Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»



На правах рукописи

Стасенко Сергей Викторович

Сетевые модели управления динамическими режимами синапсов в реализации обучения и памяти

Специальность 5.12.4. — «Когнитивное моделирование»

Диссертация на соискание учёной степени доктора физико-математических наук

Научный консультант: доктор физико-математических наук, профессор Казанцев Виктор Борисович

Оглавление

		Стр.
Введени	ie	. 7
Совремо	енное состояние исследований по теме диссертации	. 17
Кратки	й обзор исследований нейронной динамики в	
	диссоциированных культурах клеток гиппокампа	. 17
Кратки	й обзор исследований функциональной роли	
	нейрон-глиального взаимодействия	. 22
Краткий	й обзор исследований функциональной роли взаимодействия	
	нейронов и внеклеточного матрикса мозга. Четырехчастный	
	синапс	. 30
Кратки	й обзор исследований синаптической пластичности в	
	тормозных синапсах	. 36
Кратки	й обзор исследований в области имитации синапса и	
	синаптической пластичности мемристивными устройствами	. 42
Глава 1.	. Изучение эффектов управления динамическими режимами	
	синапсов активной внеклеточной средой на временах	
	порядка секунд в рамках среднеполевых моделей	
	популяционной активности нейронов	. 47
1.1	Модель пачечной активности с учетом управления	
	динамическими режимами синапсов глиотрансмиттерами на	
	популяционном уровне	. 48
	1.1.1 Описание модели	. 48
1.2	Результаты	. 51
1.3	Модель регуляции глиотрансмиттером ритмогенеза на	
	популяционном уровне	. 54
1.4	Выводы и результаты	. 56

Глава 2.	. Исследование функциональной роли активной	
	внеклеточной среды в управлении динамическими	
	режимами синапсов на временах порядка минут в рамках	
	среднеполевых моделей популяционной активности нейронов	57
2.1	Модель регуляции нейронной активности внеклеточным	
	матриксом мозга на популяционном уровне	58
2.2	Модель регуляции нейронной активности внеклеточным	
	матриксом мозга и глиотрансмиттерами на популяционном уровне	63
2.3	Выводы и результаты	66
Глава 3	. Исследование сетевых эффектов управления	
	динамическими режимами синапсов активной	
	внеклеточной средой на временах порядка секунд при	
	формировании функциональных состояний нейронной сети	
	в норме и при патологии	68
3.1	Синаптическая мультистабильность и сетевая синхронизация,	
	вызванные управлением динамическими режимами синапсом	
	глиотрансмиттером	69
	3.1.1 Описание модели	69
	3.1.2 Динамика трехчастного синапса	70
3.2	Потеря когерентности нейронной сети, вызванная нарушением	
	высвобождения глиотрансмиттера	75
	3.2.1 Описание модели	
	3.2.2 Результаты	
3.3	Выводы и результаты	88
Глава 4	. Исследование сетевых эффектов управления	
	динамическими режимами синапсов активной	
	внеклеточной средой на временах порядка минут при	
	формировании и поддержании ритмогенеза	90
4.1	Пачечная активность спайковой нейронной сети в присутствии	
	внеклеточного матрикса мозга	
	4.1.1 Модель нейрона	91
	4.1.2 Модель внеклеточного матрикса мозга	93
	4.1.3 Результаты	96

4.2	Динамические режимы спайковой нейронной сети в присутствии		
	внекл	еточного матрикса мозга и глиотрансмиттера	
	4.2.1	Описание модели	
	4.2.2	Результаты	
4.3	Вывод	цы и результаты	
Глава 5	. Изуч	нение сетевых эффектов управления динамическими	
	•	имами синапсов активной внеклеточной средой на	
	-	иенах порядка секунд на кодирование информации в	
	-	ульсной нейронной сети	
5.1		ование изображения в модели нейронной сети,	
	•	женной в активную внеклеточную среду, в присутствии	
	1.5	вого сигнала	
	5.1.1	Описание модели	
	5.1.2	Результаты	
5.2	Кодир	ование изображения в нейронной сети, погруженной в	
	•	ную внеклеточную среду и воспроизводящей пачечную	
		ность в ответ на сенсорный стимул	
	5.2.1	Описание модели	
	5.2.2	Метрики сходства изображений	
	5.2.3	Результаты	
	5.2.4	Исследование параметров нейронов и нейронной сети 14	
5.3	Вывод	цы и результаты	
Глава 6	. Апр	обация механизмов управления динамическими	
	-	имами синапсов в реализации обучения и памяти	
	_	ооморфных технических систем	
6.1	_	яция пачечной активности в нейронной сети, погруженной в	
	актив	ную внеклеточную среду, с синаптической пластичностью 150	
	6.1.1	Описание модели	
	6.1.2	Результаты	
6.2	Регуля	яция пачечной активности спайковой нейронной сети,	
	•	тенной мемристивной пластичностью	
	6.2.1	Описание модели	
	6.2.2	Результаты	

		MNIST в модели нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, в присутствии шумового сигнала			
Прилож	кение А	. Примеры кодирования изображений из базы данных			
Список	сокрац	цений и условных обозначений			
Благода	рности	1			
Выводь	I				
Заключ	ение				
	6.6.3	Выводы и результаты			
	6.6.2	Результаты			
	6.6.1	Расчёт асимметрии матриц			
6.6	Метри	ка D-Prime			
	0.0.5	нейронной сетью			
	6.5.3	Связь модели динамического синапса с искусственной			
	6.5.2	Модель динамического синапса			
	средои 6.5.1	Экспериментальные данные			
		эффектом памяти, опосредованной активной внеклеточной , для задачи распознавания изображений			
6.5	Гибридная математическая модель искусственной нейронной				
<i>([</i>	6.4.2	Результаты			
	6.4.1	Описание модели			
6.4	Модель обоняния на основе мемристивного синапса				
	6.3.2	Результаты			
		внеклеточной средой			
	6.3.1	Описание управления динамикой синапсов активной			
	внеклеточной средой				
	динамическими режимами возбуждающих синапсов активной				
0.5	J	енной мемристивной пластичностью и управлением			
0.3	Регуля	ция пачечной активности в спаиковой неиронной сети,			

Приложение Б.	Примеры кодирования изображений других цифр в
	модели нейронной сети, погруженной в активную
	внеклеточную среду, воспроизводящей пачечную
	активность в ответ на сенсорный стимул

Ввеление

Развитие экспериментальных методов и подходов изучения мозга формирует большое обилие данных и возможность проведения сложных экспериментальных исследований. В тоже время это приводит к сложности интерпретации результатов и требует применения математического моделирования для качественного и количественного представления данных, разработки и валидации гипотез, сложно воссоздаваемых на данный момент в натурных экспериментах (к примеру в связи с необходимостью проведения длительных хронических экспериментов). Получение новых знаний с использованием математического моделирования в области теории информационных процессов в мозгу происходит на разных уровнях организации: от молекулярно-клеточного до системного. Полученные фундаментальные знания имеют также важное значение в прикладных направлениях, включающих разработку новых методов и подходов построения систем искусственного интеллекта, нейроассистирования, нейропротезирования, робототехники, технологий мозга на чипе и нейроморфных вычислительных систем на основе мемристивных наноструктур.

Модель нейрона Ходжкина-Хаксли [1] стала ключевым исследованием в молекулярно-клеточном изучении мозга. Она помогла понять мембранную электрофизиологию, роль ионных каналов, действие нейротрансмиттеров и стала основой для более сложных моделей, учитывающих дополнительные ионные токи и другие механизмы [2]. В тоже время для моделирования сетевых взаимодействий и структур мозга были предложены редуцированные модели нейронов, обладающие вычислительной эффективностью [3—5].

Сложность моделирования обработки информации и когнитивных функций в мозгу с недостатком вычислительных мощностей в середине 20 века привели к развитию целого направления в моделировании популяционной динамики нейронов [6—9]. Эти модели позволяют описать сложную динамику целых ансамблей нейронов, отражая важные аспекты нейронного поведения на популяционном уровне. Развитие экспериментальных методов и получение новых данных о работе мозга позволили развить данное направление моделирования сложных динамических процессов с использованием новых механизмов, имеющих важное значение в обучении, памяти и других когнитивных функциях [10—12]. Развитие суперкомпьютерных технологий и доступная вычислитель-

ная мощность позволили моделировать сетевую динамику, включая детальное взаимодействие нейронов, регуляцию синаптической передачи и архитектуру структуры мозга. Среди известных моделей, воспроизводящих динамику целых структур мозга можно отметить модель II/III слоев неокортекса [13], модель гиппокампа [14], а также более детализированные модели, воспроизводящие структуру и сигнальные паттерны различных структур мозга [15; 16]. Моделирование функциональных состояний и когнитивных функций не всегда опирается на воспроизведение детализированной структуры мозга, а чаще воспроизводит наблюдаемый эффект в экспериментах на более простых моделях, к примеру модель ритмической активности [17], модель визуального внимания [18], в том числе с использованием простых осцилляторных сетей [19], модель детектирования новизны [20] и ассоциативной памяти [21; 22]. Накопление фундаментальных знаний в области нейродинамики и нейробиологии послужили формированию направления нейроинформатики и нейрокомпьютинга [23], где рассматриваются вопросы разработки новых вычислительных методов, подходов и архитектур, имитирующих процессы обработки, хранения и передачи информации в мозгу для прикладных задач. В настоящее время большой интерес вызывают импульсные нейронные сети, используемые для моделирования информационных процессов мозга и решения прикладных задач в области анализа данных и компьютерного зрения. [24; 25]. Активные экспериментальные исследования на культурах нейронов с использованием мультиэлектродных матриц показали, что функционирование и коммуникация нейронов сопровождается процессами химической модуляции синапсов и активации самих нейронов посредством нейроактивных молекул, распределенных во внеклеточном пространстве и создающих своего рода активную внеклеточную среду.

Открытие различных клеток и структур в мозгу, участвующих как во взаимодействии с синапсом между нейронами, так и другими структурами, позволило говорить об их роли в регуляции нейронной активности, что привело к формированию ряда концепций. Одним из таких регуляторов являются глиальные клетки, формирующие вместе с классической структурой «пресинапс-постсинапс» структуру, именуемую «трехчастный синапс» [26]. Эти клетки не только участвуют в нейронном метаболизме, синаптогенезе, и поддержании внеклеточной среды [27], но и регулируют синаптическую передачу и пластичность на временах порядка секунд, высвобождая глиотрансмиттеры [28; 29]. На данный момент известны модели, описывающие их функциональную роль в регуляции нейронной

активности, с учетом концепции «трехчастного синапса» [30—32]. Растущий интерес к возможной роли глиальных клеток в регуляции нейронной активности и различных процессов в головном мозге привел к появлению раздела вычислительной нейробиологии, получившего название вычислительной глионауки [33]. Открытие такой структуры как внеклеточный матрикс мозга (ВКМ) в управлении динамикой синапса и участии в обработке и консолидации информации [34] на временах порядка минут и часов расширило концепцию «трехчастного синапса» до концепции «четырехчастного синапса» [35; 36]. В рамках данной концепции предполагается, что внеклеточный матрикс мозга сохраняет «следы» активности нейронов, оказывая продолжительное воздействие на синаптическую связь и возбудимость нейронов.

Задача исследования механизмов управления динамикой синапсов и их участия в информационных процессах в мозгу достаточно сложна в связи с отсутствием универсальных методов исследования и их сложности организации. Когнитивное моделирование открывает перспективы для изучения сложных живых систем на системном и молекулярном уровнях, что отражается в работах как отечественных (А.Н. Горбань, В.В. Шайдуров, В.Л. Дунин-Барковский, В.Г. Яхно, В.А. Антонец, А.Е. Храмов, В.Б. Казанцев, И.Ю. Тюкин, В.А. Макаров, А.Н. Писарчик, Р.М. Борисюк, Р.Г. Иваницкий, Я.Б. Казанович, А.Б. Медвинский, Р.А. Тикиджи-Хамбурьян, Р.Р. Алиев, И.Ю. Тюкин, А.В. Чижов, Д.Э. Постнов, В.В. Матросов, Е.Б. Постников, А.А. Браже, В.Е. Турлапов, С.А. Лобов, С.Ю. Гордлеева и т.д.), так и зарубежных ученых (Е.М. Izhikevich, V. Volman, Т.J. Sejnowski, Н. Веггу, М. De Pitta, V. Parpura и т.д.).

Несмотря на активное развитие теоретической нейронауки и когнитивного моделирования в области моделирования клеток, структур и информационных функций мозга на молекулярно-клеточном и системном уровнях организации мозга, множество важных аспектов взаимодействий участвующих клеток и структур в данных процессах остаются неисследованными. В данной работе предлагаются новые математические модели нейронных сетей (как популяционных, так и импульсных (спайковых)), учитывающие управление динамическими режимами синапсов с участием активной внеклеточной среды, формируемой различными нейроактивными веществами, в частности глиотрансмиттерами и молекулами внеклеточного матрикса мозга, и мемристивных синапсов, обеспечивающих переход от биологических к техническим системам моделирования когнитивных функций мозга. Стоит отметить, что такие механизмы управления динамиче-

скими режимами синапсов реализуются на разных временных масштабах (от миллисекунд для зависящей от времен возникновения спайков синаптической (STDP) и мемристивной пластичности и секунд для глиотрансмиттеров, до минут и часов для молекул внеклеточного матрикса мозга), что крайне важно для процессов обработки и консолидации информации, формирования кратковременной и долговременной памяти и других когнитивных процессов. Данные механизмы вносят новые аспекты синаптической и гомеостатической пластичности и расширяют концепцию синапса до трех- и четырехчастных синапсов. Учет функциональной роли активной внеклеточной среды может улучшить обучение и настройку импульсных (спайковых) нейронных сетей, обогатив их функциональные характеристики, способствовать созданию гибридных подходов и алгоритмов анализа данных и разработки элементной базы для нейрокомпьютеров с использованием мемристивных устройств, используемых в имитации синапса [37], синаптической пластичности [38] и глии [39].

В настоящей работе исследуются механизмы управления динамическими режимами синапсов на разных временных масштабах с участием активной внеклеточной среды, формируемой нейроактивными веществами, и мемристоров для моделирования функциональных состояний и когнитивных функций мозга.

Целью данной работы является исследование с использованием математического моделирования эффектов управления динамическими режимами синапсов на разных временных масштабах активной внеклеточной средой в реализации когнитивных процессов, в частности, обучения и памяти, для перехода от биологических к техническим системам.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- 1. Изучить эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов.
- 2. Исследовать функциональную роль активной внеклеточной среды в управлении динамическими режимами синапсов на временах порядка минут в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов.
- 3. Исследовать сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд при

- формировании функциональных состояний нейронной сети в норме и при патологии.
- 4. Исследовать сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка минут при формировании и поддержании ритмогенеза.
- 5. Изучить сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд на кодирование информации в импульсной нейронной сети.
- 6. Провести апробацию механизмов управления динамическими режимами синапсов в реализации обучения и памяти нейроморфных технических систем.

Научная новизна:

- 1. Впервые предложены математические модели управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. Показано, что такие модели демонстрируют динамические режимы популяционной активности мозга (регулярные осцилляции, пачечная активность), лежащие в основе физиологических когнитивных процессов (в частности, обучения и памяти).
- 2. Впервые разработаны математические модели управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка минут в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. Показано, что бистабильный динамический режим активной внеклеточной среды на временах порядка минут, лежащие в основе памяти, наблюдается в независимости от типа (положительной или отрицательной) регуляции нейронной активности.
- 3. Впервые разработана популяционная модель пачечной нейронной активности, учитывающая структурное и синаптическое управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на разных временных масштабах. Показано, что такие регуляции на разных временных масштабах (от секунд до минут) позволяют не только формировать ритмогенез, но также управлять периодом и частотой наблюдаемых пачек.
- 4. Впервые показано, что управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд приводит к

мультистабильной синаптической динамике, частным проявлением которой является формирование бистабильного динамического режима импульсной нейронной сети с существованием асинхронной и синхронной активности нейронов.

- 5. Впервые предложена математическая модель нарушения синхронизации нейронов в мозгу и поддержания ритмогенеза при патологических изменениях активной внеклеточной среды, вызванные, в частности, инфекцией COVID-19.
- 6. Впервые предложена математическая модель формирования ритмогенеза нейронной сети за счет активности внеклеточного матрикса мозга.
- 7. Впервые предложены математические модели первичной обработки визуальной информации в импульсной нейронной сети при пространственном и временном кодировании подаваемого изображения с учетом управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой.
- 8. Впервые предложена импульсная нейронная сеть с конкурирующими механизмами управления пачечной активности с учетом мемристивной пластичности и активной внеклеточной среды.
- 9. Впервые предложена модель обоняния на основе мемристивной пластичности, позволяющая эффективно распознавать тип и концентрацию предъявляемого запаха.
- 10. Впервые предложена гибридная математическая модель искусственной нейронной сети с эффектом памяти, опосредованной активной внеклеточной средой.

Практическая значимость результатов диссертационной работы состоит в развитии направления когнитивного моделирования. Полученные результаты значительно расширяют представления современной нейродинамики об информационных процессах в мозгу и возможностях их регуляции и использования в практических целях. К примеру, предложенная модель нарушения ритмогенеза при ухудшении функций активной внеклеточной среды, в частности при инфицировании вирусом COVID-19, позволяет более широко исследовать механизмы появления постковидного синдрома, а также разрабатывать способы лечения и реабилитации, что крайне важно в связи с широким спектром системных нарушений при данном заболевании и большим негативным социальным эффектом. Предложенные модели могут быть использованы при построении «сильного» ис-

кусственного интеллекта на основе принципов и механизмов функционирования мозга, в реализации нейроморфных вычислений, гибридных систем искусственного интеллекта на основе искусственных нейронных сетей и динамических систем для задач распознавания и классификации изображений, управления роботехническими устройствами. С учетом полученных результатов были обновлены учебные курсы и разработаны методические пособия для проведения учебного процесса в Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского.

Методология и методы исследования. В работе использованы современные методы нейродинамики, математическое моделирование информационных процессов мозга и экспериментальные данные об активной внеклеточной среде. Предложенные модели были разработаны с использованием методов численного, математического и когнитивного моделирования.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1. Управление динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой приводит к появлению динамических режимов популяционной активности нейронов (регулярных осцилляций, пачечной активности), лежащих в основе физиологических когнитивных процессов (в частности, обучения и памяти), а также выступает механизмом модуляции ритмогенеза в нейронной сети.
- 2. Бистабильный динамический режим активной внеклеточной среды на временах порядка минут, лежащий в основе памяти, наблюдается в независимости от типа (положительной или отрицательной) регуляции нейронной активности, в том числе в отсутствие протеаз-зависимого разрушения. Структурное и синаптическое управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на разных временных масштабах позволяет не только формировать ритмогенез, но также управлять периодом и частотой наблюдаемых пачек.
- 3. Управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд приводит к мультистабильной синаптической динамике, частным проявлением которой является формирование бистабильного динамического режима импульсной нейронной сети с существованием асинхронной и синхронной активности нейронов. Патологические изменения активной внеклеточной среды, в частности при

- инфекции COVID-19, приводят к нарушению синхронизации нейронов и поддержания ритмогенеза.
- 4. Синаптическое масштабирование, вызванное активностью внеклеточной среды на временах порядка минут, выступает новым механизмом формирования пачечной активности импульсной нейронной сети. Сила влияния активной внеклеточной среды будет определять степень регулярности и синхронизации нейронов. Активная внеклеточная среда выступает эффективным механизмом управления пачечной активности в нейронной сети за счет синаптической потенциации возбуждающих синапсов глиотрансмиттерами и изменения порога возбуждения нейронов молекулами внеклеточного матрикса мозга.
- 5. Нейронная сеть, погруженная в активную внеклеточную среду, становится устойчива к шумовым возмущениям, сохраняя форму исходного декодированного изображения. Активная внеклеточная среда выступает одним из механизмов переключения тонической и пачечной активности в таламо-кортикальной системе при сенсорном входе.
- 6. Активная внеклеточная среда и мемристивная пластичность выступают конкурирующими механизмами управления пачечной активности импульсной нейронной сети. Пачечная активность подавляется за счет мемристивной пластичности, имитирующей синаптическую пластичность в тормозных синапсах и восстанавливается за счет синаптической потенциации, вызванной глиотрансмиттерами. Включение мемристивной пластичности в модель обоняния позволяет эффективно обучить нейронную сеть распознавать тип и концентрацию запаха. Учет управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой позволяет реализовать эффект кратковременной памяти в искусственной нейронной сети, имитируя результаты нейробиологического эксперимента.

Достоверность полученных результатов обеспечивается сопоставлением с работами российских и зарубежных исследователей в данной области, много-кратной проверкой, представлением на научных конференциях и семинарах и публикациями в рецензируемых журналах. Предложенные математические модели основаны на существующих экспериментальных данных и разработаны с использованием методов математического, когнитивного моделирования и численных методов.

Апробация работы. Часть материалов, вошедших в диссертацию, использовалась при выполнении научно-исследовательских работ, в которых соискатель был руководителем: Грант фонда содействия инновациям по программе «Умник» «Разработка программного средства виртуального тестирования воздействия фармацевтических препаратов на сетевую сигнализацию в нейрон-глиальных сетях мозга» 2014-2015 г.; Грант РФФИ №14-04-32211 мол а «Исследование сетевой регуляции клеточной сигнализации в нейрон-глиальных сетях гиппокампа» 2014-2015 г.; Грант РНФ №22-71-00074 «Разработка и исследование математических моделей спайковых нейронных сетей с нестационарными связями» 2022-2024 г.; Грант Правительства Нижегородской области №316-06-16-111a/23 «Разработка и исследование нейроморфной архитектуры обработки данных, основанной на гибридной схеме с использованием классических подходов машинного обучения и спайковых нейронных сетей» 2023 г. Основные результаты работы докладывались на российских и международных конференциях: Volga Neuroscience Meeting-2016 24.07.2016-30.07.2016, г. Санкт-Петербург - г. Нижний Новгород; XXII научная конференция по радиофизике 15.05.2018 – 29.05.2018, г. Нижний Новгород; ХХІІІ Нижегородская сессия молодых ученых (технические, естественные, математические науки), 22.05.2018 – 23.05.2018, г. Нижний Новгород; XXI Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2019», 02.10.2019-06.10.2019, Долгопрудный; 10th Annual International Conference on Biologically Inspired Cognitive Architectures, BICA 2019, 15.08.2019-9.08.2019, г. Вашингтон, США; XIX Научная школа «Нелинейные волны - 2020», 29.02.2020 - 6.03.2020, г.Нижний Новгород; Международная конференция и молодежная школа «Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии», 22.11.2021 - 26.11.2021, г. Нижний Новгород; The Third International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN), 13.09.2021-15.09.2021, г. Калининград; 74-я Всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление», 20.04.2021 – 23.04.2021, г. Нижний Новгород; 11th International Young Scientist Conference on Computational Science, 12.09.2022 - 17.09.2022, г. Санкт-Петербург; XX Научная школа «Нелинейные волны - 2022», 7.11.2022 - 13.11.2022, г. Нижний Новгород; 75-я Всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление», 19.04.2022 – 22.04.2022, г. Нижний Новгород; The Fourth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces

(CNN), 14.09.2022-16.09.2022, г. Калининград; XXVI научная конференция по радиофизике, 13.05.2022 - 27.05.2022, г. Нижний Новгород; Международная конференция «Динамические системы. Теория и приложения», 26.06.2022 - 29.06.2022, г. Нижний Новгород; XXIV Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2022», 17.10.2022-21.10.2022, г. Москва; Международная конференция и молодежная школа «Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии», 14.11.2022 - 17.11.2022, г. Нижний Новгород; XXX Всероссийская научная конференция «Нелинейные дни в Саратове для молодых - 2023», 15.05.2023 - 19.05.2023, г. Саратов; XXV Всероссийская научнотехническая конференция «Нейроинформатика-2023», 23.10.2023-27.10.2023, г. Москва; The Fifth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN), 18.09.2023-20.09.2023, г. Калининград.

Личный вклад. Все результаты в данной диссертации получены автором. В совместных публикациях автор лично занимался формулировкой идеи, численными экспериментами, анализом данных, визуализацией результатов и написанием научных публикаций.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 46 печатном издании, 24 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК, 21 — в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science, 32 — в периодических научных журналах, индексируемых Scopus, 20 — в тезисах докладов, 2 — в учебно - методических пособиях. Зарегистрированы 11 программ для ЭВМ.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения и 2 приложений. Полный объём диссертации составляет 316 страниц, включая 115 рисунков и 4 таблицы. Список литературы содержит 726 наименований.

