2007, № 2(18). - С. 101-111.
5. Жуков А.Г., Колесников А.А., Савельева-Новосёлова Н.А., Савельев А.В. Устройство для моделирования нейрона // А. с. № 1642485, БИ № 14, 1991.
6. Колесников А.А., Жуков А.Г., Савельева-Новосёлова Н.А., Савельев А.В. Устройство для моделирования нейрона // А. с. № 1425731, БИ № 35, 1988.
7. Межецкая Т.А., Савельев А.В., Колесников А.А. Устройство для моделирования нервного пучка // А. с. № 1439632, БИ № 43, 1988.
8. Базарова Д.Р., Демочкина Л.В., Савельев А.В. Новая нейробионическая модель онтогенеза // “Нейроинформатика-2002”. - М.: МИФИ, 2002, Т. I, - С. 97-106.
9. Межецкая Т.А., Савельев А.В., Колесников А.А. Устройство для моделирования нейрона // А. с.1306368, 1986.
10. Савельев А.В. Образование упорядоченных структур в синаптической щели электрического синапса // Журнал проблем эволюции открытых систем. - Казахстан, Алматы, 2003, № 1(5), - С. 147-152.
11. Газутдинов И.Ф., Лакомкин И.М., Савельев А.В., Сергеев Н.А. Устройство для моделирования нейрона высших отделов // А. с. № 1561076, БИ № 16, 1990.
12. Жуков А.Г., Савельева-Новосёлова Н.А., Савельев А.В., Лаврова Т.С. Устройство для моделирования нейрона // Патент РФ № 2024059, БИ № 22, 1994.

13. Савельева-Новосёлова Н.А., Савельев А.В. Устройство для моделирования нейрона // А. с. № 1394975, 1988.
14. Савельев А.В. Устройство для моделирования нейрона // А. с. № 1439631, БИ № 43, 1988.
15. Савельев А.В., Савельева-Новосёлова Н.А., Колесников А.А., Жуков А.Г. Устройство для моделирования нейрона // А. с. № 1501101, БИ № 30, 1989.
16. Жуков А.Г., Колесников А.А., Савельева-Новосёлова Н.А., Савельев А.В. Устройство для моделирования нейрона // А. с. № 1585811, БИ № 30, 1990.
17. Ильясов Б.Г., Савельев А.В., Лаврова Т.С. Устройство для моделирования комиссурального мотонейрона // А. с. № 1807503, БИ13, 1993.
18. Schmitt F.O. Molecular regulators of brain function: A new view // Neuroscience. - 1984, V. 13, # 4. - P. 991-1001.
19. Савельев А.В. Нейрологические аспекты клеточной нейроматематики // Искусственный интеллект. - НАН Украины, Донецк, 2008, № 4, с. 612-623.
20. Шаубергер В. Энергия воды. - М.: Эксмо, Яуза, 2007, С. 286-287.
21. Савельев А.В. Нейросети с полевыми вычислениями. Бионейрокибернетические аспекты // в сб.: Нейроинформатика-2009. - М.: МИФИ, 2009, Ч. I. - С. 112-124.
22. Сапрыкина Т.А., Колесников А.А., Савельев А.В. Где заканчивается головной мозг или о функции дендритных деревьев // Проблемы нейрокибернетики. - Ростов-на-Дону, РГУ, 1995. - С. 210-211.
23. Бакуменко Л.П., Воробьева Т.М., Лещенко А.Г., Сулима Т.М. Управление функциями через биоинформационные программы, передаваемые от мозга одного животного к нервным структурам другого // Проблемы нейрокибернетики. - Ростов-на-Дону, РГУ, 1983 - С. 73.
24. Чиженкова Р.А. Уровень активности в нейронных сетях коры больших полушарий при СВЧ облучении // Моделирование неравновесных систем.- Красноярск КГТУ, 2003. - С. 186-187.
25. Гутман А.М. Дендриты нервных клеток. Теория, электрофизиология, функции. - Вильнюс, Мокслас, 1984.
26. Hodgkin A.L. The conduction of the nervous impulse. - Liverpool University Press, 1964.
27. Савельев А.В. Коллизионная нейрологика парадоксов // В сб. материалов III Всесибирского конгресса женщин-математиков. - Красноярск КГТУ, 2003. - С. 107-109.
28. Савельев А.В. Реализм теории модульной самоорганизации мозжечка // Журнал проблем эволюции открытых систем. - Казахстан, Алматы, 2007, № 1(9). - С. 93-101.
29. Левитан Б.М. Операторы обобщённого сдвига и некоторые их применения. - М.: Физматлит, 1962.
30. Adams C.W.M., Poston R.N., Buk S.J. Pathology, histochemistry and immunocytochemistry of lesions in acute multiple sclerosis // J. of the Neurological Sciences. - 1989, V. 92, # 2-3. - P. 291-306.
31. Савельев А.В. Нейроинформационная модель динамики электрических синапсов // в сб.: Нейроинформатика и её приложения. - ИВМ СО РАН, Красноярск, 2002. - С. 114-115.

32. Koršíňková P., Lodin Z.A. Transitional differentiation of glial cells of cultured corpus callosum caused by dibutyl cyclic adenosine monophosphate // Neuroscience. - 1977, V. 2, # 6. - P. 1103-1114.
33. Lodin Z.A., Faltin J. Morphological maturation and survival of chicken and rat embryonic neurons on different culture substrata // International Journal of Developmental Neuroscience. - 1985, V. 3, # 2. - P. 111-121.
34. Савельева-Новосёлова Н.А., Савельев А.В. Новая концепция субстрата долговременной нейронной памяти // 5 Международный Междисциплинарный Конгресс “Нейронаука для медицины и психологии”, Судак, Крым, Украина, 2009, С. 257-258.
35. Савельев А.В. Критический анализ функциональной роли модульной организации мозга // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. - М.: ИПРЖР, 2008, № 5-6. - С. 4-17.