Современное состояние исследований по теме диссертации

Краткий обзор исследований нейронной активности в диссоциированных культурах клеток гиппокампа

Связность нейронных сетей имеет фундаментальное значение, поскольку на активность нейрона влияют не только его свойства, но и взаимодействие с другими нейронами [40]. Достижения в области мультиэлектродной регистрации сделали нейронные ансамбли ключевыми объектами исследований информационных процессов в мозгу [41]. Нейрональные сети представляют собой сложные сети, способные генерировать и интегрировать информацию в реальном времени. Эти сети должны балансировать функциональную сегрегацию и интеграцию, чтобы быстро извлекать информацию и создавать согласованные состояния мозга [42]. Структурный анализ коры головного мозга млекопитающих показывает, что области коры не связаны ни полностью, ни случайно, а имеют специфическую организацию [43]. Фристон и др. [44] различали функциональную связь (корреляцию между активностью нейронов) и эффективную связь (прямое влияние между нейронами). Недавно теория графов и статистическая физика помогли отобразить эти функциональные связи с помощью электрофизиологических записей [45].

Использование упрощенных экспериментальных моделей для изучения нейронных сетей стало значительным прорывом. Культуры диссоциированных нейронов на микроэлектродных матрицах (МЕА) в настоящее время широко используются для изучения сложности сетей мозга и манипулирования связями для исследования их влияния на динамику сети. Создание таких сетей началось с работы Летурно в 1975 году над субстратами для роста аксонов. Кляйнфельд и др. [46] продвинулись в этой области, используя технологию фоторезиста для контроля прикрепления нейронов. Позже была разработана система микрокапельного осаждения для точного размещения нейронов на микроэлектродах [47], а также регулярная решетка нейронов на МЕА [48]. Недавние усилия были сосредоточены на воссоздании взаимосвязанных нейрональных ансамблей *in vitro*, отражающих модульную структуру мозга [49; 50].

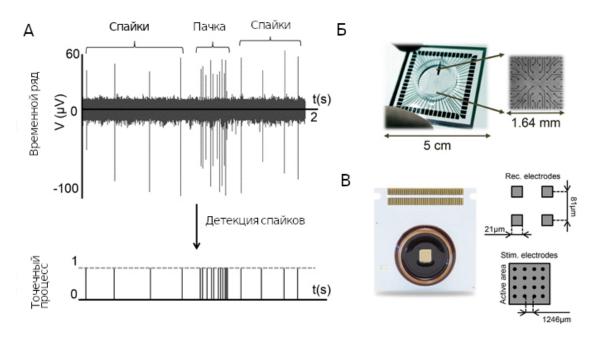


Рисунок 0.1 — Внеклеточная регистрация с помощью микроэлектродной матрицы. (А) Активность кортикальной нейронной сети через 28 дней *in vitro* (DIV) демонстрирует сочетание пачек и спайков (вверху). Алгоритм обнаружения спайков преобразует временной ряд в последовательный точечный процесс (внизу). (Б, В) Примеры микроэлектродных матриц с различным количеством электродов: (Б) 60 электродов и (В) 4096 электродов [51].

МЕА являются важными инструментами для мониторинга и регистрации электрофизиологической активности на нескольких участках одновременно (Рис. 0.1А,Б). Эти электроды неинвазивно регистрируют внеклеточную активность, что позволяет вести долгосрочную запись от нескольких часов до месяцев [52]. Коммерческие МЕА обычно включают 60–120 электродов с расстоянием между ними 100-500 мкм или конфигурации высокой плотности с тысячами микроэлектродов и пространственным разрешением в десятки микрометров (Рис. 0.1В [53]). Эти устройства позволяют проводить исследования нейронных сетей, включая электрические и химические манипуляции [54] и физическую сегрегацию на субпопуляции [55]. Известны работы, где МЕА стали использоваться для описания функциональной связности и ее динамики, особенно с помощью систем высокой плотности, которые позволяют точно реконструировать топологию сети [56; 57]. Эти функциональные сети представлены в виде графов с нейронами в качестве узлов и их соединениями в качестве связей. Нейронные сети in vitro на МЕА демонстрируют спонтанную активность со спайками и пачками, варьирующуюся в зависимости от стадии развития [58]. Со второй недели *in vitro* (WIV) в нейрональных комплексах наблюдаются пачки, которые сохраняются

на протяжении всей их жизни [59]. Во время созревания (3-й-4-й WIV) периоды повышенной активности, известные как периоды лавинообразных разрядов нейронов, предполагают критичность этих сетей [60; 61]. Критические системы, такие как нейронные ансамбли, оптимизируют обработку информации [62] и соединяют уровни микроскопического и макроскопического исследования [63]. Нарушения в этом критическом состоянии могут указывать на такие патологии, как эпилепсия [64]. Сети могут развиваться в сторону критического, докритического или сверхкритического состояния в зависимости от их связности [61]. Различные топологии вызывают различные динамические режимы: случайные сети демонстрируют сверхкритическую динамику, а безмасштабные сети и сети малого мира поддерживают переходы от субкритичности к критичности на основе их «малости мира» [57].

Большая часть информации о топологической организации диссоциированных сетей приходит в результате компьютерного моделирования из-за проблем определения топологии сети по ограниченным местам записи (60/120 микроэлектродов) с низким пространственным разрешением. Макчионе и др. [56] проанализировали культуры гиппокампа с низкой плотностью (80–200 нейронов/мм²), используя CMOS-MEA высокой плотности с 4096 микроэлектродами [53], обеспечивающий высокое пространственное разрешение (межэлектродное расстояние 21 мкм). Это позволило сопоставить передачу сигналов нейронов на клеточном уровне и сравнить предполагаемые эффективные связи с сетевыми структурами в результате процедур окрашивания (Рис. 0.1А). С использованием кросс-корреляции и пространственно-временной фильтрации последовательностей спайков и морфологических изображений они обнаружили, что сильные функциональные связи часто соответствуют прямым синаптическим связям (Рис. 0.1Б). Улло и др. [65] дополнительно исследовали взаимодействие между структурной и функциональной связностью, объединив данные HD-MEA высокого разрешения с флуоресцентной микроскопией. Они утверждали, что сильные структурные связи увеличивают вероятность функциональных связей, уточняя оценки функциональных связей со структурными данными для более реалистичных сетевых графов (Рис. 0.1В)). Однако никакого анализа топологических параметров не проводилось. Хотя идея о том, что функции мозга возникают в результате взаимодействия нейронов, была принята на протяжении десятилетий, оценка «коннектома» стала возможной лишь недавно [66]. Технологические достижения и мощные вычислительные инструменты открыли новые пути к пониманию взаимосвязи структуры и функции мозга [67]. Связность определяется по-разному, основными типами которой являются структурная, функциональная и эффективная связь [68]. Они отражают анатомические связи, статистические взаимозависимости и причинно-следственные связи внутри нейронных сетей. Структурные связи часто предсказывают функциональные связи, а топологические параметры между этими сетями обычно сохраняются [69]. Независимо от масштаба исследования, нейронные сети можно рассматривать как графы с узлами (нейронами), соединенными ребрами (соединениями). Это позволяет использовать метрики графа для характеристики нейронных ансамблей. Несмотря на свою простоту, диссоциированные нейрональные ансамбли на МЕА помогают понять сложность сети мозга [70]. Исследования in vivo ограничены сложностью трехмерной связи, что требует упрощения моделей in vitro [71]. Большие случайные кортикальные сети, выращенные in vitro на микроэлектродных матрицах, представляют собой ценную модель для изучения ансамблей нейрональных клеток [59]. В отличие от других моделей, к примеру острых срезов коры, МЕА позволяет нейронам самоорганизовываться без заранее определенных ограничений, что приводит к сложным пространственно-временным паттернам активности [72; 73]. Используя эту структуру, исследователи изучают, как спонтанная электрофизиологическая активность сети меняется во время развития [74; 75]. Пространственно-временные модели нейронной активности очень чувствительны к структурным изменениям, демонстрируя различия в моделях пачек и взаимной корреляции электродов. Зрелые культуры (21-35 дней *in vitro*) демонстрируют синхронизированную, распределенную пачечную активность [74]. Синхронизированная электрофизиологическая активность наблюдается в различных экспериментальных моделях, включая острые срезы коры [76]. В пределах этих синхронных периодов была выявлена более сложная динамика, называемая лавинообразной нейронной активностью. Лавинообразная нейронная активность указывает на самоорганизующуюся критическую динамику, улучшающую передачу информации внутри сети [77]. Ожидается, что диссоциированные культуры нейронов естественным образом тяготеют к таким критическим состояниям, способствуя эффективной передаче информации между узлами нейронов. Лавинообразная нейронная активность наблюдались в срезах соматосенсорной коры крыс, культивированных на МЕА [76; 78], что побудило к многочисленным исследованиям в различных экспериментальных установках [79] и вычислительных моделях [60; 80]. В обзоре Пленца и Тиагараяна [77] обобщаются экспериментальные результаты и вычислительные модели, воспроизводящие эту динамику. Лавинообразная нейронная активность считается решающей для представления ансамблей кортикальных клеток, влияя на эффективное кодирование и передачу информации [81; 82]. Диссоциированные нейронные сети, выращенные на МЕА, представляют собой экспериментальную модель, в которой лавинообразная нейронная активность еще не до конца изучена. Эти сети свободно самоорганизуются, демонстрируя повторяющиеся модели активности [73; 83]. Особый интерес представляет изучение того, обладают ли они безмасштабной организацией активности и воспроизводят ли лавинообразную нейронную активность.

Пачечная активность, распространенная в нейронных сетях, имеет решающее значение для функции мозга и участвует в таких состояниях, как эпилепсия. Она способствует развитию зрительной системы, сенсорной обработке, передаче информации и памяти [84; 85]. Культуры нейронов на мультиэлектродных матрицах (МЕА) имеют решающее значение для исследований пачечной активности из-за их разнообразия в различных условиях [86—88]. Исследователи изучают пачечную активность на предмет сложности и динамических аттракторов, стремясь понять вычислительные возможности нейронных сетей [73; 89]. Попытки воспроизвести пачечную активность в живых нейрональных чипах имели ограниченный успех, несмотря на значительные исследования [90]. Моделирование пачечной активности является сложной задачей из-за ее изменчивости в зависимости от условий культивирования, регулируемой синаптической передачи и сетевой связности [91]. Простые динамические системы с различными уровнями положительной обратной связи могут объяснять разнообразные моделей пачечной активности с использованием различных механизмов регуляции синаптической динамики, включающих кратковременную синаптическую пластичность (STSP) и даже глиальные клетки [92—95]. Пачечная активность — это явление, наблюдаемое в нейронных сетях, влияющее на функции мозга и связанное в том числе с такими состояниями, как эпилепсия. Оно включает в себя реверберирующую активность внутри пачек, наблюдаемую на различных экспериментальных моделях, включая культуры нейронов коры и срезы мозга [96; 97]. Механизмы генерации и поддержания пачечной активности были тщательно изучены [91; 98—100]. Понимание пачечной активности сложно из-за одновременного быстрого (субпачечного) и медленного (межпачечного) временного масштаба. Кратковременная синаптическая пластичность (STSP), как и модель Цодыкса-Маркрама, объясняют только быструю динамику. В ранее проведенных экспериментах подчеркивается сетевая связность и синаптическая эффективность как ключевые параметры пачечной активности [51; 98; 101; 102]. Это подчеркивает сложность пачечной активности в физиологическом контексте.

Краткий обзор исследований функциональной роли нейрон-глиального взаимодействия

Нейрон-глиальное взаимодействие. Трехчастный синапс

Относительно недавно было обнаружено, что глиальные клетки (астроциты), традиционно известные своими метаболическими функциями, также участвуют в обработке информации [103—106]. Учет астроцитов в классической схеме передачи сигнала «пресинапс-постсинапс» привело к формированию концепции трехчастного синапса [104; 105; 107] (Рис. 0.2). Исследования показали, что глиальные клетки не только важны для развития и функционирования мозга через участие в нейронном метаболизме, синаптогенезе, поддержании внеклеточной среды и церебральной микроциркуляции [27], но также играют ключевую роль в регуляции синаптической передачи и пластичности через высвобождение глиотрансмиттеров [28]. В исследованиях функций астроцитов используются оптогенетика и хемогенетика [108—115]. Эти методы помогают исследовать влияние астроцитов на синаптическую активность, нейронные сети, кровоток и поведение [116]. Исследования с использованием оптогенетики выявили участие астроцитов в жизненно важных процессах, таких как дыхание, когда ChR2стимулированные астроциты высвобождают АТФ для активации респираторных хеморецепторов [112]. Кроме того, высвобождение астроцитарного глутамата модулирует активность корковых нейронов, влияя на обработку визуальной информации [110]. Оптическая активация глиальных клеток Бергмана индуцирует высвобождение глутамата, влияя на модуляцию моторного поведения мозжечка [108]. Механизмы передачи сигналов Ca^{2+} астроцитами до сих пор мало изучены [110; 117; 118], а потенциальные эффекты на внутриклеточный рН остаются неясными [111]. Точный контроль уровня экспрессии трансгена с использованием оптогенетики остается сложной задачей [119]. Текущие исследования направлены на имитацию активации эндогенных рецепторов, раскрытие сложной астроцитарной передачи сигналов и ее влияние на физиологию мозга.

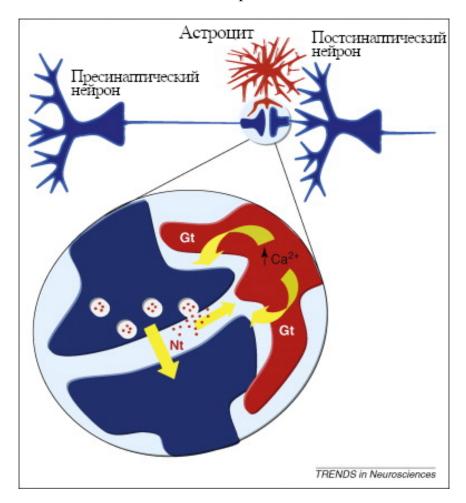


Рисунок 0.2 — Схема, иллюстрирующая трехчастный синапс. Астроциты реагируют на нейротрансмиттеры (Nt), высвобождаемые во время синаптической активности, повышением уровня кальция (Ca^{2+}). Впоследствии они регулируют возбудимость нейронов и синаптическую передачу, высвобождая глиотрансмиттеры (Gt) кальций-зависимым образом [120].

Астроциты экспрессируют мембранные рецепторы для различных нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, включая глутамат, ГАМК, аденозин, норадреналин, ацетилхолин и эндоканнабиноиды [120; 121]. Эти молекулы обычно передают сигнал через рецепторы, связанные с белком Gq, что приводит к высвобождению Ca^{2+} через рецепторы IP_3 типа 2. Ca^{2+} играет решающую роль в возбудимости астроцитов, запуская высвобождение глиотрансмиттеров, таких как глутамат, ГАМК, D-серин, АТФ, аденозин, TNF α , L-лактат и простагландины [122—124]. Высвобождение этих веществ модулирует активность нейронов в различных областях мозга [121].

Механизмы высвобождения глиотрансмиттера включают везикулярный экзоцитоз, диффузию через мембранные каналы и транслокацию через транспортеры плазматической мембраны [121; 123; 125; 126]. Регулируемый экзоцитоз — это хорошо изученный путь, опосредованный белками комплекса SNARE, такими как синаптобревин 2 и SNAP-23 [127—133].

Манипуляции с комплексом SNARE в астроцитах показали необходимость механизмов везикулярного высвобождения, регулируемых Ca^{2+} , для глиотрансмиссии [134—136]. Кроме того, исследования с использованием трансгенных мышей продемонстрировали влияние глиотрансмиссии на функцию и поведение мозга [130; 137; 138]. Однако недавние исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения факторов, активирующих Ca^{2+} -зависимые и/или Ca^{2+} -независимые механизмы астроцитов, и их влияния на синаптическую активность [126; 139—141]. Глиотрансмиттеры, высвобождаемые астроцитами, влияют на синаптическую пластичность путем активации пре- и постсинаптических рецепторов, способствуя краткосрочной и долгосрочной пластичности [142]. Посредством временной активации астроциты регулируют высвобождение нейротрансмиттеров, включая действие глутамата на пресинаптические mGluR и NMDAR, а также на постсинаптические NMDAR, генерирующие медленные входящие токи [103; 131; 132; 143—146].

Высвобождаемый астроцитами D-серин вместе с глутаматом поддерживает активацию NMDAR в синапсах, что имеет решающее значение для синаптической пластичности [128; 145; 147; 148]. Это избирательное высвобождение способствует распространенным формам пластичности, таким как LTP и LTD, обусловленным активацией NMDAR [149]. Глутамат запускает SIC через постсинаптические NR2B-содержащие экстрасинаптические NMDAR и LTD через пресинаптические NMDAR. И наоборот, астроцитарный D-серин активирует постсинаптические NR2A-содержащие NMDAR, влияя как на LTP, так и на LTD, по-разному влияя на функции гиппокампа [150].

Астроциты модулируют синаптическую активность путем высвобождения глиотрансмиттеров, таких как глутамат и ATФ/аденозин, которые активируют различные рецепторы, включая пресинаптические mGluRs группы I, аденозиновые рецепторы A1 и A2A [130; 138; 151—153]. Активация рецепторов A1 снижает вероятность высвобождения нейротрансмиттера, тогда как активация рецептора A2A увеличивает ее, влияя на синаптическую эффективность [130; 152; 153]. Этот

избирательный процесс имеет решающее значение, учитывая, что каждый астроцит может влиять на тысячи синапсов [154; 155].

Исследования глутаматергических синапсов гиппокампа у молодых мышей показали, что астроциты обнаруживают унитарную синаптическую передачу посредством локализованного увеличения внутриклеточных уровней Ca^{2+} , опосредованного mGluR5 и P2Y1Rs. Это вызывает высвобождение глиотрансмиттера ATФ/аденозина, регулирующего базальную синаптическую передачу. Кроме того, временная стимуляция астроцитов, вызванная эндоканнабиноидами или повышением внутриклеточного Ca^{2+} , приводит к высвобождению глутамата, способствуя краткосрочному или долгосрочному потенцированию посредством пресинаптической активации mGluR. Однако специфическая регуляция высвобождения глутамата или ATФ/аденозина в одиночных синапсах с помощью различных уровней или динамики астроцитарного Ca^{2+} остается неясной [132; 143; 153; 156].

Отростки астроцитов динамически расширяются и отходят от синапсов в течение нескольких минут [157; 158]. Эта динамическая регуляция покрытия синапсов астроцитами контролирует захват нейротрансмиттеров и действия глиотрансмиттеров, временно модулируя синаптическую передачу и пластичность [159].Такие методы, как индуцируемая тамоксифеном рекомбинация генов Cre/loxP и доксициклин-зависимая модуляция экспрессии генов, позволяют целенаправленно генетически манипулировать астроцитами [119]. Как трансгенные мышиные линии, специфичные для астроцитов, так и методы вирусной трансфекции оказались важными для изучения влияния астроцитов на поведение, при этом вирусная трансфекция предлагает более широкое применение [160; 161].

Астроциты демонстрируют увеличение Ca^{2+} в ответ на специфические сенсорные или двигательные стимулы, наблюдаемые как у наркотизированных, так и у бодрствующих животных [162—169]. Недавние исследования показывают их участие в холинергической обработке и синаптической пластичности, при этом стимуляция сенсорных сигналов активирует холинергические ядра, запускает передачу сигналов Ca^{2+} в астроцитах и последующее высвобождение глутамата и D-серина [162; 164; 166]. Это предполагает участие астроцитов в зрительной и сенсорной обработке информации, ритмах гиппокампа и потенциально более высоких когнитивных функциях [170].

Роль астроцитов в кратковременной памяти включает в себя различные механизмы. Астроциты играют решающую роль в регуляции активности нейронов

как локально, так и внутри сетей, что формирует основу для обработки информации и формирования памяти [171]. Передача сигналов кальция, осуществляемая астроцитами, участвует в процессах памяти, при этом плотность астроцитов потенциально влияет на рабочую память [172]. Более того, динамические взаимодействия между астроцитами и нейронами подчеркивают их ключевую роль в обработке и хранении информации, внося значительный вклад в консолидацию памяти [173]. Активное участие астроцитов в высших функциях мозга, включая формирование памяти, проявляется в модуляции ими нейрональных сигналов в локальных цепях, усилении синаптической передачи и улучшении поведенческих показателей при выполнении задач, связанных с памятью [174; 175]. Кроме того, астроциты способствуют консолидации памяти, участвуя в энергозатратных процессах, таких как морфологическое ремоделирование, связанное с синаптической пластичностью, подчеркивая их роль пространственно-временных интеграторов в координации нейронной сети [176; 177]. Астроциты играют решающую роль в регуляции локальной активности мозга, выделяя вазоактивные вещества и лактат в ответ на активность нейронов, тем самым связывая кровообращение с локальной функцией мозга, что является процессом, имеющим решающее значение для более высоких функций мозга и памяти [178]. Более того, астроциты модулируют синаптическую передачу, потенциально объединяя несколько нейронов и синапсов в функциональные ансамбли, что, следовательно, влияет на обучение [179]. На молекулярном уровне астроциты активно участвуют в синаптогенезе и регуляции синаптических контактов посредством секреции различных факторов, влияя тем самым на процессы формирования памяти [180]. Кроме того, метаболизм астроцитарного гликогена и глюкозы, особенно их связь с функциями нейронов через лактат, становятся важными механизмами формирования долговременной памяти, подчеркивая сложное взаимодействие между астроцитами и нейронами в процессах памяти [181].

D-серин вместе с АТФ и аденозином способствует замедлению ритмов мозга во время сна. Исследования на трансгенных мышах dnSNARE, у которых наблюдается сниженная глиотрансмиссия, демонстрируют снижение корковых ритмов и повышенное давление сна, что приводит к длительному бодрствованию и когнитивным нарушениям [138; 182; 183]. Другим подходом к снижению глиотрансмиссии является экспрессия индуцибельного столбнячного нейротоксина конкретно в астроцитах. У мышей с пониженной глиотрансмиссией наблюдалось снижение кортикальных гамма-ритмов и ухудшение памяти в задачах по распо-

знаванию [137]. Кроме того, избирательное удаление рецепторов субъединицы АМРА в глии Бергмана в мозжечке приводит к нарушениям в поведенческих задачах, связанных с мозжечком, что указывает на важность глутаматергической глиотрансмиссии в целостности мозжечковой сети и регуляции двигательного поведения [108; 184]. Эти результаты подчеркивают важность сбалансированной передачи сигналов астроцитов и нейронов для правильного функционирования мозга.

Роль глиотрансмиссии в невропатологии и нейротропных инфекциях

Недавние данные свидетельствуют о том, что при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз, астроцитарная передача сигналов Ca^{2+} усиливается, что приводит к увеличению высвобождения глутамата и изменению синаптической передачи [185—187]. При болезни Альцгеймера повышенные уровни Ca^{2+} в астроцитах способствуют ухудшению памяти, отчасти за счет аномального высвобождения ингибирующих глиотрансмиттеров, таких как ГАМК [188]. Аналогичным образом, при рассеянном склерозе повышенные уровни TNF α приводят к высвобождению астроцитарного глутамата, влияя на синаптическую передачу и вызывая когнитивный дефицит [187]. Более того, нарушения астроцитарной пуринергической передачи сигналов, такие как снижение активности рецепторов A2A, связаны с нарушениями рабочей памяти [189] и депрессивно-подобным поведением [190; 191].

Астроциты, имеющие решающее значение для поддержания гомеостаза ЦНС и целостности гематоэнцефалического барьера, играют ключевую роль в реагировании на нейротропные инфекции, такие как COVID-19 [192; 193]. COVID-19, вызванный SARS-CoV-2, проявляет нейротропизм, поражая астроциты и микроглию, что приводит к нейровоспалениям и нейродегенеративным патологиям [193; 194]. Посмертные исследования пациентов с COVID-19 выявляют значительные изменения в астроцитах и микроглии, потенциально нарушающие функцию глии и способствующие нейропсихиатрическим симптомам [195]. В тяжелых случаях COVID-19 вызывает всплеск реактивных астроцитов и активированной микроглии, а также снижение уровня глутатиона и активацию генов, связанных с воспалением, в коре головного мозга [196]. Кроме того,

COVID-19 может напрямую инфицировать эндотелиальные клетки головного мозга, способствуя образованию тромбов и инсульту, что предполагает иммуноопосредованное повреждение эндотелия [197]. Астроциты и микроглия играют решающую роль в определении неврологических повреждений и исходов, связанных с COVID-19, способствуя как адаптивному, так и врожденному иммунитету [193; 198]. Окислительный стресс, вызванный COVID-19, запускает глиальное нейровоспаление, приводящее к гибели нейронов в коре головного мозга [196]. Кроме того, антинейрональные антитела, нацеленные на астроциты, наблюдаются при миоклонусе, связанном с COVID-19, что указывает на аутоиммунное участие в неврологических симптомах [199]. Недавние исследования показали, что коронавирусная инфекция, проникая в центральную нервную систему и поражая астроциты, вызывает разнообразные метаболические нарушения [200; 201]. Среди них заметным последствием является снижение синтеза астроцитами глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [200]. Кроме того, после COVID-19 люди могут испытывать симптомы тревоги и когнитивной дисфункции [200; 201].

Математические и физические модели нейрон-глиального взаимодействия

На основе экспериментальных данных было предложено множество математических моделей, объясняющих функциональную роль астроцитов в динамике нейронов. Вычислительные модели нейрон-глиальных взаимодействий были разработаны для объяснения сложных функций астроцитов в нервных цепях и проверки противоречивых гипотез [202]. Одна из концепций, «одетый нейрон», иллюстрирует, как опосредованные астроцитами изменения нервной возбудимости влияют на функцию нейронов [203; 204]. Другие модели описывают астроциты как частотно-селективные «привратники» [205] и регуляторы пресинаптических функций [206]. Для изучения нейрон - глиальных взаимодействий была использована эффективная в вычислительном отношении модель, моделирующая взаимодействия между нейронами и глиальными клетками с использованием конкретных моделей астроцитов и нейронов (модель Ижикевича) [207]. Была предложена новая модель искусственных нейронно-глиальных сетей для моделирования взаимодействия астроцитов и нейронов в реальном

времени с использованием спайковых нейронных сетей и математических моделей взаимодействия астроцитов и нейронов. Производительность предложенной сети сравнивалась со стандартной спайковой нейронной сетью, и результаты моделирования показали, что предложенная модель вызывала больше спайков всякий раз, когда астроциты активировались во временном окне [208]. В другой моделе исследовалось, как астроциты регулируют уровни ГАМК в окружающей среде, влияя на тормозные токи пирамидных нейронов. Благодаря щелевому соединению между астроцитами синхронизируется уровень ГАМК, что приводит к более быстрому реагированию пирамидных нейронов на сенсорные стимулы. Это предполагает, что астроцитарное соединение ускоряет время реакции на сенсорную стимуляцию за счет координации снижения уровня ГАМК [209]. Глиотрансмиттеры, выделяемые астроцитами, эффективно модулируют пресинаптическую потенциацию и депрессию. Модель трехчастного синапса показывает участие астроцитов во многих процессах обработки информации в мозгу, включая синаптическую пластичность и обучение [210—213; 669]. Более того, модели раскрывают сложность функциональной глиотрансмиссии, подчеркивая ее зависимость от структурной и функциональной связи между астроцитами и синаптическими элементами [214—216]. В контексте сетевой динамики модели спайковых нейронных сетей, сопровождаемые астроцитами, демонстрируют улучшенную производительность кратковременной памяти, позволяя хранить и распознавать сильно перекрывающиеся информационные паттерны [30; 31; 217; 218]. Кроме того, экспериментальные свидетельства приводят к гипотезе о том, что астроциты влияют на синхронизацию вверх-вниз в нейронных сетях, что побуждает к исследованию моделей нейронных сетей, включающих астроциты. Эти модели показывают, что астроциты могут способствовать возникновению реалистичных режимов «вверх-вниз» [219]. Несмотря на то, что астроциты относительно недостаточно изучены по сравнению с нейронами, были разработаны сотни моделей для изучения различных аспектов функции астроцитов, особенно с упором на динамику кальция, синхронизацию, передачу информации и пластичность [220]. К настоящему времени известны и аппаратные реализации. К примеру, модель, реализованная с использованием VHDL-AMS, имитирует трехчастный синапс, состоящий из пресинаптических нейронов, синаптических терминалей, постсинаптических нейронов и астроцитарных клеток. VHDL-AMS предназначен для описания поведения и структурных компонентов аналоговых и смешанных сигнальных систем и интегральных схем. В этой модели астроциты действуют как модули-контроллеры нейронов, регулируя их пиковую активность. Результаты моделирования показывают, что, регулируя коэффициенты связи астроцитов, можно уменьшить частоту импульсов нейронов и модулировать активность нейронов [221]. Достижения в понимании механизмов астроцитов и их взаимодействия с нейронами стимулировали разработку нейроморфных систем. Эти системы делятся на две категории: аппаратные реализации нейрон-астроцитарных связей и нейроглиальные-алгоритмы для искусственного интеллекта и робототехники. Среди известных аппаратных реализаций — работы Сулеймани [222], Хагири [223; 224], Хаяти [225] и Лю [226], а исследования Назари и Фаэза [227] и Назари [228] использовали рекуррентные сети с нейрон-астроцитарным взаимодействием для задач классификации. Другой значительный вклад включает специализированные аппаратные реализации Иризарри-Валле и Паркера [229], реализации Танга [230] нейрон-астроцитарного взаимодействия в общем виде для нейроморфных вычислительных систем, в чипе Loihi [231], а также различные механизмы улучшения задач классификации Порто-Пазоса [232], Месехо [233] и Растоги [234]. Кроме того, Лю [235] и Поликретис [236] предложили нейрон-астроцитарные связи для роботизированного управления. Эти нейроморфные решения демонстрируют эффективную аппаратную реализацию и потенциал для инженерных приложений, что позволяет предположить, что дальнейшие достижения в понимании функций астроцитов могут вдохновить на создание новых инструментов и алгоритмов [32; 217].

Краткий обзор исследований функциональной роли взаимодействия нейронов и внеклеточного матрикса мозга. Четырехчастный синапс

Первоначально описанные Камилло Гольджи, сложные структуры внеклеточного матрикса мозга (ВКМ) играют решающую роль в миграции клеток, синаптогенезе и синаптической пластичности [237]. Во взрослом мозгу внеклеточный матрикс мозга участвует в стабилизации и модуляции синапсов и участвует в формировании такой структуры как четырехчастный синапс [34; 237]. Четырехчастные синапсы включают пресинаптическую терминаль, постсинаптическую терминаль, астроциты и внеклеточный матрикс мозга [34; 238] (Рис. 0.3). В свою очередь, внеклеточный матрикс мозга состоит преимуществен-

но из протеогликанов и небольших белков, образующих отдельные структуры вокруг нейронов и олигодендроцитов [34; 239]. Эти структуры включают перинейрональные сети, перисинаптические оболочки аксонов и базальные мембраны [34; 237; 240—244]. Ряд экспериментальных работ показывает, что молекулы внеклеточного матрикса мозга модулируют синаптическую передачу и возбудимость нейронов, играя решающую роль в гомеостатической регуляции активности нейронов на больших временных масштабах [34; 36]. Гомеостатическая пластичность, индуцированная внеклеточным матриксом мозга, предотвращает патологические изменения, поддерживая возбуждение нейронов в определенном диапазоне, главным образом, посредством таких механизмов, как синаптическое масштабирование и модуляция порога возбудимости нейронов [245—247].

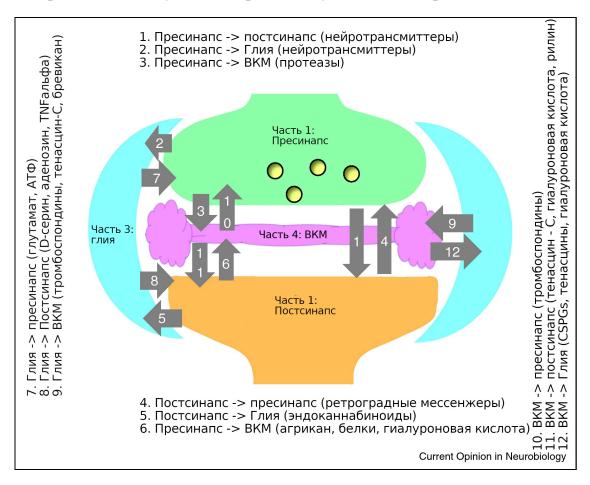


Рисунок 0.3 — Схема четырехчастного синапса с 12 потенциальными сигнальными путями [34].

Петли обратной связи, включающие регуляцию концентрации ВКМ, достигаемые посредством секреции и опосредованного протеазами расщепления, дополнительно способствуют этой регуляции. Экспериментальные данные, особенно на интернейронах, подчеркивают роль взаимодействий ВКМ-нейронов, опосредованных кальциевыми каналами L-типа, в модуляции возбудимости ней-

ронов [34]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что внеклеточный матрикс мозга может сохранять следы памяти об активности локальных нейронных сетей [34] и модулировать различные типы памяти [248], потенциально способствуя эпилептогенезу [249—251]. Пачечная активность, лежащая в основе обработки и хранения информации, а также в невропатологиях, таких как эпилепсия [252—256], зависит от активности ВКМ, о чем свидетельствуют эксперименты на культурах нейрональных клеток [257; 258]. ВКМ усиливает связи в зрелом мозгу, ускоряет развитие нейронных сетей и регулирует активность нейронов, что открывает потенциальные возможности применения в тестировании лекарств и терапевтических методах [257; 258]. Состоящие из хондроитинсульфат протеогликанов (CSPG), тенасцина-R (Tn-R) и гиалуроновой кислоты (HA), перинейрональные сети (PNN) регулируют развитие нейронов и реагируют на физиологические изменения и неврологические расстройства, подчеркивая их устойчивую пластичность в патофизиологической динамике мозга [244; 259—262]. В обширных исследованиях функций компонентов ВКМ использовались различные методы, в том числе нокаутные мыши, антитела, рекомбинантные белки и ферментативное расщепление гликанов. Недавно был предложен новый метод визуализации ВКМ, пан-ВКМ, позволяющий визуализировать данную структуру мозга в динамике при патологических состояниях [263].

Лектиканы, такие как аггрекан и версикан, имеют общие структурные особенности, такие как N-концевые домены G1 и C-концевые домены G3, связывающиеся с гиалуроновой кислотой (HA) и тенасцином-R (Tn-R) соответственно. Альтернативный сплайсинг разнообразит их структуры: варианты аггрекана проявляют различное сродство к лигандам [35; 264]. Версикан производит четыре варианта сплайсинга, причем V2 преобладает в мозгу взрослого человека [265; 266]. Бревикан образует две изоформы: одну растворимую и одну, закрепленную GPI [267]. У мышей с дефицитом аггрекана наблюдается перинатальная летальная карликовость [268], тогда как у мышей с дефицитом бревикана и нейрокана наблюдаются нарушения форм долгосрочной потенциации (LTP), что указывает на их роль в модуляции синаптической пластичности [269; 270]. Генетическая делеция агрекана *in vitro* приводит к потере окрашивания WFA, что указывает на его важность в PNN [35; 271].

Семейство тенасцинов, особенно Tn-R и Tn-C, играет решающую роль в нервной системе. Tn-R, преимущественно экспрессируемый миелинизирующими олигодендроцитами, способствует организации ВКМ и регуляции гомеостаза

глутамата. Исследования нокаутных мышей показывают его важность в ГАМКергических нейронах и структурах зрительного нерва. И наоборот, Tn-C, временно экспрессируемый во время развития, регулирует развитие клеток, спиногенез и синаптическую пластичность. Повышение его регуляции при патологических состояниях предполагает его участие в модуляции функций мозга, о чем свидетельствует нарушение синаптической пластичности у мышей с дефицитом Tn-C [35; 244; 264; 272—280].

На позднем эмбриогенезе и ранних постнатальных стадиях ювенильный ВКМ, богатый такими компонентами, как НА, версикан, нейрокан и аггрекан, способствует росту и синаптогенезу. Хотя нейроны в основном продуцируют варианты нейрокана и верзикана на ранних стадиях развития, экспрессия этих молекул снижается через две-три недели. Примечательно, что PNN-подобные структуры могут образовываться в культивируемых кортикальных нейронах без астроцитов, но секретируемые астроцитами молекулы ВКМ, вероятно, способствуют межклеточным взаимодействиям и взаимодействиям клетка-ВКМ, влияя на нервные функции. Например, Тп-С, обильно экспрессируемый астроцитами, влияет на пролиферацию фиброзных астроцитов и рост нейритов. Исследования на нокаутных мышах с дефицитом нескольких компонентов ВКМ подчеркивают важность как нейронального, так и астроглиального ВКМ в модуляции образования и стабильности синапсов. Однако компенсаторные механизмы могут маскировать всю степень вклада астроглиального ВКМ *in vivo*, что требует дальнейшего изучения [35; 281—287].

Состав перинейрональных сетей (PNN) варьируется в зависимости от области мозга и подтипа нейронов. Хотя аггрекан преобладает в большинстве PNN, другие лектиканы, такие как бревикан, демонстрируют более ограниченную экспрессию. Дифференциальное гликозилирование агрекана способствует этой гетерогенности [288]. Интернейроны PV, окруженные PNN на основе агрекана, демонстрируют более высокую плотность ГАМКергических синапсов [289]. Зависимое от активности образование PNN было продемонстрировано в нейронах гиппокампа. Выращивание в слабой среде ослабляет образование PNN и снижает экспрессию потенциальных рецепторов CSPG [290; 291]. И наоборот, выращивание в обогащенной среде увеличивает экспрессию PNN у молодых животных, но снижает ее у взрослых, возможно, с участием внеклеточных протеаз, таких как ADAMTS-8, ADAMTS-15 [292] и MMP9 [293; 294]. Созревание PNN коррелирует с закрытием критических периодов развития, а PNN вокруг интернейронов

PV ограничивают пластичность мозга. Ферментативное ослабление или генетическое удаление компонентов PNN может вновь открыть пластичность, как это видно в зрительной коре [295] и миндалевидном теле [35; 296].

PNN способствуют созреванию интернейронов, экспрессирующих PV, способствуя интернализации транскрипционного фактора Otx2 [297; 298]. Зрительный опыт инициирует формирование PNN и увеличивает соотношение 4-сульфатирования/6-сульфатирования CSPG, способствуя накоплению Otx2 в интернейронах PV и индуцируя их созревание. В зрительной коре взрослого человека существует петля положительной обратной связи между Otx2 и PNN, имеющая решающее значение для поддержания пластичности коры [297; 299]. Ферментативное удаление PNN уменьшает накопление Otx2, позволяя вновь открыть окно пластичности развития. Кроме того, удаление PNN уменьшает реобазу в быстроспайкующих интернейронах, усиливая их активацию [300]. PNN могут защищать интернейроны от амилоидной токсичности и окислительного стресса, потенциально способствуя нейропротекции при болезни Альцгеймера [301; 302]. Исследования показывают, что PNN защищают клетки PV от повреждений, вызванных окислительным стрессом, при этом зрелые PNN обеспечивают большую защиту по сравнению с незрелыми. Дефицит глутатиона задерживает созревание PNN и усугубляет уязвимость клеток PV к окислительному стрессу, что говорит о важности PNN для выживания нейронов [35; 303; 304].

В то время как WFA-положительные PNN преимущественно обнаруживаются вокруг PV-экспрессирующих ГАМКергических нейронов, возбуждающие нейроны в различных областях мозга окружены HA-содержащим BKM [35; 247; 305—307]. Дендритный HA или Tn-C поддерживает синаптическую пластичность гиппокампа путем модуляции постсинаптических Ca^{2+} -каналов L-типа. Обработанные гиалуронидазой срезы гиппокампа демонстрируют нарушение LTP, зависящее от активации Ca^{2+} -каналов L-типа, и этот дефицит не устраняется растормаживанием. Однако местное применение экзогенной ГК восстанавливает LTP гиппокампа, что указывает на прямую регуляцию Ca^{2+} -каналов L-типа с помощью HA. Исследования на мутантных мышах Tn-C выявили нарушение LTP гиппокампа из-за изменения передачи сигналов, опосредованной Ca^{2+} -каналом L-типа, независимо от ГАМКергической передачи [280]. Это говорит о том, что перисинаптический ВКМ, связанный с возбуждающими синапсами на возбуждающих нейронах, играет решающую роль в синаптической пластичности, в

отличие от модуляции перисоматической ГАМКергической передачи, наблюдаемой у мышей с дефицитом Tn-R [35; 308; 309].

Перисинаптический ВКМ, помимо модуляции Ca^{2+} -каналов L-типа, регулирует структурную пластичность посредством взаимодействия с интегринами, ключевыми белками клеточной адгезии. Активация интегрина облегчает передачу сигналов ВКМ цитоскелету, способствуя адгезии и миграции клеток. Фармакологические исследования показывают, что активация интегрина стимулирует удлинение дендритных шипов и образование филоподий посредством NMDA-рецептора/СаМКІІ-зависимой реорганизации актина [310]. Ослабление перисинаптического ВКМ с помощью ChABC показывает, что CSPG ингибируют подвижность шипов путем подавления \$1-интегрин-зависимого фосфорилирования FAK, независимо от PNN вокруг тормозных нейронов [311]. Перисинаптический ВКМ также контролирует латеральную диффузию синаптических белков, таких как АМРА-рецепторы [307]. ММР9, эндогенная протеаза, усиливает интегрин-зависимую передачу сигналов $\beta 1$ и поверхностный транспорт рецептора NMDA, не изменяя общую структуру ВКМ [312]. Повышенная активность ММР9 после отказа от вызывающих привыкание наркотиков коррелирует со структурными изменениями шипиков и измененной синаптической пластичностью, что способствует уязвимости к рецидивам [313; 314]. Таким образом, перисинаптический ВКМ, взаимодействующие с ним белки и протеазы, ремоделирующие ВКМ, совместно регулируют гомеостаз Ca^{2+} , образование синапсов, эффективность, пластичность и поведение [35; 315].

Реактивные астроциты, идентифицированные по повышенной экспрессии GFAP, образуют первичный клеточный барьер, изолирующий поврежденные участки мозга, способствуя образованию глиальных рубцов. Они накапливаются в стареющем мозгу, вокруг амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера и в местах травм. Эти астроциты создают химический барьер с помощью секретируемых нейротоксинов, цитокинов и ингибирующих молекул, таких как тенасцины, гиалуроновая кислота и CSPG. [316—318]. CSPG, включая нейрокан, фосфакан, бревикан и версикан, ингибируют рост аксонов и могут быть направлены терапевтически для улучшения регенерации после повреждений центральной нервной системы [319]. Манипулирование CSPG с помощью таких ферментов, как хондроитиназа ABC (ChABC), способствует росту аксонов и функциональному восстановлению после травмы спинного мозга [320; 321]. При нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Альцгеймера, CSPG, особенно бревикан,

накапливаются и нарушают синаптическую функцию. Кроме того, молекулы ВКМ, такие как Tn-C, НА и CD44, активируются при глиобластоме, влияя на морфологию астроцитов и ингибируя рост нейронов [322]. Протеазы, такие как матриксные металлопротеиназы (ММР) и ADAMTS, разрушают молекулы ВКМ, потенциально уменьшая CSPG-опосредованное ингибирование повторного роста аксонов. ADAMTS-4, высоко экспрессируемый в астроцитах, обещает улучшить регенерацию аксонов после травмы, но может оказывать различные эффекты на связь нейрон-глия путем модуляции продукции нейротрофических факторов [35; 323—327].

К настоящему времени существует одна математическая модель, описывающая гомеостатическую регуляцию активности нейронов с помощью ВКМ, используя кинетические функции активации, вдохновленные моделью Ходжкина-Хаксли [1; 36]. Пресинаптические спайки нейронов вызывают высвобождение нейротрансмиттера, что приводит к образованию постсинаптического тока и увеличению активности нейронов. Эта активность повышает концентрацию молекул ВКМ, увеличивая синаптический вес и еще больше повышая активность нейронов. Когда достигается порог, концентрация протеазы увеличивается, облегчая расщепление ВКМ и снижая активность нейронов для поддержания гомеостаза.

Краткий обзор исследований синаптической пластичности в тормозных синапсах

Функциональные возможности мозга, от контроля движений до абстрактного мышления, неразрывно связаны с синаптической регулировкой [328]. Раньше адаптивность в основном приписывалась возбуждающим синапсам, игнорируя потенциал тормозных связей. Недавние исследования выявили многочисленные молекулярные и клеточные механизмы, управляющие тормозными синапсами, имеющими решающее значение для сложных состояний мозга [329]. Зависимые от активности изменения, такие как долговременная потенциация (LTP) и долговременная депрессия (LTD), происходят в тормозных синапсах по всему мозгу [330]. Однако изучение этих изменений затруднено из-за разнообразия тормозных интернейронов и сигнальных путей [330]. Большое разнообразие тормозных интернейронов приводит к различным подтипам пластичности, влияя

на общую возбудимость нейронов [331]. Понимание тормозной пластичности набирает обороты, поскольку она существенно влияет на обучение и память посредством корректировки баланса возбуждения/торможения [332]. Передовые методы, включая молекулярные, генетические и электрофизиологические, позволяют точно исследовать подсистемы и отдельные типы синапсов [332]. Нарушение регуляции тормозной активности может привести к патологическим изменениям в мозгу и связано с рядом нервно-психических расстройств [333; 334].

Учитывая разнообразие классов торможения, тормозная пластичность демонстрирует гетерогенные молекулярные и функциональные характеристики. Тормозная пластичность может включать изменения пресинаптического высвобождения, активности постсинаптических ГАМКА-рецепторов (ГАМКАР) или смешанные формы [335]. Пресинаптические модификации требуют ретроградной передачи сигналов для постоянной модуляции высвобождения ГАМК, тогда как постсинаптические механизмы включают изменения в механизме рецепторов ГАМК [336; 337]. Гетеросинаптическая тормозная пластичность часто опирается на не-ГАМКергические стимулы из близлежащих синапсов, где сигналы, передаваемые в пресинаптические терминали, включают диффундирующие молекулы или прямое распространение глутамата к ГАМКергическим терминалям [338—340]. Высокочастотная стимуляция или тета-пачечная стимуляция возбуждающих аксональных окончаний обычно индуцирует гетеросинаптическую тормозную пластичность [341]. Эта форма пластичности широко исследовалась из-за ее важности в определении баланса возбуждения/торможения, особенно в зрительной коре во время развития [342; 343]. Сходные механизмы гетеросинаптической LTP были обнаружены в различных областях мозга, включая вентральную область покрышки, спинной мозг, неонатальный гиппокамп и базолатеральную миндалину [336; 344—346]. Потенциация гетеросинаптического ингибирования имеет сходство с классической LTP, включая специфичность синапсов, передачу сигналов кальция и зависимость от активации NMDAрецепторов [347]. Ретроградные мессенджеры, такие как оксид азота (II) (NO) и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), играют решающую роль в модуляции высвобождения нейротрансмиттеров, обеспечивая экспрессию LTP [348; 349]. Кроме того, прямая активация рецепторов NMDA на пресинаптических ГАМКергических терминалях или приток кальция через рецепторы NMDA может при определенных обстоятельствах запускать тормозную пластичность

[350]. Были исследованы различные механизмы тормозного LTP, такие как активация СКК рецепторов совместно с метаботропными глутаматными рецепторами, вызывающая длительное увеличение высвобождения ГАМК в дорсомедиальном гипоталамусе [351].

В случае тормозной долговременной потенциации (i-LTP) выявленные формы тормозной долговременной депрессии (i-LTD) могут выражаться пресинаптически либо посредством прямой активации NMDA-рецепторов в ГАМКергических терминалях, либо посредством ретроградной диффузии эндоканнабиноидов [352]. При эндоканнабиноидно-зависимом i-LTD, запускаемой стимуляцией афферентных волокон, глутамат из близлежащих возбуждающих синапсов активирует метаботропные рецепторы (mGluR), индуцируя LTD [353—356]. Интересно, что mGluR-зависимая ингибирующая LTD в миндалевидном теле не обязательно включает постсинаптический приток кальция [357]. И наоборот, i-LTD, опосредованный эндоканнабиноидами гиппокампа, вероятно, включает активность интернейронов, что приводит к увеличению количества кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы, что приводит к снижению высвобождения ГАМК [358]. Такие факторы, как дофаминовые рецепторы типа 2 (D2R), также могут модулировать ретроградную диффузию эндоканнабиноидов, подавляя высвобождение ГАМК в различных областях мозга [359; 360]. Подобно ингибированию пресинаптической LTP, депрессия высвобождения ГАМК может быть вызвана прямой активацией пресинаптических NMDA-рецепторов близлежащим высвобождением глутамата [361]. В мозжечке тормозные синапсы между клетками Гольджи и гранулярными клетками используют оба механизма, при этом тета-пачечный протокол двунаправленно модулирует высвобождение ГАМК [338].

Тормозная пластичность может быть вызвана механизмами, включающими прямую активность ГАМКергических афферентов. В первичной зрительной коре был описан гомосинаптический механизм, при котором активация пресинаптического нейрона в сочетании с активацией постсинаптического пирамидного нейрона вызывает тормозную пластичность [362; 363]. Эта пластичность может зависеть от изменений кальция, как видно по ГАМКергическим связям между быстроспайкующими и звездчатыми пирамидными нейронами во время зрительной депривации [362]. В других областях, таких как неокортекс, тормозная пластичность сильно коррелирует с притоком кальция, вызываемым парными потенциалами действия во время протоколов индукции [363]. Изменения тормозной

силы могут происходить исключительно за счет постсинаптических механизмов, подобных тем, которые наблюдаются в возбуждающих синапсах [364]. Постсинаптические ионотропные ГАМКА-рецепторы могут регулироваться посредством фосфорилирования различными киназами в ответ на специфические паттерны индукции, требующие притока кальция [365]. В неокортикальных пирамидных нейронах высокочастотная активация запускает LTP перисоматического торможения посредством входа кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы R-типа, что может быть обращено в депрессию во время гиперполяризации [366; 367]. Подобная постсинаптическая пластичность происходит в мозжечковых клетках Пуркинье и гиппокампальных сетях, включая изменения уровня экспрессии каркасных (скаффолд) белков для ГАМКА-рецепторов [337]. Доступность этих молекул в ГАМКергических синапсах, регулируемая фосфорилированием, изменяет динамику ГАМКА-рецепторов и синаптическую функциональность [368; 369]. Кроме того, двунаправленная модуляция тормозных ответов может происходить посредством регуляции транспорта рецепторов, экзоцитоза, циклического эндоцитоза и изменений внутриклеточных концентраций мембранопроницаемых ионов [370; 371].

Внесинаптические рецепторы играют решающую роль в обеспечении тонического торможения, влияя на проводимость и потенциал мембраны с течением времени с более медленными константами времени по сравнению с синаптическими рецепторами [372]. Тоническое торможение может подвергаться различным формам пластичности, часто вызываемым глутаматергической передачей сигналов. В гиппокампе активация каинатных рецепторов индуцирует LTP тонического торможения, тогда как блокирование или удаление NMDA-рецепторов может вызвать длительное потенцирование. Активация NMDA-рецепторов, наоборот, приводит к депрессии. [373—375]. Кроме того, тоническое торможение может регулироваться путем прямой активации СВ1 рецепторов, ретроградной диффузии NO или активации мускариновых рецепторов ацетилхолина [376—378]. И наоборот, медленное ингибирование, опосредованное метаботропными ГАМК-рецепторами, остается менее изученным с точки зрения пластических изменений, хотя сообщения о стойких изменениях активности ГАМК-рецепторов наблюдались в гиппокампе и латеральной части габенулы [379; 380]. Недавние исследования показывают, что каналы GIRK, подобно глутаматергическим синапсам, индуцируют ингибирующую LTP в гиппокампе, влияя на нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера [381; 382].

Правила обучения тормозной пластичности не были тщательно исследованы по сравнению с возбуждающими синапсами [383]. Однако пластичность, зависящая от времени спайка (STDP), коррелирующая время пре- и постсинаптической активации, была идентифицирована для некоторых ГАМКергических синапсов [384; 385]. В неокортексе пресинаптическое ингибирование активации интернейронов проксимальнее активации постсинаптических пирамидных клеток индуцирует LTD, тогда как отдаленная активация приводит к потенциации кальций-зависимым способом [363]. Ингибирующие варианты STDP были обнаружены в сетях гиппокампа и энторинальной коры крыс, влияющие на усиление синапсов при синаптической активаци «пре-перед-пост» [386—389]. В слуховой коре мыши модуляция тормозной проводимости посредством STDP подавляет сетевую активность в ответ на активацию диффузной цепи [390]. Аналогичным образом, в слуховой коре GABAB-R опосредованная STDP переключается с LTD на LTP во время развития, потенциально способствуя растормаживанию во время слухового критического периода [391]. В соматосенсорной коре сочетание длительных постсинаптических спайков с одиночными пресинаптическими спайками приводит к ГАМКергической депрессии, тогда как потенциация происходит, когда за спайком следуют пресинаптические спайки [358]. Этот механизм может способствовать выделению важных сенсорных паттернов. В нейронах гиппокампа пресинаптические спайки вызывают депрессию, в то время как сочетание преи постсинаптической активности изменяет локальный потенциал реверсирования хлоридов, ослабляя силу торможения и влияя на сетевую активность [392]. Другие факторы, такие как активация других нейронов и мембранный потенциал во время индукции, также играют значительную роль в формировании синаптических изменений [393].

Функциональная роль тормозной пластичности остается темой текущих исследований, к примеру ее роль в балансировании возбуждения и торможения в нейронных сетях для компенсации изменений пластичности глутаматергических синапсов [394], включающая снижение прямого торможения или повышение возбудимости тормозных интернейронов [395]. В различных областях мозга, таких как соматосенсорная кора, тормозные клетки привлекаются за счет активности пирамидных нейронов для регулирования возбудимости коры посредством рекуррентного торможения [396]. Тесная корреляция между быстрым торможением и возбуждением позволяет осуществлять тонкую настройку активности нейрональных сетей [397]. Изменения баланса возбуждения/торможения может влиять на

организацию рецептивных полей и сенсорное обучение [398; 399]. Примечательно, что двунаправленная пластичность тормозных цепей способствует контролю пространственных и временных паттернов активности возбуждающих нейронов [400; 401].

Синаптическая пластичность играет решающую роль в нейронных вычислениях, хотя исследования традиционно фокусируются на возбуждающих сетях [402]. Эффекты тормозной пластичности на сетевые вычисления определяются архитектурной организацией тормозных афферентов, особенно перисоматическим торможением, которое модулирует вычисления одиночных нейронов путем изменения соотношений входа-выхода [402]. Двунаправленная модуляция перисоматического торможения с помощью LTP и LTD может синхронизировать или разъединить активность нейронов, способствуя координации между нейронами со схожими функциями [403]. Однако влияние пластичности дендритного торможения на сетевые вычисления остается плохо изученным, несмотря на ее роль в синаптической интеграции и латеральном торможении во время сенсорных задач [404].

Для исследования влияния тормозной пластичности на вычисления нейронных сетей часто используются упрощенные модели сетей. Эти модели обычно состоят из нейронов по типу «сброса и накопления» со случайно соединенными возбуждающими и тормозными синапсами. Группа Вогельса показала, что реализация пластичности, зависящей от времен спайков (STDP) в тормозных синапсах, может стабилизировать частоту возбуждения путем регулирования торможения на основе возбуждающего воздействия [405; 406]. В сетях с кластеризованными возбуждающими нейронами тормозная пластичность предотвращает доминирование определенных групп нейронов, способствуя более сбалансированному поведению сети [407]. Более сложную динамику демонстрируют модели организованных цепей, такие как многоуровневые сети прямого распространения, но тормозная пластичность по-прежнему может использоваться для стабилизации сети. К примеру Хаас показал в энторинальной коре, что усиленные тормозные связи блокируют распространение возбуждающих волн, поддерживая стабильность сети [389]. Тормозная пластичность также может влиять на выбор пути в сетях прямого распространения [408]. Уилмс и Клопат продемонстрировали на модели спайковой нейронной сети первичной зрительной коры, что тормозная пластичность регулирует представление стимулов путем интеграции информации о стимулах вознаграждения, что имеет решающее значение для улучшения

представления стимулов [409]. В сетевых моделях с реципрокным торможением простые правила STDP для тормозных синапсов могут индуцировать ритмическую активность [410]. Более того, паттерны пространственной настройки, наблюдаемые в клетках места гиппокампа, могут быть результатом комбинации возбуждающей и тормозной пластичности, что приводит к локализованной активности, инвариантной к пространственным измерениям [411]. Синаптическая пластичность, включая тормозную синаптическую пластичность, является неотъемлемой частью обучения и памяти. В сетевых моделях, таких как сети Хопфилда, тормозная платичность стабилизирует динамику во время припоминания [412]. Маас предположил, что воспоминания представлены сетевыми путями, причем тормозная пластичность способствует стабилизации динамики цепей, аналогично активности моторной коры во время движений конечностей [413]. Гилра и Герстнер продемонстрировали, что тормозная пластичность может эффективно генерировать линейную, нелинейную или хаотическую динамику, облегчая координацию движений [414]. Кроме того, STDP в структурах, подобных мозжечку, обеспечивает адаптивное двигательное обучение [415]. Наконец, тормозящая обратная связь может играть роль в поддержании организации нейронов решетки, возможно, посредством тормозной пластичности [416].

Краткий обзор исследований в области имитации синапса и синаптической пластичности мемристивными устройствами

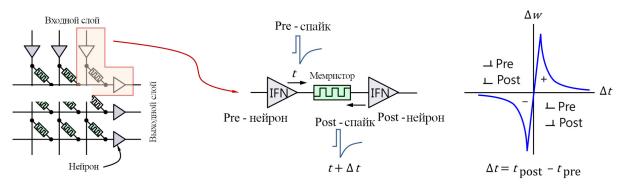
Достижения в области производительности компьютеров стимулировали интерес к искусственному интеллекту (ИИ) и машинному обучению, что способствовало росту услуг ИИ как важнейшей отрасли [417]. Алгоритмы искусственных нейронных сетей, имитирующие нейронные сети головного мозга, обеспечивают быстрые вычисления с использованием весовых матриц для параллельной обработки [418]. Хотя большинство микросхем искусственного интеллекта являются ускорителями, компании изучают различные подходы для улучшения услуг искусственного интеллекта, уделяя особое внимание таким факторам, как скорость, энергопотребление и стоимость [419; 420].

Мемристоры с их потенциалом многоуровневых состояний проводимости открывают перспективы для параллельной обработки [421; 422]. Однако кон-

куренция со стороны разработчиков программного обеспечения подчеркивает необходимость стратегического позиционирования мемристоров в цепочке создания стоимости оборудования [421; 422]. Чтобы оценить ценность мемристоров, необходимо рассмотреть их роль в таких алгоритмах, как LSTM, в RNN, а также изучить их эффективность в процессах тренировки и обучения [423—426]. Анализ тенденций развития устройств и сравнение мемристоров с другими кандидатами имеет решающее значение для определения их конкурентоспособности и улучшения свойств.

Мемристоры, получившие название «резисторы памяти», обладают мемристивными свойствами, связанными с управлением зарядом и потоком, с ключевой взаимосвязью между мемристивностью и и мемдуктивностью [427]. Ряд исследователей считают, что они представляют собой форму мемристивной системы, управляемой током (CCMRS) [428]. Тем не менее, мемристоры определяются как двухполюсные электронные устройства, подобные резисторам, но с динамически изменяющимся сопротивлением и включающие механизмы резистивного переключения [429]. Резистивное переключение включает в себя механизмы переключения порога и памяти, управляемые различными факторами, такими как ток или мощность [430; 431].

Проблемы синаптических весов мемристоров включают энергонезависимость, линейность и достижение многоуровневой функциональности, однако одновременное удовлетворение всех трех свойств остается невозможным. Многочисленные усилия, документированные в патентах и статьях, направлены на то, чтобы наделить мемристоры аналоговыми характеристиками памяти для использования в качестве нейронов, синапсов, архитектур и обучения нейроморфных систем. Например, на Рис. 0.4 КМОП нейрон по типу модели «накопления и сброса» генерирует спайки, а мемристоры образуют синаптический кроссбар, обучаемый с помощью правила STDP [432].



Сеть с мемристивными синапсами

КМОП нейрон-мемристор синапс

правило обучения STDP

Рисунок 0.4 — Кроссбар спайковой нейронной сети с мемристивными синапсами, соединяющими два спайковых нейрона, демонстрирующих пре- и постсинаптические спайки. Также изображена схема, иллюстрирующая биологическое правило парного обучения STDP [433].

Правило обучения STDP определяет синаптический вес на основе разницы во времени возникновения спайков на пре- и постсинаптических нейронах, что часто приводит к нелинейным значениям, способствующим обучению без учителя с использованием таких алгоритмов, как «победитель получает все» (WTA) [434]. Для решения этих проблем Чжэн и Мазумдер предложили аппаратно-ориентированные алгоритмы, демонстрирующие контролируемое обучение STDP в зависимости от веса [435; 436].

В глубоком обучении линейность синаптического веса имеет решающее значение, что требует линейного потенциирования и снижения проводимости мемристоров при обработке векторно-матричных умножений. Симметрия между потенциацией и депрессией также важна для обучения нейронных сетей. Хотя биполярное переключение обеспечивает многоуровневую функциональность, не сообщалось, что униполярное переключение одновременно обеспечивало многоуровневое переключение во время потенцирования и депрессии. Органические, магнитные и оксидные материалы, такие как ZnO, обещают обладать синаптическими свойствами, однако полная информация о многоуровневой функциональности, симметрии и соотношении включения-выключения остается неизвестной [437].

В некоторых случаях механизмы униполярного переключения могут перекрываться с биполярным переключением. Например, окислы NiO_x демонстрируют характеристики униполярного переключения, но наблюдения за биполярным и антибиполярным переключением показывают, что униполярное переключение является частью этих двойных кривых [438]. Различные

механизмы переключения, такие как мягкий пробой и образование нанонитей, способствуют резистивному переключению в материалах [438].

Материалы аналоговых переключателей, хотя и потенциально нестабильны, могут обеспечить линейное потенцирование с оптимизированными параметрами импульса, такими как частота, ширина и напряжение. Это позволяет проводить тренировку и обучение на чипе в периоды медленной потери памяти [439]. Однако поддержание высокой точности сети может потребовать точной модуляции проводимости устройства с линейностью в широком динамическом диапазоне. В некоторых синапсах синаптический вес может быть представлен совокупной проводимостью нескольких клеток, как продемонстрировали Ирманова и Джеймс, которые разработали 10 уровней синаптического веса путем объединения трех субмемристорных клеток [440; 441].

Шуман выделил пластичность, зависящую от времени спайков (STDP), как популярный механизм обучения на лету без учителя в нейроморфных системах [420]. Обучение без учителя на основе STDP, в первую очередь предназначенное для бинарных синапсов, широко исследовалось [442]. Кови представил аналоговый мемристор на основе HfO_2 , выполняющий STDP в небольшой спайковой нейроморфной сети для распознавания символов без учителя [442]. Однако многим спайковым нейронным сетям не хватает возможностей обучения на чипе, что приводит к необходимости обучения за пределами чипа [435].

Хотя недавно сообщалось о моделировании обучения без учителя и с учителем на чипе [443; 444], достижение обучения в реальном времени требует обновления синаптических весов случайным образом, независимо и непосредственно при получении данных [444]. Одновременный доступ к синаптическим весам для идеального произвольного доступа увеличивает сложность схемы, что требует дополнительных линий для каждой ячейки. Баланс между быстрой обработкой данных и сложностью схемы имеет решающее значение для эффективного обучения на чипе, что потенциально требует некоторой степени последовательной обработки для оптимизации размера чипа [444].

Педретти продемонстрировал обучение STDP без учителя с помощью мемристивных синапсов для задачи кластеризации данных и обнаружения аномалий [445]. Ли обучил нейронную сеть с помощью стохастического STDP, используя нейроны типа модели «сброса и накопления» (LIF) и синапсы на основе RRAM для извлечения визуальных образов [446]. В тоже время Нишитани исследовал обучении STDP с учителем с использованием сегнетоэлектрических

мемристоров, используя их поляризационные свойства для генерации EPSP и IPSP, тем самым расширяя динамический диапазон синаптического веса [447].

Мемристивные наноустройства предлагают компактную, многоуровневую и энергонезависимую память, но присущая им изменчивость создает проблемы [448—450]. Пиковые нейронные сети, вдохновленные изменчивостью мозга, обещают решить эти проблемы [451]. Однако текущие реализации на основе СМОЅ сталкиваются с ограничениями по количеству синапсов [452; 453]. Мемристивные наноустройства, такие как резистивные ОЗУ или мемристоры, могут обеспечивать компактные синапсы для продвинутых нейроморфных систем [448; 449]. Недавние исследования демонстрируют их способность воспроизводить правила обучения биологических синапсов, что имеет решающее значение для обучения, наблюдаемого в экспериментальных работах при исследовании мозга [422; 454—457]. Объединение мемристивных синапсов с КМОП-нейронами может привести к значительному прогрессу в области вычислений и эффективных когнитивных задач [458].

Мемристивные устройства обладают потенциалом для создания эффективных и масштабируемых вычислительных систем, имитирующих функциональные возможности нейронных сетей [459]. Адаптивная регулировка синаптического веса делает их ценными для нейроморфных вычислений и приложений [460; 461; 670; 462—464].

Развитие мемристивных устройств имеет также большое значение как для разработки инвазивных нейроинтерфейсов [465], так и медицинских целях для выявления и контроля эпилептиформной активности [466—468].

Глава 1. Изучение эффектов управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов

Результаты данной главы опубликованы в публикациях [669; 671; 672; 703—708].

Исследование синхронизации нейронной активности в мозгу является важнейшим направлением современной нейробиологии и нейродинамики. Физиологические когнитивные процессы требуют точной интеграции нейронной активности в определенных пространственно-временных масштабах [469; 470]. Наиболее интересной сложной динамикой нейронных сетей можно назвать пачечную активность. Из экспериментальных работ известно, что пачки, состоящие из коротких высокочастотных последовательностей спайков, с большей вероятностью проходят через синапс, чем одиночные спайки, что повышает вероятность постсинаптических спайков [471; 472]. Пачечная активность, являясь неотъемлемой частью функционирования нервной системы, влияет как на нормальную физиологию мозга (например, ритмогенез), так и на патологии, особенно на эпилепсию. С биологической точки зрения эпилептогенез включает в себя различные изменения, включая нейродегенерацию, пластичность аксонов и дендритов, изменения в рецепторах, ионных каналах, транспортерах, ферментах, связанных с нейротрансмиссией, и реорганизацию внеклеточного матрикса [473—475]. Хотя исследования эпилепсии традиционно фокусируются на внутренних свойствах нейронов и функции нейронных сетей, данные свидетельствуют о не нейронном вкладе, особенно со стороны окружающей нейроны активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами и внеклеточным матриксом мозга [476—480]. Недавние исследования даже указывают на то, что нарушение глиотрансмиссии в результате заражения клеток вирусом COVID-19 может приводить к нарушению физиологических процессов и функций мозга [200; 201]. Кроме того, пачечная активность вносит значительный вклад в развитие зрительной системы, сенсорную обработку, нейронную передачу и обучение [481—484]. Пачечная активность исследовалась с использованием клеточных культур нейронов с изменением условий культивирования, воздействия фармакологических факторов, а также детальным исследованием ее динамических свойств [58; 472; 485—490]. Большой интерес исследователей к этой теме связан не только с ее потенциалом кодирования информации, но и перспективой создания функциональных живых нейронных чипов [491]. Недавние теоретические исследования показывают, что кратковременная синаптическая пластичность может выступать одним из механизмов формирования пачечной активности [91; 98; 492; 493]. Кратковременная синаптическая пластичность, временно меняя синаптическую силу, модулирует вероятность высвобождения нейротрансмиттера посредством накопления Ca^{2+} , тем самым влияя на активацию постсинаптических нейронов, динамику сети и когнитивные процессы [165; 492; 494—497]. Другими механизмами могут выступать как межнейронные взаимодействия [498], так и глиальная регуляция [499].

В данной главе исследуется влияние активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами, на динамические режимы среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. В частности, рассмотрено влияние глиотрансмиттера на формирование пачечной активности нейронной сети. Пачечная активность в мозгу характеризуется короткими последовательностями высокочастотных импульсов, лежащими в основе как физиологических процессов (формирование ритмогенеза, улучшение синаптической передачи, кодирование информации [471], обработка сенсорной информации, обучение и память [484]), так и патологических (к примеру эпилепсия). Также проведено исследование влияния глиотрансмиттера на модуляцию ритмогенеза в популяционной модели нейронной активности.

1.1 Модель пачечной активности с учетом управления динамическими режимами синапсов глиотрансмиттерами на популяционном уровне

1.1.1 Описание модели

Впервые кратковременная синаптическая пластичность была описана в модели Цодыкса-Маркрама [10]. В ней учитывается популяционная активность возбуждающих нейронов с использованием трехмерной системы обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих изменение основных переменных модели E(t), x(t) и u(t) следующим образом [703]:

$$\begin{cases}
\tau \frac{dE}{dt} = -E + \alpha \ln \left[1 + \exp \left(\frac{JuxE + I_0}{\alpha} \right) \right], \\
\frac{dx}{dt} = \frac{1 - x}{\tau_D} - uxE, \\
\frac{du}{dt} = \frac{U - u}{\tau_F} + U(1 - u)E,
\end{cases} \tag{1.1}$$

В системе (1.1) переменная E(t), измеряемая в Γ ц и зависящая от параметра α , определяет нейронную активность для возбуждающей популяции нейронов. В модели не рассматриваются динамические режимы тормозной популяции нейронов, а ее влияние вводится параметром I_0 . Учет структурных J и синаптических факторов ux в нейронной активности популяции, E(t), вводится через положительную обратную связь JuxE. В модели учитывается конечность пресинаптического ресурса (нейротрансмиттер глутамат), x(t): доля доступного нейротрансмиттера равна x(t) в то время, как доля недоступного — (1-x(t)). В случае сетевой активности E(t)>0 нейротрансмиттер расходуется, что приводит к кратковременной синаптической депрессии. Параметры τ_D и τ_F определяют характерные времена синаптической депрессии и потенциации. Для описания вероятности высвобождения нейротрансмиттера вводится переменная u(t). В исходной модели параметр U является константой, определяющей базовый уровень u(t).

Активная внеклеточная среда, формируемая, в частности, глиотрансмиттером, в предлагаемой модели описывалась с помощью среднеполевого подхода, предложенного в работе [673]. Схема модели трехчастного синапса показана на Рис. 1.1. Эти взаимодействия математически описываются добавлением уравнения для y(t), описывающей изменение концентрации глиотрансмиттера, в систему (1.1) с характерным временем релаксации глиотрансмиттера, τ_y , равным 1 секунды. В представленной модели базовый уровень u(t), U, зависит от y(t). Полученная система представляет собой четырехмерную систему обыкновенных дифференциальных уравнений [671; 703]:

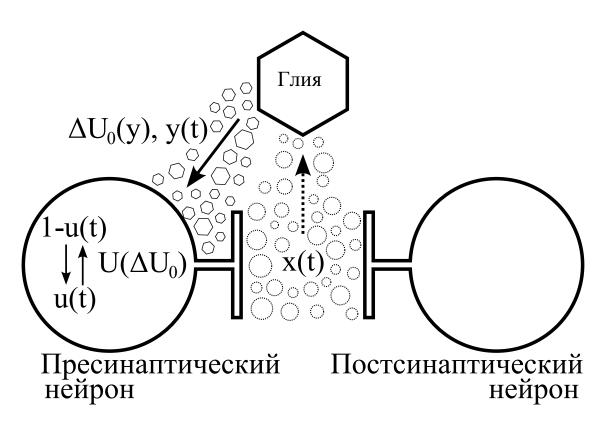


Рисунок 1.1 — Схема регуляции динамического режима синапса активной внеклеточной средой, образованной глиотрансмиттерами. Нейронная активность приводит к высвобождению нейротрансмиттера (глутамат) x(t), который, в свою очередь, через диффузию к глиальным клеткам запускает механизм кальцийзависимого высвобождения глиотрансмиттера y(t), влияющего на вероятность высвобождения нейротрансмиттера ($U(\Delta U_0(y))$).

$$\begin{cases}
 \frac{dE}{dt} = -E + \alpha \ln \left[1 + \exp \left(\frac{JuxE + I_0}{\alpha} \right) \right], \\
 \frac{dx}{dt} = \frac{1 - x}{\tau_D} - uxE, \\
 \frac{du}{dt} = \frac{U(y) - u}{\tau_F} + U(y)(1 - u)E, \\
 \frac{dy}{dt} = -\frac{y}{\tau_y} + \beta \sigma(x).
\end{cases}$$
(1.2)

В качестве активационной функции использовалась функция, $\sigma(x)$ сигмовидной формы, имеющей широкое распространение в биологических системах [671; 703]:

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{-20(x - x_{thr})}},\tag{1.3}$$

В представленной активационной функции x_{thr} определяет порог высвобождения глиотрансмиттера, влияющего на базовую вероятность высвобождения нейротрансмиттера. Экспериментальные исследования показывают, что в зависимости от типа пресинаптических рецепторов вероятность высвобождения в присутствии глиотрансмиттера может как увеличиваться (потенциация), так и уменьшаться (депрессия). В предложенной модели изменение вероятности высвобождения в присутствии глиотрансмиттера описывается следующим образом [671; 703]:

$$U(y) = U_0 + \frac{\Delta U_0}{1 + e^{-50(y - y_{thr})}},$$
(1.4)

где U_0 — вероятность высвобождения нейротрансмиттера (глутамата) при отсутствии влияния глиотрансмиттера, ΔU_0 — изменение вероятности высвобождения вследствие действия глиотрансмиттера на пресинаптическую терминаль, а y_{thr} — пороговое значение, определяющее изменение вероятности высвобождения вследствие воздействия глиотрансмиттера на пресинаптическую терминаль. Стоит отметить, что параметры модели Цодыкса-Маркрама и предлагаемой модели в данном исследовании соответствуют биофизическим переменным, которые можно измерить экспериментально.

В данной модели параметр I_0 был выбран в качестве управляющего. Остальные параметры были фиксированными и принимали следующие значения: $\tau = 0.013$, $\tau_D = 0.15$, $\alpha = 1.5$, $\tau_F = 1.$, J = 3.07. Параметры изменения концентрации нейро- и глиотрансмиттера выбраны в соответствии с моделью трехчастного синапса, предложенной в работе [673]: $U_0 = 0.23$, $\Delta U_0 = 0.305$, $\tau_y = 1.8$, $\beta = 0.4375$, $x_{thr} = 0.9$, $y_{thr} = 0.5$.

1.2 Результаты

В динамическом плане разработанная модель демонстрирует богатый набор режимов нейронной активности (Рис. 1.2) — от тривиальных (устойчивое равновесие и однообходный предельный цикл), соответствующих состоянию покоя и

тоническим осцилляциям, до многообходных периодических орбит и нерегулярных сложных движений, соответствующих регулярной и нерегулярной пачечной активности.

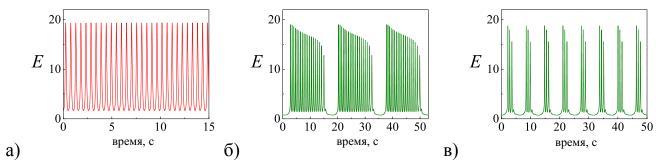


Рисунок 1.2 — Различные режимы нейрональной активности системы (1.2). (а) Регулярная осцилляторная активность при $I_0=-1.42$, которой соответствует однообходный устойчивый предельный цикл. (б) Пачечная активность при $I_0=-1.45$. (в) Пачечная активность при $I_0=-1.48$, которой соответствует многообходный устойчивый предельный цикл.

На Рис. 1.3 представлена растровая диаграмма, где синими точками отмечены максимумы регулярных осцилляций E от времени при различных значениях параметра I_0 . Из диаграммы видно, что осцилляторный режим наблюдается в промежутке значений параметра $I_0 \in [-1.447, -1.396]$ и пачечный режим с разным периодом в промежутке значений параметра $I_0 \in [-1.509, -1.447]$.

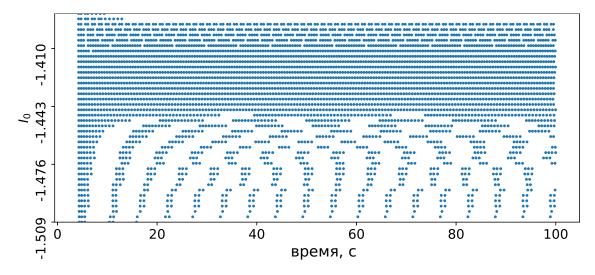


Рисунок 1.3 — Растровая диаграмма, где синими точками отмечены максимумы осцилляций E от времени при различных значениях параметра I_0 .

Смену режимов активности системы (1.2) определяют бифуркации ее состояний равновесия и предельных циклов. При уменьшении параметра I_0 размер пачки уменьшается (см. временные реализации на Рис. 1.2).

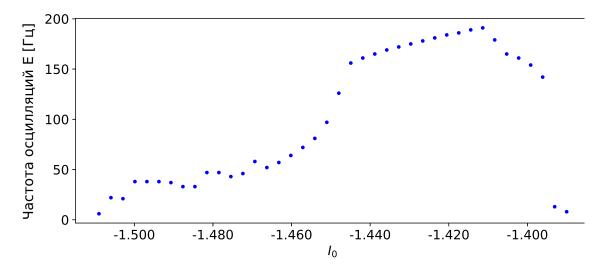


Рисунок 1.4 — Зависимость частоты осцилляций E от времени при различных значениях параметра I_0 .

Также была исследована зависимость частоты осцилляций при различных значениях параметра I_0 (Рис. 1.4). Можно заметить резкие изменения частоты осцилляций при определенных значениях параметра I_0 , соответствующих пачечному режиму на Рис. 1.3.

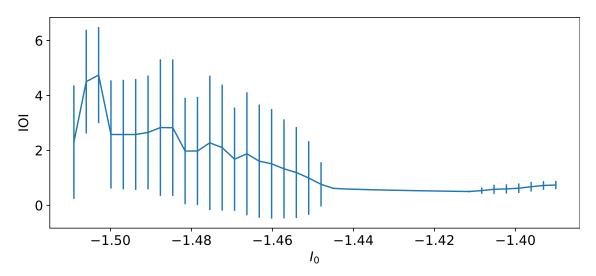


Рисунок 1.5 — Зависимость межосцилляторных интервалов (IOI) от параметра I_0 . Из Рис. 1.5 можно заметить, что межосцилляторные интервалы стационарны для осцилляторной активности модели (значения параметра $I_0 > -1.45$) и увеличиваются с ростом среднеквадратического отклонения для пачечной активности модели (значения параметр $I_0 < -1.45$).

Примечательно, что появление пачечной активности не зависит от сложности локальной динамики нейронов и глиальных клеток, а скорее от наличия петли обратной связи между пресинаптическими нейронами и глиальными клетками. Наблюдаемые эффекты нейроноподобной динамики и нейрон-глиального взаи-

модействия имеют общий характер, независимо от конкретных характеристик такого взаимодействия, архитектуры нейронной сети или динамики отдельных нейронов.

1.3 Модель регуляции глиотрансмиттером ритмогенеза на популяционном уровне

Модель регуляции глиотрансмиттером ритмогенеза на популяционном уровне представляет собой модель нейронной активности с двумя популяциями, состоящими из возбуждающей и тормозной популяции. Данная модель демонстрирует формирование гамма-колебаний за счет связи между возбуждающей и тормозной популяциями, рекуррентных связей возбуждающей популяции и внешних стимулов (I_E и I_I). Данную модель можно описать следующим образом [672; 705]:

$$\begin{cases} \tau_{s_E} \frac{ds_E}{dt} = -s_E + g(Y) \gamma_E r_E (1 - s_E) + s_0^E, \\ \tau_{s_I} \frac{ds_I}{dt} = -s_I + \gamma_I r_I (1 - s_I) + s_0^I, \\ \tau_{r_E} \frac{dr_E}{dt} = -r_E + f_E (I_E + \omega_{EE} s_E - \omega_{IE} s_I), \\ \tau_{r_I} \frac{dr_I}{dt} = -r_I + f_I (I_I + \omega_{EI} s_E - \omega_{II} s_I), \\ \frac{dY}{dt} = \frac{-Y}{\tau_Y} + \beta H_Y(s_E). \end{cases}$$
популяции есть переменная частоты нейронной активности $r_s(t)$

У каждой популяции есть переменная частоты нейронной активности $r_a(t)$ и синаптическая переменная $s_a(t)$, где a=E,I. Синаптическая активность зависит от частоты нейронной активности популяции, которая определяется γ_a и достигает значения 1, с постоянной времени затухания τ_{s_a} и внешним входом s_0^a . Постоянная времени синаптического нарастания равна τ_{s_a}/γ_a . Частота нейронной активности является функцией синаптических весов w_a и сигмоидальной нелинейности f.

Переменная Y(t) описывает изменение концентрации глиотрансмиттера со временем релаксации $\tau_Y = 1$ с и активационной функцией вида $H_Y(s_E)$ [672; 705]:

$$H_Y(s_E) = \frac{1}{1 + e^{-(s_E - s_{Ethr})/k_Y}}. (1.6)$$

Высвобожденный глиотрансмиттер диффундирует к рецепторам не пресинаптической терминали нейрона, активируя их и изменяя вероятность высвобождения нейротрансмиттера. Влияние глиотрансмиттера на вероятность высвобождения нейротрансмиттера в модели заложено через сигмоидальную функцию g(Y) следующего вида [672; 705]:

$$g(Y) = 1 + \frac{\gamma_Y}{1 + e^{-Y + Y_{thr}}},\tag{1.7}$$

где как и в уравнении 1.4 присутствует коэффициент влияния глиотрансмиттера γ_Y и порог срабатывания Y_{thr} .

Для исследования влияние глиотрансмиттера на гамма-колебания, возникающие в результате взаимодействия популяций возбуждающих и тормозных нейронов, были рассмотрены случаи с разным уровнем влияния глиотрансмиттера на высвобождение нейротрансмиттера γ_Y (Рис. 1.6).

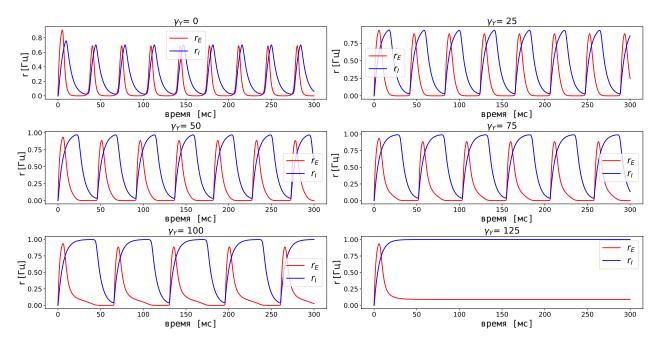


Рисунок 1.6 — Зависимость частоты нейронной активности (красная кривая - возбуждающая популяция нейронов, синяя кривая - тормозная популяция нейронов) от различных значений γ_Y .

При γ_Y синхронизация и гамма-колебания возникают в результате взаимодействия возбуждающей и тормозной популяций. По мере увеличения γ_Y влияние

глиотрансмиттера на активность нейронов усиливается, нарушая баланс возбуждения/торможения и вызывая уменьшение частоты и амплитуды колебаний, что в конечном итоге приводит к их исчезновению.

1.4 Выводы и результаты

В главе изучены эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттером, на временах порядка секунд в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. Предложенная модель расширила классическую модель Цодыкса-Маркрама, позволяя учесть важные особенности глиального механизма модуляции вероятности выброса нейротрансмиттера, приводящего к пачечной активности. Показано, что такие модели демонстрируют появление динамических режимов популяционной активности мозга, лежащих в основе физиологических когнитивных процессов (в частности, обучения и памяти). Предложена популяционная модель регуляции активной внеклеточной средой ритмогенеза. Показано, что увеличение влияния глиотрансмиттера на синаптическую передачу приводит к сдвигу процессов возбуждения/торможения с уменьшением частоты и амплитуды колебаний нейронной активности вплоть до остановки ритмогенеза. Эти результаты открывают новые перспективы в построении моделей патологических состояний мозга, а также механизмов управления динамическими режимами нейронных сетей на уровне синапса для разработки систем мозга на чипе или нейроморфных вычислительных систем.

В первой главе диссертационной работы получен следующий основной результат:

В рамках популяционной модели нейронной активности показано, что регуляция динамических режимов синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами, является одним из механизмов формирования пачечной нейронной активности, а также позволяет модулировать ритмогенез.

Глава 2. Исследование функциональной роли активной внеклеточной среды в управлении динамическими режимами синапсов на временах порядка минут в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов

Результаты данной главы опубликованы в публикациях [674; 675; 709—714]. В данной главе изучается функциональная роль активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, внеклеточным матриксом мозга, в формировании и управлении различных режимов в среднеполевых моделях популяционной активности нейронов. Недавние экспериментальные исследования показали, что молекулы внеклеточного матрикса мозга (ВКМ) могут модулировать эффективность синаптической передачи и возбудимость нейронов. Считается, что эти механизмы играют ключевую роль в долгосрочной гомеостатической регуляции активности нейронов [34; 36]. Гомеостатическая пластичность, вызванная ВКМ, помогает предотвращать патологическую гипо- и гипервозбудимость, которая может привести к дисфункции нейронов и их гибели. Например, наблюдаемое в экспериментах явление, известное как синаптическое масштабирование (возбуждающий эффект ВКМ), позволяет нейронам поддерживать частоту возбуждения в определенном диапазоне несмотря на изменения во входных сенсорных сигналах [245; 246]. Изменения концентрации рецепторов к ВКМ на постсинаптических терминалях, таких как интегрины, приводят к изменениям в экспрессии АМРА-рецепторов, что в конечном итоге влияет на эффективность синаптической передачи [34]. Другим регуляторным механизмом является модификация возбудимости нейронов через взаимодействие с гепарансульфатными протеогликанами и кальциевыми каналами L типа (L-VDCC) [247]. Регулирование концентрации ВКМ включает не только выделение ВКМ и его диффузию во внеклеточное пространство, но также активность протеаз, высвобождающихся как пресинаптически, так и постсинаптически, и разрушающих молекулы ВКМ. Экспериментальные исследования на интернейронах гиппокампа показали, что взаимодействие между ВКМ и нейронами, в частности вовлечение нейрональных калиевых Kv-каналов, эффективно модулирует порог генерации потенциала действия (тормозный эффект ВКМ), в тоже время как удаление ВКМ способствует возбуждению интернейронов. Другие экспериментальные результаты для пирамидальных нейронов указывают на то, что разрушение ВКМ приводит к

уменьшению генерации потенциалов действия из-за активации SK-каналов [500] (возбуждающий эффект BKM).

2.1 Модель регуляции нейронной активности внеклеточным матриксом мозга на популяционном уровне

Процессы синтеза и деградации ВКМ в нейронной сети описаны с помощью феноменологического подхода, развитого в работе [36]. Нейронная активность описывается популяционной моделью частоты нейронной активности Вильсона-Коуэна [6; 710]. В связи с тем, что характерные временные рамки нейронной активности значительно короче, чем временные рамки изменения концентрации молекул ВКМ, то средняя нейронная активность популяции нейронов была принята равной стационарному значению, которое является функцией концентрации молекул ВКМ $Q = Q_{\inf}(Z)$. Было предположено, что существует только одно стационарное значение средней нейронной активности без учета бистабильности, индуцированной взаимодействием возбуждающей и тормозной популяции нейронов в модели Вильсона-Коуэна [6]. В зависимости от полярности нейрон-ВКМ взаимодействия функция $Q_{\inf}(Z)$ может быть как монотонно возрастающей, так и убывающей. Активность ВКМ может быть описана изменением концентрации ВКМ Z, рецепторов ВКМ R и P, что математически можно описать следующей системой уравнений [36; 674]:

$$\begin{cases} \frac{dZ}{dt} = -(\alpha_Z + \gamma_P P)Z + \beta_Z H_Z(Q_{\inf}(Z)), \\ \frac{dP}{dt} = -\alpha_P P + \beta_P H_P(Q_{\inf}(Z)), \\ \frac{dR}{dt} = -\alpha_R R + \beta_R H_R(Q_{\inf}(Z)), \end{cases}$$
(2.1)

где все активационные функции для концентрации ВКМ, рецепторов ВКМ и протеаз, $H_{Z,P,R}$, имеют форму сигмоиды. На основе экспериментальных данных предположена линейная зависимость концентрации протеаз P и скорости деградации ВКМ $\alpha_Z^* = \alpha_Z + \gamma_P P$. Если нейрон-ВКМ взаимодействие включает

эффекты синаптического масштабирования [501], то стационарная частота возбуждения нейронов может также зависеть от концентрации постсинаптических рецепторов ВКМ. В таком случае, результирующая степень эффекта синаптического масштабирования пропорциональна произведению концентрации молекул ВКМ и концентрации рецепторов ВКМ ZR, поскольку предполагается, что образование молекул и рецепторов ВКМ является статистически некоррелированным процессом. В случае синаптического масштабирования в работе [36] было показано для модели нейрона типа Ходжкина-Хаксли, что результирующая стационарная частота нейронной активности Q_{\inf} может быть аппроксимирована линейной функцией от ZR. Стоит заметить, что характерный временный масштаб изменений концентрации рецепторов ВКМ на порядок больше, чем у молекул и протеаз ВКМ в исходной модели [36], что позволяет аппроксимировать переменную R ее установившимся значением $R_{\inf}(Q)$ и перейти от трехмерной [36] к двухмерной системе дифференциальных уравнений, позволяющей рассматривать базовые эффекты (тормозный и возбуждающий) данного типа взаимодействия и увеличивающей вычислительную эффективность модели [36; 674; 502]:

$$\begin{cases} \frac{dZ}{dt} = -(\alpha_Z + \gamma_P P)Z + \beta_Z H_Z(Q), \\ \frac{dP}{dt} = -\alpha_P P + \beta_P H_P(Q). \end{cases}$$
 (2.2)

Здесь переменные Z и P определяют изменение концентрации молекул ВКМ и протеаз, соответственно. Нейронная активность вводится через переменную Q, изменение которой определяется линейным уравнением вида $Q=Q_0+\alpha_Q Z$. Активационные функции определяются следующим образом: $H_a(Q)=a_0-\frac{a_0-a_1}{Q-\theta_a}$, где a=Z,P.

1+e k_a Рассмотрим случай, когда петля обратной связи нейрон-ВКМ взаимодействия включает модуляцию либо кальциевых каналов L-типа (тормозный эффект ВКМ), либо калиевых SK-каналов (возбуждающий эффект ВКМ). Можно предположить, что влияние концентрации ВКМ на частоту нейроной активности можно аппроксимировать линейной зависимостью $Q_{\inf} = Q_0 + \alpha_Q Z$.

Аналитическое исследование модели показывает, что концентрация ВКМ в этой системе (2.2) может быть бистабильной независимо от знака α_Q . Равновесные кривые на фазовой плоскости (Z, Q) показаны на Рис. 2.1.

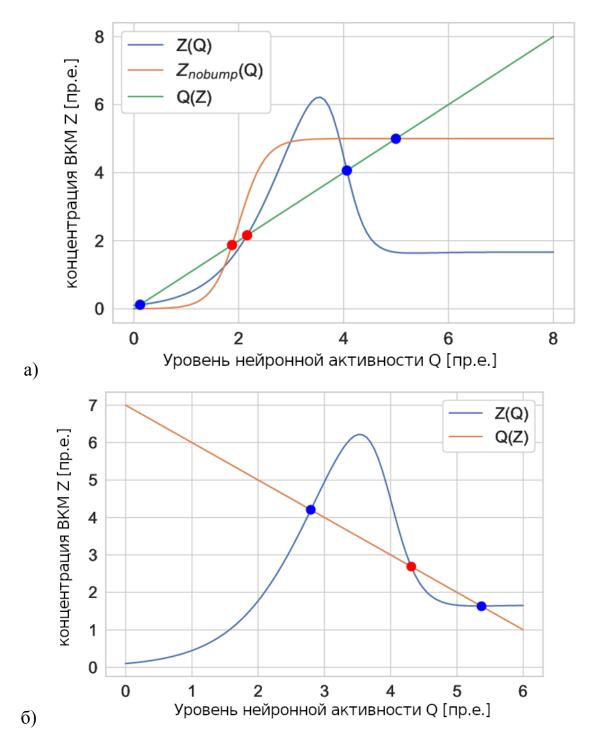


Рисунок 2.1 — Примеры равновесных кривых, соответствующих системе (2.2) на фазовой плоскости (Z,Q): (а) возбуждающее нейрон-ВКМ взаимодействие, (б) тормозное нейрон-ВКМ взаимодействие. Пересечение нуль-изоклин определяет равновесие системы: синие точки - устойчивое состояние, красные точки-неустойчивое состояние.

Видно, что существуют случаи бистабильности, соответствующие прямой $Q_{\inf} = Q_0 + \alpha_Q Z$, пересекающие кривую Z_{\inf} в трёх точках, двух устойчивых и одной неустойчивой. Отметим, что в зависимости от знака параметра α_Q , опреде-

ляющего, является ли влияние ВКМ на нейроны тормозным или возбуждающим, эффект бистабильности индуцируется разными механизмами. Когда взаимодействие нейрон-ВКМ является возбуждающим с положительным наклоном $Q_{\inf}(Z)$, бистабильная динамика может возникнуть даже без промежуточной выпуклости на кривой $Z_{\inf}(Q)$. Для бистабильных состояний достаточно монотонно возрастающей сигмовидной формы $Z_{\inf}(Q)$, указывающей на отсутствие влияния протеаз (например, $\alpha_P=0$). С другой стороны, если эффект нейрон-ВКМ взаимодействия тормозный (отрицательный знак α_Q), то бистабильные состояния существуют только при наличии выпуклости на кривой равновесия $Z_{\inf}(Q)$. Это выпуклость возникает потому, что по мере увеличения частоты активности нейронов Q синтез ВКМ ускоряется, но концентрация протеаз P также возрастает, что приводит к разрушению ВКМ. Таким образом, равновесное значение Z_{\inf} меньше на высоком уровне нейронной активности по сравнению с промежуточными значениями Q. Высота выпуклости зависит от силы деградации ВКМ протеазами (α_P).

С биофизической точки зрения это означает, что если преобладающая каскадная регуляция, определяющая взаимодействие ВКМ-нейрон, сдерживает возбудимость нейронов, то бистабильность ВКМ может быть реализована только в случае, если протеазы проявляют сильное воздействие на разрушение ВКМ. Если взаимодействие ВКМ-нейрон поддерживает возбудимость нейронов, то эффект бистабильности не зависит от силы взаимодействия протеаз с ВКМ и может быть реализован даже в отсутствие протеаз-зависимого разрушения ВКМ.

На Рис.2.2 показано переключение между осцилляторным и устойчивым стационарным состояниями ВКМ, вызванными активностью нейронов.

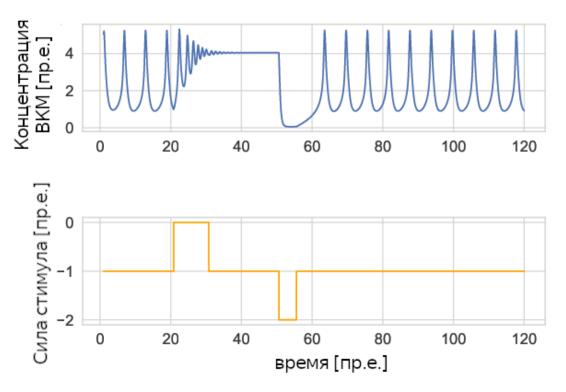


Рисунок 2.2 — Изменение концентрации ВКМ при условии, когда взаимодействие ВКМ-протеазы демонстрирует как стабильный предельный цикл (колебательный режим), так и стабильное устойчивое состояние, может приводить к динамическим переключениям между состояниями активности при введении внешнего стимула (например, изменение активности нейронов).

Природу этих колебаний ВКМ можно описать следующим образом: увеличение активности нейронов приводит к увеличению концентрации ВКМ и дальнейшему росту концентрации протеаз, которые приводят к расщеплению молекул ВКМ и уменьшению их концентрации, что сказывается на активности нейронов через их торможение. Снижение частоты популяционной активности нейронов приводит к уменьшению концентрации протеаз, так как снижается их уровень синтеза, а положительная петля обратной связи нейрон-ВКМ взаимодействия снова перезапускает этот процесс. Спонтанные изменения нейронной активности действуют как эффективный стимул для системы ВКМ-протеазы, что может вывести систему из локально устойчивого многообразия.

Значения физической шкалы времени наблюдаемых колебаний ВКМ в модели довольно гибкие, поскольку ключевым предположением является то, что изменение концентрации ВКМ, по крайней мере, значительно медленнее по сравнению с динамикой нейронов. Экспериментально наблюдаемые изменения концентрации ВКМ могут иметь временной масштаб от часов до дней [34].

2.2 Модель регуляции нейронной активности внеклеточным матриксом мозга и глиотрансмиттерами на популяционном уровне

Дальнейшим развитием модели формирования пачечной нейронной активности при управлении динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами, (система (1.2)) может служить добавление регуляции нейронной активности внеклеточным матриксом мозга (система (2.2)). В основе модели лежит модель Вилсона-Коуэна [6], описывающая детерминированное поведение популяции идентичных возбуждающих и тормозных нейронов, и модель Цодыкса-Маркрама [10] кратковременной синаптической пластичности. В рамках предлагаемого подхода и простоты исследования рассматривалась только возбуждающая популяция нейронов, изменение активности которой описывается переменной E(t) (в Γ ц). Она представляет собой среднюю нейронную активность. Для описания эффектов потенциации и депрессии вводятся переменные X(t) и u(t), которые описывают изменение концентрации нейротрансмиттера и вероятности его высвобождения. Для описания изменения концентрации глиотрансмиттера использовался среднеполевой подход, представленный в работе [673]. Для этого вводится уравнение для переменной Y(t), описывающее изменение концентрации глиотрансмиттера, высвобождаемого кальций-зависимым путем при спилловере нейротрансмиттера и активации рецепторов на мембране глиальных клеток. Изменение концентрации молекул внеклеточного матрикса (ВКМ) описывалась среднеполевым подходом, подробно описанным в разделе 2.1. Так как в предлагаемой модели активная внеклеточная среда представлена как ВКМ, так и глиотрансмиттером, то для описания изменения концентрации ВКМ использовалась редуцированная система уравнений для ВКМ, включающая только концентрацию ВКМ (ECM) и протеаз (Р). Полная система дифференциальных уравнений, описывающая популяционную динамику нейронов и активной внеклеточной среды может быть описана следующим образом [709]:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = -E + \alpha \ln(1 + e^{\frac{(J + \alpha_E ECM)uXE + I_0}{\alpha}}), \\ \frac{dX}{dt} = -\frac{1 - X}{\tau_D} - uXE, \\ \frac{du}{dt} = \frac{U(Y) - u}{\tau_F} + U(Y)(1 - u)E, \\ \frac{dY}{dt} = \frac{-Y}{\tau_Y} + \beta H_Y(X), \end{cases}$$
 (2.3)
$$\frac{dECM}{dt} = -(\alpha_{ECM} + \gamma_P P)ECM + \beta_{ECM}H_{ECM}(E), \\ \frac{dP}{dt} = -\alpha_P P + \beta_P H_P(E).$$
 Стеме (2.3) переменная $E(t)$, измеряемая в Ги и зависящая от па-

В системе (2.3) переменная E(t), измеряемая в Γ ц и зависящая от параметра а, определяет нейронную активность для возбуждающей популяции нейронов. В модели не рассматривается изменение активности тормозной популяции нейронов, а ее влияние вводится параметром I_0 . Учет структурных J и синаптических факторов ux в нейронной активности популяции, E(t), вводится через положительную обратную связь JuxE. В модели учитывается конечность пресинаптического ресурса (нейротрансмиттер глутамат), x(t): доля доступного нейротрансмиттера равна x(t) в то время, как доля недоступного — (1-x(t)). В случае сетевой активности E(t) > 0 нейротрансмиттер расходуется, что приводит к кратковременной синаптической депрессии. Параметры τ_D и τ_F определяют характерные времена синаптической депрессии и потенциации. Для описания вероятности высвобождения нейротрансмиттера вводится переменная u(t). В исходной модели параметр U является константой, определяющей базовый уровень u(t). ECM и P — концентрация молекул внеклеточного матрикса и протеаз соответственно. Здесь предполагается, что все функции активации $H_{ECM,P}$ имеют сигмовидную форму как в работе [36]. В модели также учтено влияние глиотрансмиттера через переменную Y(t), описывающую изменение концентрации глиотрансмиттера с характерным временем релаксации, τ_u , равным 1 секунде. В представленной модели базовый уровень $u(t),\,U,$ зависит от Y(t). В качестве активационной функции использовалась функция $H_Y(X)$ следующего вида [709]:

$$H_Y(X) = \frac{1}{1 + e^{-20(X - X_{thr})}},\tag{2.4}$$

где X_{thr} определяет высвобождение глиотрансмиттера при достижении X порогового уровня. В тоже время высвобождение глиотрансмиттера приводит к изменению исходной вероятности высвобождения нейротрансмиттера. Экспериментальные исследования показывают, что в зависимости от типа пресинаптических рецепторов вероятность высвобождения в присутствии глиотрансмиттера может как увеличиваться (потенциация), так и уменьшаться (депрессия). В нашей модели изменение вероятности высвобождения в присутствии глиотрансмиттера описывается следующим образом [709]:

$$U(Y) = U_0 + \frac{\Delta U_0}{1 + e^{-50(Y - Y_{thr})}},$$
(2.5)

где U_0 — вероятность высвобождения глутамата при отсутствии влияния глиотрансмиттера, второе слагаемое изменяет вероятность высвобождения за счет глиотрансмиттера, а Y_{thr} — пороговое значение активации. Параметры математической модели принимали следующие значения: $\tau=0.013,\, \tau_D=0.15,\, \alpha=1.5,\, \tau_F=1,\, J=3.07,\, U_0=0.3,\, \tau_Y=1.8,\, \beta=1.8,\, \alpha_{ECM}=0.001,\, \gamma_P=0.1,\, \alpha_P=0.01,\, \beta_P=0.01.$

В случае отсутствия каких-либо регуляций нейронной активности динамика ключевых переменных стремится к своим устойчивым значениям (Рис.2.3).

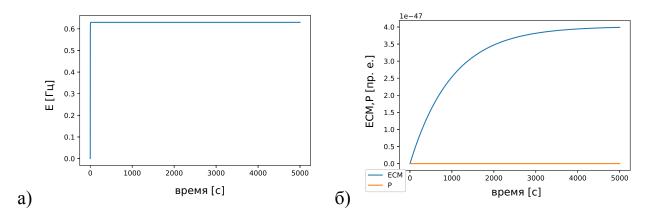


Рисунок 2.3 — Изменение (а) нейронной активности E(t), (б) концентрации молекул внеклеточного матрикса, ECM, и протеаз, P в отсутствие регуляций.

Пачечная нейронная активность появляется при регуляции синаптической передачи глиотрансмиттером (Рис. 2.4a). Постепенное увеличение частоты популяционной активности нейронов (E) приводит к увеличению концентрации высвобождаемого нейротрансмиттера (X) и, как следствие, увеличению концентрации глиотрансмиттера (Y). Параллельно с этими процессами повышается и

концентрация молекул ВКМ (ECM). Рост ВКМ приводит к определенному изменению возбудимости нейронов (контролируется параметром α_E). Повышенная нейронная активность может быть связана с воздействием глиотрансмиттера и молекул ВКМ на пресинаптические терминали, что приводит к потенциации синаптической передачи. Параллельно концентрация протеаз также увеличивается и ослабляет ВКМ (т.е. уменьшает переменную ECM). Такое последовательное взаимодействие положительных и отрицательных обратных связей приводит к модуляции пачечной активности (Рис. 2.4а) и появлению автоколебательного режима изменения концентрации ВКМ (Рис. 2.4г).

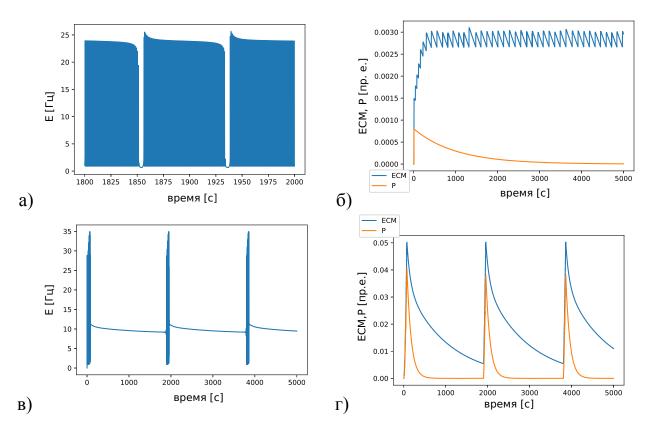


Рисунок 2.4 — Изменение основных переменных модели при нейронглиотрансмиттер-ВКМ взаимодействии: (а) и (б) пачечная активность, (в) и (г) автоколебательный режим.

2.3 Выводы и результаты

В главе изучена функциональная роль активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, внеклеточным матриксом мозга, в управлении

динамическими режимами синапсов на временах порядка минут в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. Показано, что для наблюдения базовых эффектов (возбуждения и торможения нейронной активности) нейрон-ВКМ взаимодействия достаточно лишь учитывать изменение концентрации ВКМ и протеаз в рамках двумерной модели. Независимо от типа регуляции (возбуждение или торможение нейронной активности) будет наблюдаться бистабильный динамический режим ВКМ с сосуществованием осцилляторного и устойчивого стационарного состояния. В случае расширения трехчастного синапса нейрон-ВКМ взаимодействием появляется дополнительный механизм модуляции пачечной активности популяционной активности нейронов.

Во второй главе диссертационной работы получен следующий основной результат:

Показано, что нейрон-ВКМ взаимодействие приводит к формированию бистабильного динамического режима нейронной активности с сосуществованием осцилляторного и устойчивого стационарного состояния в независимости от типа регуляции (возбуждение или торможение) и выступает одним из механизмов модуляции пачечной нейронной активности в случае четырехчастного синапса.

Глава 3. Исследование сетевых эффектов управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд при формировании функциональных состояний нейронной сети в норме и при патологии

Результаты данной главы опубликованы в публикациях [673; 676—678; 715—719; 692—695]. В данной главе исследуются сетевые эффекты влияния глиотрансмиттера на функциональные состояния мозга. Вопросы, связанные с механизмами генерации и преобразования биоэлектрических сигналов в мозгу, а также принципами обработки информации, являются ключевыми проблемами современной фундаментальной науки. С точки зрения биофизики основным механизмом передачи сигналов в мозгу является синаптическая передача между нейронами. Этот процесс обеспечивает направленную передачу биоэлектрических импульсов от пресинаптического к постсинаптическому нейрону через химические механизмы.

Множество биологических исследований показывает, что помимо внутрисинаптических процессов, влияние на передачу сигнала оказывают внеклеточные факторы, такие как активация глиальных клеток [103]. Участие в синаптической динамике глильаных клеток привело к формированию гипотезы о трехчастном синапсе, согласно которой нейротрансмиттер, выбрасываемый в процессе синаптической передачи, приводит к высвобождению глиотрансмиттера из глиальных клеток. Глиотрансмиттер, в свою очередь, влияет на вероятность выброса нейротрансмиттера пресинаптическим нейроном, создавая сигнальную петлю обратной связи [103].

Нейронные сети, обладающие несколькими устойчивыми состояниями активности, считаются базовой вычислительной единицей во многих нейровычислительных и биофизических задачах. Реверберирующие состояния кортикальной активности рассматриваются как основа важных когнитивных процессов, таких как формирование долговременной и кратковременной памяти, а также других когнитивных функций [503—505]. Бистабильность в нейродинамике, в частности, играет важную роль в селективной стационарной активности префронтальной коры, что может быть связано с рабочей памятью [506; 507].

3.1 Синаптическая мультистабильность и сетевая синхронизация, вызванные управлением динамическими режимами синапсом глиотрансмиттером

3.1.1 Описание модели

Описание биофизических механизмов процесса выброса нейротрансмиттера (глутамата) в предложенной модели можно сформулировать следующим образом. На пресинаптический нейрон воздействуют импульсы из нейронной сети, статистику которых можно охарактеризовать распределением Пуассона с фиксированной вероятностью p (в данной модели p=0.05 при временном шаге 1 мс), определяющей базовую частоту генерации импульсов в сети (50 Гц, что соответствует гамма-ритму). Количество выброшенного нейроном глутамата, обозначаемого G, описывается биномиальным распределением $B(N, p_{rel})$, где N — количество точек выброса (пресинаптических сайтов, в данной модели N=100), p_{rel} — вероятность выброса.

Для учета влияния кратковременной синаптической пластичности вероятность выброса глутамата снижается после каждого акта выброса на фиксированную величину Δp_{rel} . Затем вероятность выброса релаксирует с характерным временем $\tau_{rel}=30$ мс к своему состоянию покоя, что описывается уравнением [508]:

$$\frac{dp_{\rm rel}}{dt} = \frac{p_{\rm rel}^0 - p_{\rm rel}}{\tau_{\rm rel}}.$$
(3.1)

Диффузия части нейротрансмиттера во внеклеточное пространство происходит из-за эффекта спилловера к мембране глиальной клетки [509]. Так как процесс диффузии линеен, концентрация глутамата, достигающего глиальной клетки, описывается уравнением:

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} + \alpha G,\tag{3.2}$$

где X — концентрация нейротрансмтиттера (глутамата) с характерным временем релаксации $\tau_X=200~{\rm Mc}$, α — параметр, отражающий долю высвобожденного нейротрансмиттера при активации пресинаптического нейрона. Увеличение концентрации нейротрансмиттера в синаптическом пространстве приводит

к кальций-зависимому высвобождению из глиальной клетки глиотрансмиттера (глутамата). В контексте феноменологического описания концентрация глиотрансмиттера, обозначаемая Y, прямо зависит от концентрации нейротрансмиттера и описывается уравнением:

$$\frac{dY}{dt} = -\frac{Y}{\tau_Y} + \beta H_Y(X),\tag{3.3}$$

где $\tau_Y = 100$ мс – характерное время релаксации. Выброс глутамата влияет на базовую вероятность выброса нейротрансмиттера. Экспериментальные данные показывают, что в зависимости от типа пресинаптического нейрона вероятность выброса в присутствии глиотрансмиттера может как увеличиваться (потенциация), так и уменьшаться (депрессия). Изменение вероятности выброса в присутствии глиотрансмиттера следующим образом:

$$p_{\text{rel}}^0 = p_0 + \Delta p_0 H_p(Y),$$
 (3.4)

где p_0 — вероятность выброса нейротрансмиттера без влияния глиотрансмиттера, Δp_0 — изменение вероятности выброса из-за влияния глиотрансмиттера на динамику синапса, а $H_p(Y)$ — сигмоидальная функция. Сигмоидальные функции в нашей модели представлены в виде $H(x)=1/(1+\exp(-(x-x_{thr})))$, где x=X,Y, x_{thr} - пороговое значение активации.

3.1.2 Динамика трехчастного синапса

Рассмотрим динамику трехчастного синапса на среднеполевом уровне. Для исследования влияния глиотрансмиттера на синаптическую передачу в качестве контрольного параметра была выбрана сила глиального воздействия на вероятность выброса синаптических ресурсов, обозначаемая как Δp_0 . Исследование показало, что динамика такого синаптического контакта критически зависит от знака параметра Δp_0 . При положительном воздействии наблюдалось существование двух устойчивых стационарных состояний вероятности выброса глутамата, а также спонтанные переходы между этими состояниями (см. Рис. 3.1а).

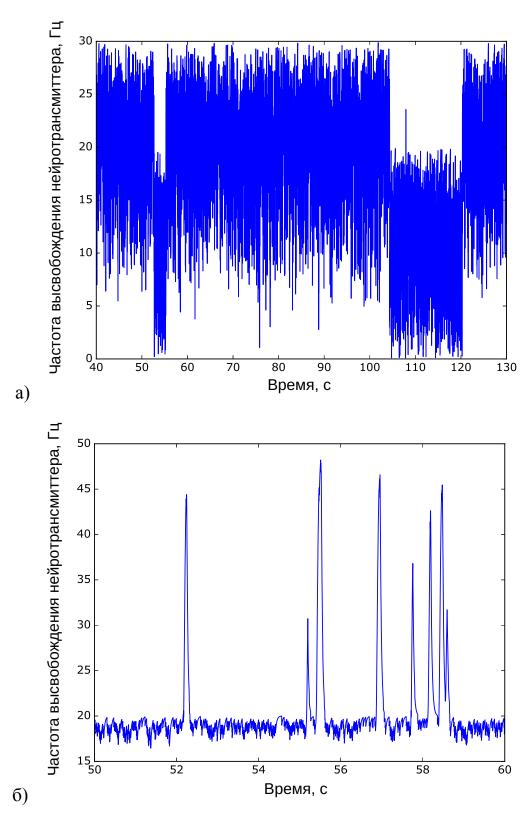


Рисунок 3.1 — (а) Спонтанные переходы вероятности выброса нейротрансмиттера между двумя устойчивыми состояниями в условиях глиальной потенциации ($\Delta p_0 = 0.01, \, p_0 = 0.02$); (б) Генерация всплексов вероятности выброса глутамата в модели глиальной депрессии при ($\Delta p_0 = -0.03, \, p_0 = 0.05$)

Анализ эффектов глиальной депрессии ($\Delta p_0 < 0$) выявил формирование всплесков вероятности выброса нейротрансмиттера различной амплитуды и длительности (см. Рис. 3.1б). При этом частота возникновения формируемых импульсов зависит от величины моментального уменьшения частоты выброса (Δp_{rel}) при кратковременной депрессии синапса. Иными словами, эффекты кратковременной нейронной и опосредованной глиотрансмиттером синаптической пластичности могут совместно контролировать ритмические паттерны активности в нейронной сети. Появление всплесков увеличения вероятности выброса синаптического глутамата в случае глиальной депрессии (см. Рис. 3.1б) может выполнять функциональную роль на сетевом уровне, предотвращая гипервозбуждение нейронов.

Механизмы возникающих динамических режимов в рассматриваемой стохастической модели можно объяснить в рамках среднеполевого приближения. В простейшем случае без кратковременной синаптической депрессии ($\Delta p_{rel}=0$) система описывается двумя дифференциальными уравнениями, характеризующими концентрации нейротрансмиттера X и глиотрансмиттера Y. Исследование динамики системы на фазовой плоскости показывает, что при глиальной потенциации (см. Рис. 3.2a) система имеет три стационарных состояния равновесия, из которых одно неустойчиво, а два устойчивы. В случае глиальной депрессии (см. Рис. 3.2б) существует единственное устойчивое состояние равновесия. Отклонение от этого состояния может вызывать резкое уменьшение концентрации глиотрансмиттера, что в свою очередь приводит к увеличению вероятности выброса нейротрансмиттера в синапсе на фиксированный временной интервал.

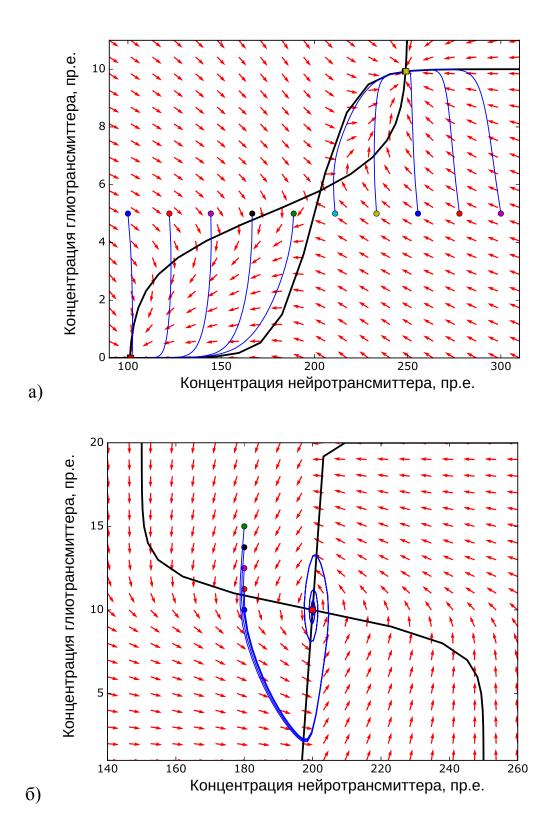


Рисунок 3.2 — Динамика среднеполевой модели управления динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттером, в случае (а) потенциации и (б) депрессии. Нулевые изоклины системы изображены черными кривыми, а наблюдаемые траектории - синим.

Для иллюстрации воздействия трехчастного синаптического контакта на динамику нейронной сети проведено моделирование активности нейронной сети при глиальной потенциации глутаматных синапсов. Модель нейронной сети включала 1000 нейронов Ижикевича [5], из которых 800 были возбуждающими, а 200 – тормозными, со случайными синаптическими весами. Динамика каждого синапса описывалась ранее представленной моделью трехчастного синаптического контакта. Было выявлено, что возникающая синаптическая бистабильность вызывает спонтанные переходы между различными паттернами активности в нейронной сети (см. Рис. 3.3). При этом увеличение концентрации глиотрансмиттера коррелировала с возникновением синхронизации в сети, что соответствует как экспериментальным гипотезам, так и результатам других теоретических исследований [510].

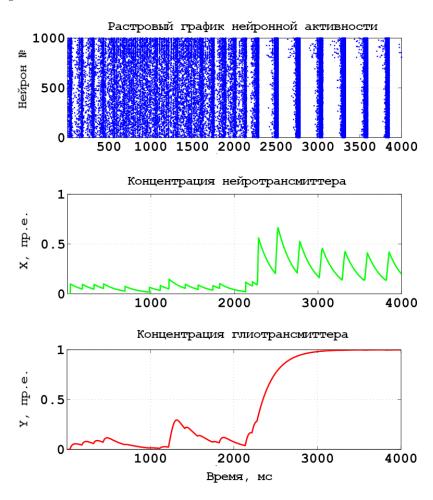


Рисунок 3.3 — Синаптическая бистабильность, вызванная глиальной регуляцией, приводит к спонтанным переходам между паттернами активности в нейронной сети. Показан растр импульсной активности в сети, зависимость концентрации нейро- и глиотрансмиттера от времени для отдельно взятого синапса в сети.

Таким образом, исследование показало, что управление динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой, формируемой глиотрансмиттерами, может значительно воздействовать на эффективность передачи сигналов между нейронами. Были объяснены два наблюдаемых эффекта в нейробиологических экспериментах, используя биофизическую модель. В случае образования трехчастного синаптического контакта с положительной обратной связью от глиотрансмиттера возникает явление синаптической бистабильности, при котором два стационарных уровня эффективности передачи сигналов между нейронами сосуществуют. Эта бистабильность на сетевом уровне может способствовать формированию устойчивых состояний в префронтальной коре головного мозга [506].

Наличие отрицательной обратной связи на синаптическом контакте приводит к всплескам вероятности проведения сигналов и инициирует появление спонтанных пачечных разрядов в нейронной сети. Частота и длительность этих пачек регулируются величиной кратковременных пластичных изменений в синаптическом контакте.

Важно отметить, что проявление бистабильных и импульсных режимов в модели не связано со сложностью локальной динамики нейронов. Эти режимы определяются наличием обратной связи между пресинаптическим контактом и глиотрансмиттером. Эффекты импульсной активности и синаптической памяти представляют собой общие черты, не требующие специфических характеристик в нейрон-глиальном взаимодействии, конкретной архитектуры нейронной сети или динамики отдельных нейронов. Также следует отметить, что увеличение концентрации глиотрансмиттера соотносится с переходом нейронной сети в режим квазисинхронной активности.

3.2 Потеря когерентности нейронной сети, вызванная нарушением высвобождения глиотрансмиттера

Коронавирус SARS-CoV-2 стал глобальным вызовом современного мира, стимулируя интенсивные исследования во многих смежных областях науки. Наряду с разработкой вакцин принципиально важной глобальной задачей является исследование влияния COVID-19 на различные системы человеческого организма. Недавние исследования показывают, что коронавирусная инфекция может

проникать в центральную нервную систему и поражать клетки головного мозга, вызывая метаболические нарушения и приводить, как следствие, к снижению синтеза глиотрансмиттера (глутамата) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [200; 201]. После COVID-19 пациенты могут испытывать такие симптомы, как тревогу и когнитивные нарушения [200; 201]. В этом подразделе диссертации рассматривается математическая модель, изучающая, как нарушение высвобождения глиотрансмиттера, в частности из-за инфекции глиальных клеток, влияет на синхронизацию нейронной сети и формирование ритма мозга [677]. Показано, что в зависимости от степени нарушения синтеза глиотрансмиттеров синхронизация нейронной сети может быть частично или полностью подавлена. Анализ экспериментальных данных пациентов, перенесших COVID-19, показал, что нарушения функций носит системный характер и могут сопровождать пациентов в постковидном состоянии [678].

3.2.1 Описание модели

Динамика отдельных нейронов описывается с помощью модели Ижикевича [5], известной своим балансом между вычислительной эффективностью и биофизическим реализмом. Несмотря на свою простоту, эта модель способна воспроизводить динамику различных нейронов простым изменением нескольких параметров системы. В общем виде данная модель может записана следующим образом (3.5):

$$\begin{cases}
C \frac{dV_i}{dt} = k(V_i - V_r)(V_i - V_t) - U_i + I_{ext_i} + I_{syn_i}, \\
\frac{dU_i}{dt} = a(b(V_i - V_r) - U_i).
\end{cases}$$
(3.5)

Если $V_i \geqslant V_{peak}$, то

$$\begin{cases} V_i = c, \\ U_i = U_i + d. \end{cases}$$
(3.6)

В уравнениях (3.5 и 3.5) i (i=1,...,N) обозначает индекс нейрона. Параметры a,b,c,d,k определяют динамику модели и позволяют симулировать различные

нейроны мозга. Параметр C определяет емкость мембраны. Переменная V_i представляет собой разность мембранных потенциалов, а U_i — это «переменная восстановления», описывающая динамику калиевых и натриевых каналов. В модели предполагается, что потенциал покоя находится в пределах от -70 до -60 мВ и определяется параметром b, который влияет на чувствительность переменной восстановления к подпороговым колебаниям мембранного потенциала. Параметр а задает характерный временной масштаб изменения восстанавливаемой переменной u. Значение V_{peak} определяет амплитуду спайка. Параметры c и d определяют значения V_i и U_i после генерации спайка. Так как в модели рассматривается ансамбль нейронов, то вводится внешний ток, I_{ext_i} , иллюстрирующий связь с остальными сетями мозга. Параметры модели нейрона брались таким образом, чтобы нейрон находился в возбудимом режиме. Возбудимый режим в общем виде характеризуется генерацией импульса в ответ на приложенный ток. Синаптические связи между нейронами рассматриваемого ансамбля описывались через синаптический ток I_{syn_i} , представляющий собой суммарные синаптические токи от всех нейронов, с которыми связан нейрон. Математически суммарный синаптический ток I_{sun} нейрона i, полученный от всех пресинаптических нейронов M, можно записать следующим уравнением [677]:

$$I_{syn_i} = \sum_{j=1}^{M} w_{i,j} y_{i,j}, \tag{3.7}$$

где $w_{i,j}$ обозначает веса глутаматергических и ГАМКергических синапсов между нейронами, принимающих положительные и отрицательные значения. В модели синаптический нейротрансмиттер описывался переменной $y_{i,j}$ и его вклад определял уровень синаптического тока I_{syn_i} между j-ным и i-м нейронами, участвующему в формировании синапса. В уравнении 3.7~M определяло количество ненулевых контактов. В тоже время общее количество синаптических связей было равно $N^2 \times p$, где N— количество нейронов, а p— вероятность связи между двумя случайными нейронами. В модели тип связи между нейронами был «все со всеми», а вероятность равнялась 10%. Каждый синаптический вес задавался случайным образом для всех связей в диапазоне от $20~{\rm дo}~60$. Если на пресинаптическом нейроне генерируется спайк, то на постсинаптическом происходит скачок синаптического тока, который в дальнейшем затухает по экспоненте. Таким образом, уравнение для расчета $y_{i,j}$ можно записать следующим образом [677]:

$$y_{i,j}(t) = \left\{ egin{array}{ll} y_{i,j}(t_i) exp(-t/ au_y) & ext{если}, & t_s < t < t_{s+1}, \ \\ y_{i,j}(t_s - 0) + 1 & ext{если}, & t = t_s. \end{array}
ight.$$
 (3.8)

Здесь t_s определяет время возникновения импульсов на пресинаптической терминали, а τ_y — характерное время релаксации синаптического нейротрансмиттера.

Каждый импульс в модели нейрона вызывает высвобождение нейротрансмиттера. В модели рассматривается влияние глиотрансмиттера только на синаптическую передачу в глутаматергических синапсах, широко изученных как экспериментально, так и теоретически. Предыдущие исследования показывают, что глиотрансмиттер участвует в регуляции синхронизации нейронов [144; 182]. В рамках модели ГАМКергические синапсы в нейронной сети определяют баланс возбуждения и торможения, предотвращая состояния гипервозбуждения.

Часть нейротрансмиттера диффундирует за пределы синапса. Внесинаптический нейротрансмиттер X_e глутаматергических синапсов можно описать в рамках среднеполевого подхода следующим образом [677]:

$$X_e(t) = \left\{ egin{aligned} X_e(t_s) exp(-t/ au_X), & ext{если} & t_s < t < t_{s+1}, \ X_e(t_s-0)+1, & ext{если} & t = t_s, \end{aligned}
ight.$$
 (3.9)

где e=1,2,3,... — индекс возбуждающих пресинаптических нейронов, $s=1,2,3,\ldots$ — индекс пресинаптических спайков, τ_X — время релаксации. После генерации импульса на пресинаптическом нейроне нейротрансмиттер высвобождается, а концентрация внесинаптического нейротрансмиттера увеличивается за счет диффузии. Уменьшение концентрации внесинаптического нейротрансмиттера определяется временем релаксации τ_X . Введенные характерные времена релаксации синаптического и внесинаптического нейротрансмиттера определяют их различие.

Внесинаптический нейротрансмиттер может связываться с метаботропными глутаматными рецепторами на мембране глиальных клеток, приводя к каскаду внутриклеточных молекулярных преобразований и в последствие к кальций-зависимому высвобождению глиотрансмиттера. В рамках модели рассматривается регуляция синаптической динамики активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами. Для описания изменения активной внеклеточной среды используется среднеполевой подход, позволяющий

в простой форме кинетических уравнений записать связь между концентрациями нейро-и глиотрансмиттерами, не углубляясь в каскад молекулярно-клеточных преобразований [676; 677]:

$$\frac{dY_e}{dt} = -\alpha_Y Y_e + \frac{\beta_Y}{1 + exp(-X_e + X_{thr})}$$
(3.10)

В уравнении 3.10 $e=1,2,3,\ldots$ обозначает индекс возбуждающего нейрона, а переменная Y_e — концентрация глиотрансмиттера в окрестности соответствующего возбуждающего синапса, α_Y — постоянная времени, определяющая скорость уменьшения количества глиотрансмиттера и β_Y — постоянная времени, определяющая скорость увеличения глиотрансмиттера. Второе слагаемое в уравнении (3.6) описывает высвобождение глиотрансмиттера, когда среднеполевая концентрация нейротрансмиттера превышает некоторый порог X_{thr} . Рисунок 3.4 иллюстрирует схему нейронной сети и нейрон-глиального взаимодействия для возбуждающих глутаматергических синапсов.

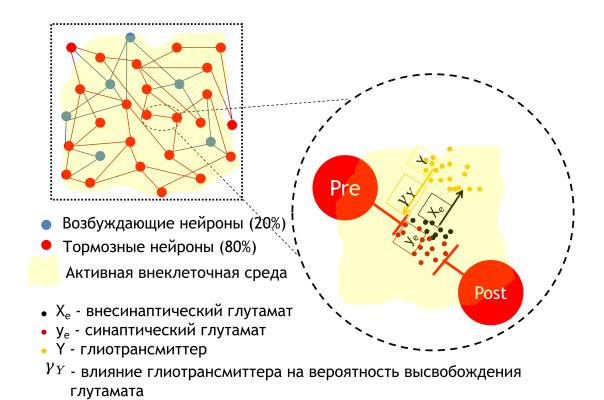


Рисунок 3.4 — Схематическое изображение нейронной сети и схематическое изображение глиальной модуляции синаптического тока.

На Рис. 3.5 показана последовательная блок-схема, иллюстрирующая нейрон-глиальное взаимодействие в контексте разрабатываемой модели.

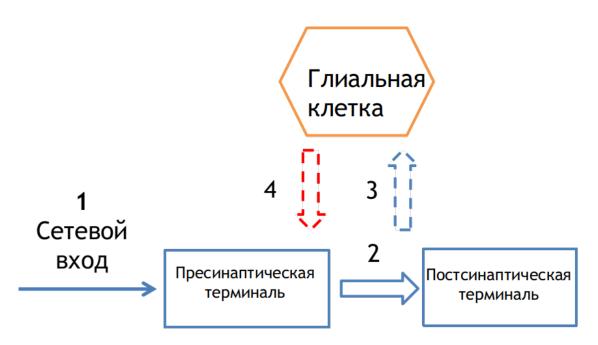


Рисунок 3.5 — Схема последовательности влияний и взаимодействий в трехчастном синапсе: (1) - вход от нейронной сети в пресинаптическую терминаль, (2) и (3) описывают высвобождение и диффузию нейротрансмиттера, которая приводят к высвобождению глиотрансмиттера (4) и влиянию глиотрансмиттера на вероятность высвобождения нейротрансмиттера.

Далее был учтен эффект заражения клеток мозга и нарушения высвобождения глиотрансмиттера. В ряде недавних экспериментальных работ было показано, что инфекция COVID-19 приводит к снижению синтеза глиотрансмиттера (глутамата) и ГАМК [200]. Это означает, что локально количество высвобождаемого глиотрансмиттера уменьшается с общим уровнем инфекции. В подходе среднего поля его можно смоделировать путем масштабирования скорости выброса следующим образом [677]:

$$\beta_Y = \beta_Y^0 (1 - \gamma_{virus}), \tag{3.11}$$

где β_Y^0 — скорость высвобождения глиотрансмиттера из неинфицированных клеток, а $0 < \gamma_{virus} < 1$ — коэффициент масштабирования. Феноменологически величину γ_{virus} можно трактовать как вероятность заражения локальной клетки. В «пространственной» трактовке γ_{virus} описывает долю инфицированных астроцитов от всего ансамбля. Следовательно, эта фракция может быть связана с уровнем вирусной нагрузки. В предельных случаях хорошо функционирующей клетки $\gamma_{virus}=1$ принимает значение единицы и доля высвобожденного глиотрансмиттера учитывается β_Y , а для тотально зараженных клеток $\gamma_{virus}=0$ принимает нулевое значение, что характеризуется отсутствием высвобождения глиотрансмиттера.

Стоит заметить, что снижение высвобождения глиотрансмиттера может быть характерно не только при инфицировании клеток вирусом COVID-19. Процесс высвобождения регулируется сложным молекулярным механизмом клетки, который невозможно полностью объяснить в рамках феноменологических моделей. Однако такая локальная дисфункция клеток, связанная с COVID-19, учтенная в модели среднего поля с помощью масштабирования выброса, приведет к глобальным изменениям динамического режима нейронных связей на уровне сети.

Из экспериментальных работ следует, что глиотрансмиттер может влиять на вероятность высвобождения нейротрансмиттера [131; 132; 511], что приводит к изменению синаптических токов. Математически это можно описать следующим образом [677]:

$$I_{syn_i} = \sum_{j=1}^{M} w_{i,j} y_{i,j} (1 + \gamma_Y \cdot Y_e).$$
 (3.12)

В уравнении 3.12 I_{syn_i} определяет сумму всех синаптических токов постсинаптического нейрона, зависяющую от синаптического веса $w_{i,j}$ глутаматергических синапсов и коэффициента влияния глиотрансмиттера на синаптическую передачу γ_Y .

Схема нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, сформированную глиотрансмиттером, представлена на Рис. 3.4. После генерации импульса на пресинаптическом нейроне нейротрансмиттер высвобождается из пресинаптического окончания. Его часть может диффундировать из синаптической щели, где связывается со специфическими рецепторами на мембране глиальных клеток [509]. Это приводит к кальций-зависимому высвобождению глиотрансмиттера. Освободившийся глиотрансмиттер, достигая пресинаптического терминаля, приводит к изменению вероятности высвобождения нейротрансмиттера, потенцируя синаптический ток. На Рис. 3.5 представлена схема последовательности влияний и взаимодействий в трехчастном синапсе: (1) вход от нейронной сети в пресинаптическую терминаль, (2) и (3) описывают высвобождение и диффузию нейротрансмиттера, которая приводят к высвобождению глиотрансмиттера (4) и влиянию глиотрансмиттера на вероятность высвобождения нейротрансмиттера. Это, в свою очередь, приводит к формированию пачечной активности.

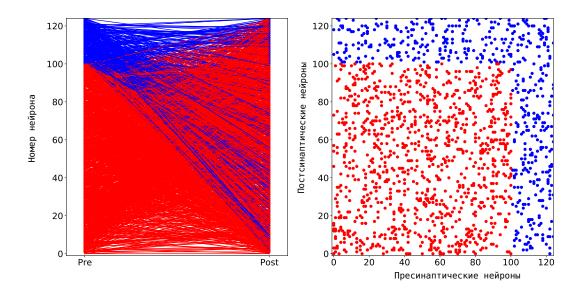


Рисунок 3.6 — Схема синаптических связей между нейронами. На рисунке слева показаны связи между пре- и постсинаптическими нейронами. Нейроны по вертикальной оси упорядочены: первыми идут возбуждающие N_{ex} , за ними следуют тормозные N_{inh} . Синаптические связи на рисунке показаны линиями слева («Pre») направо («Post»). Возбуждающие и тормозные связи обозначены красным и синим цветом. На рисунке справа показана матрица связности w_{ij} , где по осям абсцисс представлено количество пресинаптичесикх нейронов, а по осям ординат - количество постсинаптических нейронов.

Схема синаптических связей между нейронами в нейронной сети показана на Рис. 3.6. На рисунке слева показаны связи между пре- и постсинаптическими нейронами. Нейроны по вертикальной оси упорядочены: первыми идут возбуждающие N_{ex} , за ними следуют тормозные N_{inh} . Синаптические связи на рисунке показаны линиями слева («Pre») направо («Post»). Возбуждающие и тормозные связи обозначены красным и синим цветом. На рисунке справа показана матрица связности w_{ij} , где по осям абсцисс представлено количество пресинаптических нейронов, а по осям ординат - количество постсинаптических нейронов.

Нейронная сеть состоит из N=125 нейронов, формирующих порядка 1562 синаптических связей. Соотношение возбуждающих и тормозных нейронов было принято как 4 к 1, что соответствует экспериментальным данным: $N_{ex}=100$ и $N_{inh}=25$ соответственно. Помимо синаптического входа, каждый нейрон получает шумовой таламический вход (I_{ext}). Шумовой таламический вход задается случайным образом для всех нейронов в диапазоне от 0 до 50. Изменение концентрации основных нейроактивных веществ (нейро- и глиотрансмиттеров)

описывается среднеполевым подходом. Это позволяет не рассматривать глиальные клетки как отдельный слой влияющий на слоев нейронов, а ввести понятие активной внеклеточной среды, управляющей динамическими режимами синапсов между нейронами.

Для моделирования нейронной сети были использованы значения параметров, обычно применяемые при моделировании нейронов Ижикевича в спайковом режиме. Глиотрансмиттер был смоделирован феноменологически, а параметры настроены так, чтобы генерировать пачечную активность как нормальное состояние нейронной сети в отсутствии заражения глиальных клеток.

3.2.2 Результаты

Сначала было рассмотрено влияние глиальной модуляции на формирование квазисинхронной пачечной активности. Если глиальная обратная связь не активирована, например, $\gamma_Y=0$, нейронная сеть демонстрировала асинхронную нейронную активность в связи с наличием некоррелированной шумовой составляющей приложенного тока, I_{ext} , стимулирующего все нейроны. Когда обратная связь активирована, $\gamma_Y>0$, модель начинает проявлять пачечную активность, как показано на Рис. 3.7.

Как и в ранее известных теоретических исследованиях [210—212; 512], глиотрансмиттер начал координировать активность нейронов, вызывая определенный уровень когерентности в работе нейронной сети. С одной стороны, локальная концентрация глиотрансмиттера интегрировала активность нейронов в соседнем пространстве. С другой стороны, изменение концентрации глиотрансмиттера способствовало синхронной активации соседствующих нейронов в определенной области.

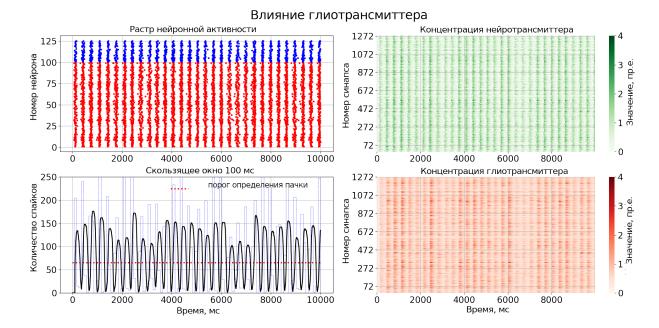


Рисунок 3.7 — Активность нейронной сети в нормальных условиях. Левый верхний рисунок: растровый график нейронной активности. Красные точки показывают спайки возбуждающих (глутаматергических) пирамидных нейронов, а синие — тормозных (ГАМКергических) интернейронов. Рисунки справа: Изменения внеклеточных концентраций синаптического глутамата, диффундирующего из синаптической щели (зеленый цвет), и глиотрансмиттера (красный цвет) для всех трехчастных синапсов. Левый нижний рисунок: количество пачек, определенных на скользящем временном окне длительностью 100 мс. При идентификации пачек использовался эмпирически подобранный порог, равный 65 спайкам в секунду (красная пунктирная линия). Параметры принимали следующие значения: для нейрона - a = 0.02, b = 0.5, c = -40, d = 100, k = 0.5, $C_m = 50$, $V_r = -60$, $V_{peak} = 35$, $V_0 = -60$, $U_0 = 50$; другие - $\tau_y = 4$, $\tau_X = 100$, $\alpha_Y = 80$, $\beta_Y = 1$, $X_{thr} = 5.6$, $\gamma_Y = 0.72$.

В результате нейроны начали генерировать квазисинхронные высокочастотные пачки (Рис. 3.7). Эти пачки были синхронизированы с пиками внеклеточной концентрации глиотрансмиттера. Следует отметить, что популяционная пачечная активность типична для живых сетей, образующихся в моделях культуры диссоциированных корковых (или гиппокампальных) нейронов *in vitro* [58; 513; 514]. В таких биологических моделях *нормальная* пачка указывает на нормальную активность. При различных патологических состояниях (гипоксически-ишемическое повреждение, альфа- или тета-кома или электроцеребральная инактивация [515]) пачечная активность не формируется, что указывает на снижение функциональной когерентности в работе нейронной сети.

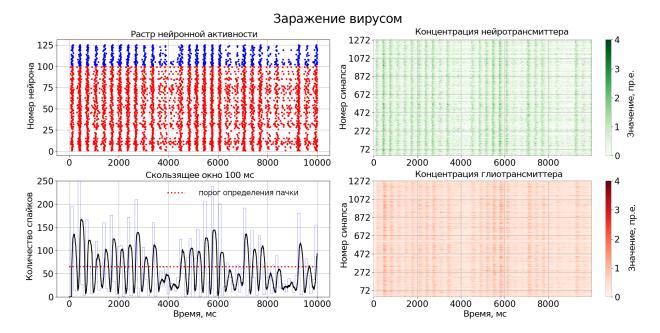


Рисунок 3.8 — Растровая диаграмма активности нейронов и зависимости концентрации нейро- и глиотрансмиттера при глиальной модуляции синаптической передачи в случае заражения клеток вирусом SARS-CoV-2 ($\gamma_{virus} = 0,1$).

Далее мы активировали патологическое действие вируса в модели, увеличивая $\gamma_{virus} > 0$. Рисунок 3.8 иллюстрирует, как в этом случае изменилась сетевая активность. На растровом графике видно, что нормальная пачечная активность нейронов прерывалась интервалами асинхронной некоррелированной нейронной активности. Можно заметить, что на интервалах асинхронной некоррелированной нейронной активности концентрация глиотрансмиттера падала при малых размерах пачек, до полного исчезновения при отсутствии пачек. После интервалов асинхронной некоррелированной нейронной активности ритмогенез нейронной сети восстанавливался. Несмотря на нарушение ритмогенеза нейронной сети на сетевом уровне в следствие инфекции вирусом SARS-CoV-2, каждый нейрон и синаптические связи в нейронной сети продолжают нормально функционировать. Можно заметить, что для низких значений γ_{virus} , связанных с «легкими» случаями заражения, интервалы некоррелированных срабатываний довольно короткие, что указывает на своего рода прерывистое поведение между длительными нормальными синхронными (например, «ламинарными») и довольно единичными патологическими асинхронными (например, «турбулентными») состояниями.

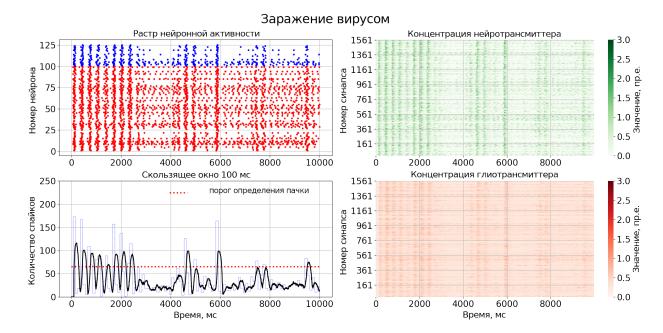


Рисунок 3.9 — Растровая диаграмма активности нейронов и зависимости концентрации нейро - и глиотрансмиттера при глиальной модуляции синаптической передачи в случае заражения астроцитов вирусом SARS-CoV-2 ($\gamma_{virus} = 0.2$).

Следующее предсказание модели касается постепенного характера влияния инфекции. Увеличение степени заражения клеток вирусом SARS-CoV-2 в организме приводит к более сильным патологическим изменениям. В рамках предложенной модели увеличение влияния вируса γ_{virus} приводит к увеличению интервалов «патологического» сбоя синхронизации нейронов (Рис. 3.9). Это хорошо иллюстрирует уменьшение количества нормальных пачек в одном и том же скользящем окне выборки. По концентрации нейро- и глиотрансмиттеров (Рис. 3.9 справа) можно заметить снижение функциональности не только всех глиальных клеток, но и нейронов. Некоторые из них подавляются из-за отсутствия достаточного количества глутамата для поддержания нормальной передачи возбуждения. Таким образом, чем выше концентрация SARS-CoV-2, тем больше глиальных клеток заражается и, следовательно, появляются более «явные» патологические нарушения синхронности на уровне срабатывания сети.



Рисунок 3.10 — Растровая диаграмма активности нейронов и зависимости концентрации нейро - и глиотрансмиттера при глиальной модуляции синаптической передачи в случае заражения клеток вирусом SARS-CoV-2 ($\gamma_{virus} = 0.8$).

Как и следовало ожидать теперь, дальнейшее увеличение γ_{virus} полностью затормозило синхронизацию. Это показано на Рис. 3.10. Соответственно, все глиальные клетки не смогли высвободить глутамат. Можно заметить, что в целом активация сети все еще сохраняется и поддерживается активациями возбуждающих нейронов с относительно сильными глутаматергическими синапсами.

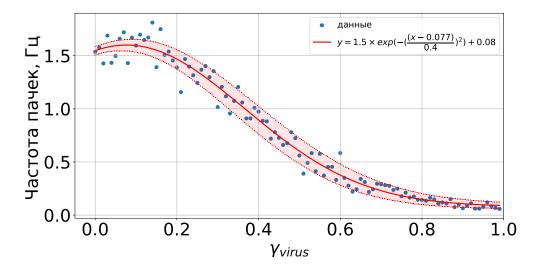


Рисунок 3.11 — Зависимость частоты пачек от γ_{virus} .

Для количественной оценки постепенного характера нарушения работы сети вследствие заражения вирусом SARS-CoV-2 была рассчитана величина, отражающая среднюю частоту пачек в зависимости от γ_{virus} (Рис. 3.11). График

представляет собой монотонно убывающую функцию, обращающуюся в нуль при $\gamma_{virus} \ o \ 1.$

Предложенная модель нейронной сети, погруженную в активную внеклеточную среду, демонстрирует квазисинхронную пачечную активность в нормальном состоянии. Согласно экспериментам, глиальные клетки, инфицированные SARS-CoV-2, снижают высвобождение глиотрансмиттеров, что регулируется обратной связью, зависящей от вирусной нагрузки. Модель предсказывает изменения в работе сети, демонстрируя нарушение согласованности во время вирусной инфекции. Патологические интервалы чередуются с самостоятельно восстанавливающейся нормальной динамикой, с прямой корреляцией между вирусной нагрузкой и продолжительностью патологической сигнализации.

3.3 Выводы и результаты

В главе изучены сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттером, на временах порядка секунд в формировании функциональных состояний нейронной сети в норме и при патологии. Показано, что управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой в нейронной сети позволяет эффективно регулировать нейронную активность и приводить к формированию пачечной активности, являющейся основой ритмогенеза в мозгу. В тоже время патологические изменения активной внеклеточной среды, вызванные к примеру вирусом SARS-CoV-2, приводят к нарушению синхронизации нейронов и последующему разрушению пачечной активности, что негативно влияет на ритмогенез и может быть причиной множественных когнитивных нарушений у пациентов при постковидном синдроме.

В третьей главе диссертационной работы получен следующий основной результат:

Показано, что возникающая синаптическая бистабильность приводит к спонтанным переходам между паттернами активности в нейронной сети. Наблюдаются нарушение синхронизации нейронов в мозгу и поддержание ритмогенеза при патологических изменениях активной внеклеточной среды, вызванные, в частности, инфекцией COVID-19. Найдена прямая корреляция между уровнем

вирусной нагрузки и продолжительностью патологических интервалов в пачечной активности.

Глава 4. Исследование сетевых эффектов управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка минут при формировании и поддержании ритмогенеза

Результаты данной главы опубликованы в публикациях [679—681; 720]. В данной главе исследуются сетевые эффекты влияния взаимодействия нейронов и внеклеточного матрикса мозга на формирование ритмогенеза в нейронной сети. Недавние исследования подчеркивают роль внеклеточного матрикса мозга в модуляции эффективности синаптической передачи и возбудимости нейронов, предполагая их ключевое участие в гомеостатической регуляции активности нейронов в течение длительных периодов времени (порядка минут, часов и дней) [34; 36]. Синаптическое масштабирование, один из механизмов гомеостатической пластичности, включающий внеклеточный матрикс головного мозга, поддерживает возбудимость нейронов, регулируя уровень экспрессии АМРА рецепторов посредством изменения концентрации рецепторов ВКМ (интегринов) [34; 245; 246]. Другой регуляторный механизм изменяет порог возбудимости нейронов посредством гепарансульфатных протеогликанов, влияющих на кальциевые каналы L-типа (L-VDCC) [247]. Кроме того, обратная связь, включающая регуляцию концентрации ВКМ, происходит посредством секреции ВКМ во внеклеточное пространство и активности различных протеаз (например, тканевого активатора плазминогена, плазмина, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, агреканаз 1 и 2, нейропсина и нейротрипсина), которые расщепляют ВКМ при высвобождении из пре- и постсинаптических терминалей. Экспериментальные исследования интернейронов подчеркивают роль нейрональных L-VDCCs в регуляции порога возбудимости в контексте взаимодействия ВКМ и нейронов, где удаление ВКМ, например, с помощью протеаз, приводит к возбуждению интернейронов.

Первая математическая модель, объясняющая гомеостатическую регуляцию активности нейронов с помощью ВКМ, используя кинетические функции активации в рамках формализма модели Ходжкина-Хаксли, была предложена группой Казанцева [1; 36]. Модель описывает, как потенциалы действия пресинаптических нейронов вызывают высвобождение нейротрансмиттера, что приводит к активации постсинаптических рецепторов и образованию постсинаптического тока. Каждый спайк на нейроне приводит к повышению средней активности нейронов, и следовательно, к увеличению концентрации внеклеточ-

ного матрикса мозга. Изменение концентрации внеклеточного матрикса мозга приводит к изменению синаптических весов, что еще больше увеличивает нейронную активность. Высокая нейронная активность приводит к увеличению продукции протеаз, способствуя расщеплению внеклеточного матрикса мозга и, в конечном итоге, снижению активности нейронов, тем самым осуществляя гомеостатическую регуляцию.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что внеклеточный матрикс мозга потенциально может хранить следы локальной активности нейронной сети [34], влияя на различные типы памяти и потенциально способствуя эпилептогенезу [248—251]. Пачечная активность нейронов, имеющая решающее значение как для обработки, так и для хранения информации, в том числе при невропатологиях, таких как эпилепсия [253—255; 516], зависит от активности внеклеточного матрикса мозга. Недавние эксперименты на культурах нейронов показали, что внеклеточный матрикс мозга участвует в усилении связей нейронов и ускорении развития нейронных сетей, регуляции спайковой нейронной активности [257; 258]. Такое нейрон-ВКМ взаимодействие оказывается важным для ускоренного формирования зрелой нейронной сети при тестировании лекарств [258].

4.1 Пачечная активность спайковой нейронной сети в присутствии внеклеточного матрикса мозга

4.1.1 Модель нейрона

Модель представляет собой нейронную сеть, активность которой регулируется внеклеточным матриксом мозга. Нейроны располагаются в двумерном пространстве. Для описания изменения мембранного потенциала нейрона была использована модель Ижикевича, которая широко используется в сетевом моделировании благодаря своей вычислительной эффективности и функциональности [517]:

$$\begin{cases} C_{m} \frac{dV_{i}}{dt} = 0.04V_{i}^{2} + 5V_{i} + 140 - U_{i} + I_{ext_{i}} + I_{syn_{i}}, \\ \\ \frac{dU_{i}}{dt} = a(bV_{i} - U_{i}), \\ \\ \text{Если } V_{i} \geqslant 30 \, \text{мB}, \quad \text{то} \\ \\ V_{i} = c, \\ \\ U_{i} = U_{i} + d, \end{cases}$$
 (4.1)

где параметры a,b,c,d определяют динамику мембранного потенциала V_i , U_i — вспомогательная переменная, описывающая процесс активации и дезактивации калиевых и натриевых мембранных каналов, соответственно, а I_{ext_i} — внешний ток, значения которого в начальный момент времени распределены случайным образом от 0 до I_{ext}^{max} . Когда мембранный потенциал V_i достигает $30\,\mathrm{mB}$, формируется потенциал действия (спайк) и значения переменных изменяются.

Модель нейрона находится в режиме возбудимости, когда в ответ на ток внешней стимуляции генерируются одиночные спайки. Для симуляции модели были использованы следующие значения параметров: $a=0.02, b=0.5, c=-40\,\mathrm{mB}, d=100, k=0.5, C_m=50, I_{ext}^{max}=40.$

 I_{syn_i} представляет собой сумму синаптических токов от всех M пресинаптических нейронов:

$$I_{syn_i} = \sum_{j=1}^{M} y_{i,j} w_{i,j}, \tag{4.2}$$

где I_{syn_i} — сумма всех синаптических токов постсинаптического нейрона, параметр $w_{i,j}$ обозначает веса глутаматергических и гамма-аминомасляных (ГАМКергических) синапсов между пре-(i) и постсинаптическими (j) нейронами, параметр M описывает количество пресинаптических нейронов, имеющих ненулевую связь с j-м нейроном. Для возбуждающих и тормозных синапсов значения весов положительные и отрицательные, соответственно. Переменная $y_{i,j}$ обозначает выходной сигнал (синаптический нейротрансмиттер) от i-го нейрона к j-му нейрону, участвующему в генерации I_{syn_i} .

Синаптические веса задавались случайным образом в диапазоне от 20 до 30. Генерация спайков на пресинаптическом нейроне приводит к резкому увеличению синаптического тока на постсинаптическом нейроне. После генерация спайка он

затухает по экспоненте. Он вызывает изменения концентрации синаптического нейротрансмиттера y_{ij} , эволюционирующего согласно следующему уравнению:

$$\frac{dy_{i,j}}{dt} = -\frac{y_{i,j}}{\tau_y} + b_y \theta(t - t_{sp_i}), \tag{4.3}$$

где t_{sp_i} определяет время последовательных пресинаптических спайков, параметр τ_y определяет константу времени релаксации, а параметр b_y описывает долю высвобождения нейротрансмиттера во время генерации спайка. Параметры в уравнении 4.3 были взяты следующие: $\tau_y=4\,\mathrm{mc},b_y=1$.

Так как активность внеклеточного матрикса мозга происходит на большем временном масштабе (порядка минут или часов [34]) по сравнению с генерацией спайков (порядка миллисекунд) в нейронах, то необходимо ввести переменную для описания средней нейронной активности как это было принято в более ранней работе [36]:

$$\frac{dQ_i}{dt} = -\alpha_Q Q_i + \frac{\beta_Q}{1 + exp(-V_i/k_Q)},\tag{4.4}$$

где α_Q — константа скорости, β_Q — коэффициент масштабирования, удовлетворяющий условию $0<\alpha_Q<\beta_Q$, а k_Q — наклон параметр, $k_Q<1$. Параметры в уравнении 4.4 были взяты следующие: $\alpha_Q=0{,}001$ мс, $\beta_Q=0{,}01$ мс и $k_Q=0{,}01$.

4.1.2 Модель внеклеточного матрикса мозга

Для описания изменения концентрации внеклеточного матрикса мозга был использован подход, предложенный в более ранних работах [36; 674; 675]. В модели изменение концентрации внеклеточного матрикса мозга моделируется с использованием концепции зависящих от активности функций активации, которые обычно используются для феноменологического описания возбудимости нейронов, например, активационные функции для потенциалзависимых каналов в формализме Ходжкина-Хаксли [1]. Изменение концентрации внеклеточного матрикса мозга можно охарактеризовать тремя переменными, описывающими концентрацию молекул внеклеточного матрикса, ECM, протеаз, P, и рецепторов (интегринов), R. Таким образом, модель изменения концентрации внеклеточного

матрикса мозга может быть описана следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dECM_i}{dt} = -(\alpha_{ECM} + \gamma_P P)ECM_i + \beta_{ECM}H_{ECM}(Q_i), \\ \frac{dP_i}{dt} = -\alpha_P P_i + \beta_P H_P(Q_i), \\ \frac{dR_i}{dt} = -\alpha_R R_i + \beta_R H_R(Q_i), \end{cases}$$

$$(4.5)$$

где параметры $\alpha_{ECM,P,R}$ определяют скорость спонтанной деградации внеклеточного матрикса мозга, протеаз и рецепторов; параметры $\beta_{ECM,P,R}$ описывают скорость образования внеклеточного матрикса мозга, протеаз и рецепторов в зависимости от активности нейронов; $H_{ECM,P,R}$ сигмовидные функции активации [1] для концентраций внеклеточного матрикса мозга, протеаз и рецепторов можно записать в следующем виде:

$$H_x = x_0 - \frac{x_0 - x_1}{1 + exp(-(Q_i - \theta_x)/k_x)}, x = ECM, P, R$$
(4.6)

Значения параметров в уравнениях 4.5 и 4.6 определялись следующим образом: $\alpha_{ECM}=0.001\,\mathrm{mc},$ $\beta_{ECM}=0.01\,\mathrm{mc},$ $\gamma_P=0.1\,\mathrm{mc},$ $\alpha_P=0.01\,\mathrm{mc},$ $\beta_P=0.01\,\mathrm{mc},$ $\epsilon_{ECM}=0.01\,\mathrm{mc},$ $\epsilon_{ECM}=0.15,$ $\epsilon_{ECM}=0.16,$ $\epsilon_{ECM}=0.17,$ $\epsilon_{ECM}=0.16,$ $\epsilon_{ECM}=0.17,$ $\epsilon_{ECM}=0.05,$ $\epsilon_{ECM}=0.17,$ $\epsilon_{ECM}=$

С целью уменьшения размерности системы и повышения вычислительной эффективности при крупномасштабном моделировании была предложена редуцированная форма модели. Ключевыми переменными, описывающими активность ВКМ, являются концентрации молекул ВКМ, ECM, и протеаз, P. С учетом данных преобразований модель динамики ВКМ примет следующий вид [679; 681]:

$$\begin{cases} \frac{dECM_i}{dt} = -(\alpha_{ECM} + \gamma_P P)ECM_i + \beta_{ECM} H_{ECM}(Q_i), \\ \frac{dP_i}{dt} = -\alpha_P P_i + \beta_P H_P(Q_i) \end{cases}$$
(4.7)

Описание переменных, параметров и функций активации редуцированной модели полностью соответствуют полной модели.

Из экспериментальных данных известно, что внеклеточный матрикс мозга может влиять на синаптическую передачу посредством синаптического масштабирования [501]. Эффект синаптического масштабирования связан с изменением токов ВПСТ. В предложенной ранее работе [36] рассматривалось влияние внеклеточного матрикса мозга посредством синаптического масштабирования на одиночный нейрон путем изменения амплитуды постсинаптических токов. В предлагаемой модели рассматривается нейронная сеть и связанное с ней влияние внеклеточного матрикса мозга посредством синаптического масштабирования на синаптические веса глутаматергических синапсов. Это можно учесть в модели глутаматергических синапсов следующим образом:

$$I_{syn_i} = \sum_{i=1}^{M} y_{i,j} w_{i,j} (1 + \gamma_{ECMR} ECM_i R_i), \tag{4.8}$$

где I_{syn_i} — сумма всех синаптических токов постсинаптического нейрона, $w_{i,j}$ — вес глутаматергических синапсов между нейронами, γ_{ECMR} — коэффициент влияния внеклеточного матрикса мозга совместно с рецепторами на веса синаптической связи.

Для редуцированной модели данное влияние перепишется в следующем виде:

$$I_{syn_i} = \sum_{i=1}^{M} y_{i,j} w_{i,j} (1 + \gamma_{ECM} ECM_i), \tag{4.9}$$

где γ_{ECM} — коэффициент влияния ВКМ на синаптическую связь.

В предлагаемой модели рассматривается воздействие только на возбуждающие нейроны, тогда как тормозные нейроны рассматриваются в рамках классической концепции «двухчастного синапса» с пре- и постсинаптическими нейронами.

Спайковая нейронная сеть состоит из 300 нейронов с соотношением возбуждающих и тормозных нейронов как 4:1. Нейроны соединены по принципу «все со всеми». Вероятность связи глутаматергических и ГАМКергических синапсов принимала значения 5% и 20%. Управление динамическими режимами синапсов в модели основана на среднеполевом подходе, в рамках которого синапсы

находится в окружении активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, внеклеточным матриксом мозга, поэтому в модели рассматривается только слой нейронов с усложненной активностью синапсов. В модель вводится изменение для каждого синапса собственной концентрации нейротрансмиттера, ВКМ, рецепторов к ВКМ и протеаз.

Численное интегрирование проводилось методом Эйлера с шагом 0,01 мс. Популяционная активность нейронов, обозначаемая как A(t), рассчитывалась как сумма спайков нейронов в скользящем по времени окне гауссовой формы. Ширина окна определялась стандартным отклонением гауссианы, значение которого принималось равным $30\,$ мс.

Пачки детектировались по сигналу популяционной активности A(t) с использованием библиотеки Detecta [518] со следующими параметрами: mph=15 - минимальная высота пика и mpd=10000 - минимальное пиковое расстояние.

Спектр мощности популяционной активности нейронов рассчитывался с помощью преобразования Фурье в библиотеке Numpy. Алгоритм расчета такого типа данных более подробно описан в работе [519].

4.1.3 Результаты

На Рис. 4.1 проиллюстрирована схема модели. Нейроны (отмечены синим цветом в слое слева на Рис. 4.1a) в сети имеют связи по типу «все со всеми» с вероятностью 5 процентов для глутаматергических синапсов и 20 процентов для ГАМКергических синапсов. Каждый синапс, образованный пре- и постсинаптическими терминалями нейронов, имеет свою локальную динамику, на которую влияют как относящиеся к пресинаптическому нейрону связи с другими нейронами, так и молекулы внеклеточного матрикса мозга с протеазами (слой справа на Рис. 4.1a). Генерация импульса на пресинаптическом нейроне приводит к высвобождению нейротрансмиттера и формированию в последующем постсинаптического тока на постсинаптическом нейроне. Частота спайков нейрона определяет его среднюю активность (Рис. 4.1б).

При низкой средней активности нейронов будет преобладать высвобождение молекул внеклеточного матрикса мозга из пресинаптического окончания. Последующее накопление молекул внеклеточного матрикса мозга приводит к уси-

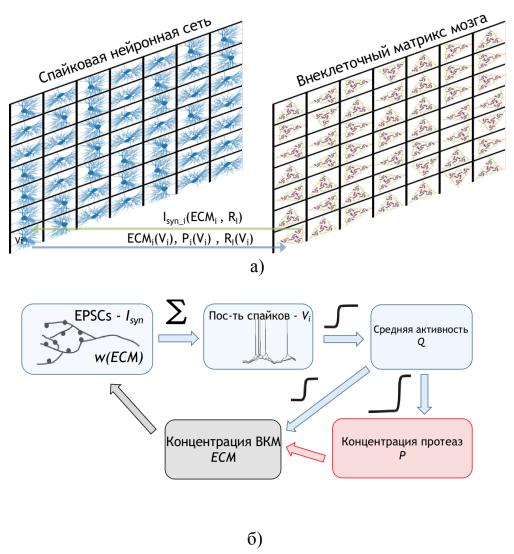


Рисунок 4.1 — Схема модели: (a) Схема спайковой нейронной сети с ВКМ, (б) Схема нейрон-ВКМ взаимодействия для редуцированной модели.

лению постсинаптических токов и повышению нейронной активности за счет такого механизма, как синаптическое масштабирование. При достижении порогового уровня начинают активно вырабатываться протеазы, которые расщепляют молекулы внеклеточного матрикса мозга, стабилизируя активность нейронов на оптимальном уровне.

Для исследования формирования пачечной активности нейронной сети были рассмотрены три сценария: 1) в случае отсутствия ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=0$), 2) в случае присутствия слабой ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=1$) и 3) при наличии сильной ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=5$).

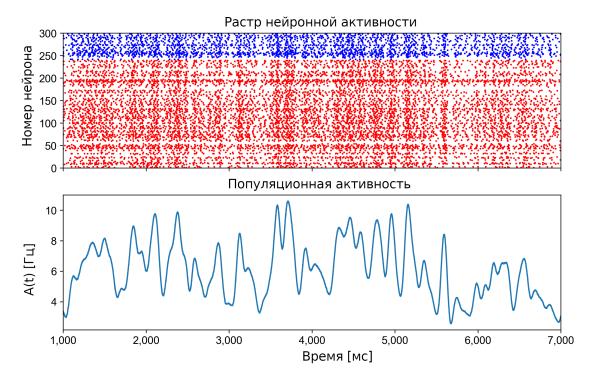


Рисунок 4.2 — Временной ряд нейронной активности (верхний рисунок в виде растровой диаграммы) и соответствующая частота популяционной активности A(t) при отсутствии ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=0$).

Приведенные ниже характеристики нейронной активности были получены путем численных расчетов модели в течение 100 секунд. Рассмотрим первый сценарий, предполагающий отсутствие ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=0$). На Рис. 4.2 показано, что спайки нейронов на растровой диаграмме появляются асинхронно и нерегулярно. Сеть возбуждается некоррелированным шумовым возбуждением I_{ext} , и в сети не наблюдается формирование синхронной активности нейронов.

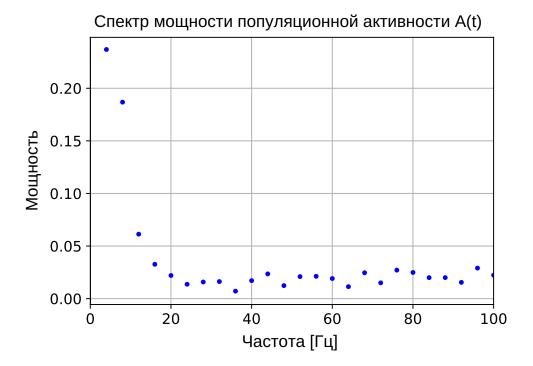


Рисунок 4.3 — Спектр мощности популяционной активности A(t) при отсутствии ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=0$).

Можно заметить, что сигнал популяционной активности имеет низкую амплитуду (до 10 Γ ц), что также влияет на спектр мощности популяционной активности A(t) (Рис. 4.3).

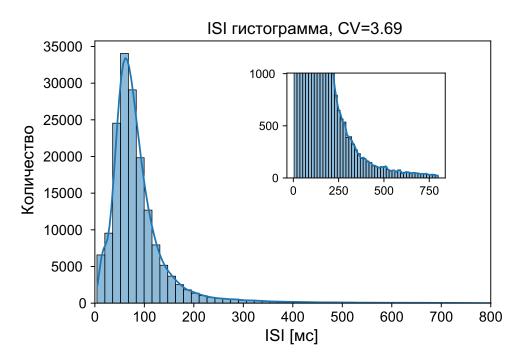


Рисунок 4.4 — Распределение межспайковых интервалов (ISI) при отсутствии ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=0$). CV — коэффициент вариации.

Распределение межспайковых интервалов (ISI) в этом случае следующее (Рис. 4.4). Коэффициент вариации для этого случая равен 3,69. При этом параметры нейронной сети были выбраны таким образом, чтобы нивелировать влияние других механизмов (к примеру, рекуррентных связей) на формирование пачечной активности помимо внеклеточного матрикса мозга.

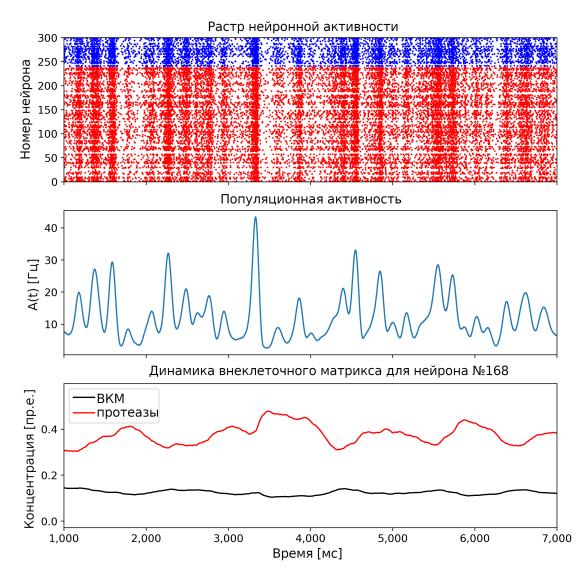


Рисунок 4.5 — Временной ряд нейронной активности (верхний рисунок в виде растровой диаграммы), соответствующая частота популяционной активности, A(t), (средний рисунок) и временной ряд изменения концентрации ВКМ, и протеаз, P, для отдельного нейрона (нижний рисунок) при наличии слабой модуляции активности нейрона ВКМ ($\gamma_{ECM}=1$).

Далее рассмотрим сначала влияние на нейронную активность полноразмерной, а потом редуцированной модели внеклеточного матрикса мозга.

Учет в модели модуляции внеклеточным матриксом мозга нейронной активности меняет динамический режим нейронной сети. При малом воздействии

внеклеточного матрикса мозга на постсинаптические токи ($\gamma_{ECMR}=1$) будет наблюдаться появление синхронизации нейронов в виде нерегулярных пачек (Рис. 4.6a).

Синхронизация нейронов привела к увеличению амплитуды популяционной активности A(t) (Рис.4.6а). По изменению концентрации молекул протеаз, можно заметить, что по мере увеличения амплитуды популяционной активности концентрация молекул протеаз также увеличивается и снижается при уменьшении амплитуд популяционной активности или образовании больших межпачечных интервалов (более 400 мс).

Синхронизация нейронов, возникшая в результате влияния внеклеточного матрикса мозга на активность нейронов, естественным образом привела к сдвигу распределения межспайковых интервалов (Рис. 4.7а) влево, с заметным увеличением числа межспайковых интервалов менее 100 мс. В этом случае коэффициент вариации снижается до 2,72.

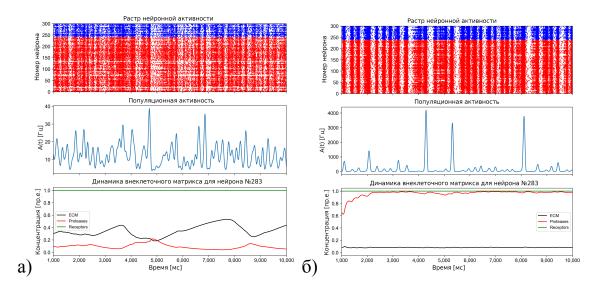


Рисунок 4.6 — Растровая диаграмма нейронной активности, соответствующая частота популяционной активности, A(t), (средний рисунок) и временной ряд концентраций внеклеточного матрикса мозга, протеаз, P, и рецепторов, R, для отдельного нейрона (нижний рисунок) при слабой ($\gamma_{ECMR}=1$) (а) и сильной ($\gamma_{ECMR}=5$) (б) модуляции активности нейрона внеклеточным матриксом мозга.

Увеличение числа длительных (более 50 мс) межспайковых интервалов было следствием появления пачек и их неравномерной динамики. При этом распределение амплитуд пачек и межпачечных интервалов (IBI) для этого случая будет таким, как показано на Рис. 4.7в и Рис. 4.7д соответственно.

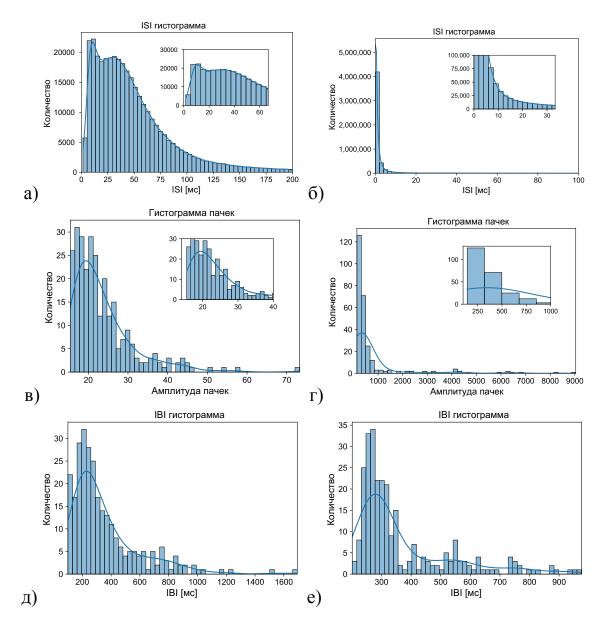


Рисунок 4.7 — (Сверху) распределение межспайковых интервалов (ISI) при слабой ($\gamma_{ECMR}=1$) (а) и сильной ($\gamma_{ECMR}=5$) (б) модуляции внеклеточным матриксом мозга активности нейронов в нейронной сети. (В середине) распределение амплитуд пачек при слабой ($\gamma_{ECMR}=1$) (в) и сильной ($\gamma_{ECMR}=5$) (г) модуляции внеклеточным матриксом мозга активности нейронов в нейронной сети. (Снизу) распределение межпачечных интервалов (IBI) при слабой ($\gamma_{ECMR}=1$) (д) и сильной ($\gamma_{ECMR}=5$) (е) модуляции внеклеточным матриксом мозга активности нейронов. СV — коэффициент вариации в нейронной сети.

В последнем случае при более сильном влиянии внеклеточного матрикса мозга, $\gamma_{ECMR} = 5$, на активность нейронов режим паечной активности становится более регулярный (Рис. 4.6г). Можно заметить, что амплитуда популяционной активности увеличилась на порядок, что связано с высокой спайковой актив-

ностью нейронов. В то же время концентрация протеаз выходит на плато и в дальнейшем не снижается из-за высокой популяционной активности.

Распределение межспайковых интервалов (ISI) в этом случае показано на Рис. 4.7б. Видно, что распределение межспайковых интервалов сместилось еще дальше влево, при этом увеличилось количество межспайковых интервалов менее 50 мс. Коэффициент вариации также увеличился до 7,93. При этом распределение амплитуд пачек и межпачечных интервалов (IBI) для этого случая будет выглядеть в соответствии с Рис. 4.7г,е. Видно, что большинство пачек имеют амплитуду до 250 Гц (Рис. 4.7г). Увеличение количества пачек также отразилось на увеличении количества межпачечных интервалов (IBI) (Рис. 4.7е). При этом большинство пачек имеют межпачечный интервал равный 200 мс.

Для исследования зависимости влияния внеклеточного матрикса мозга на активность нейронов были выбраны общие характеристики реализаций: среднее количество спайков (Рис. 4.8a) и средняя частота пачек (Рис. 4.8б)). Данные на Рис. 4.8a и Рис. 4.8б были получены из 100-секундных реализаций путем усреднения 3 экспериментов в каждой точке.

Можно заметить, что по мере увеличения влияния внеклеточного матрикса мозга на активность нейронов γ_{ECMR} среднее количество спайков растет экспоненциально (Рис. 4.8a), что характерно для высокой нейронной активности в случае синхронизации. При этом средняя частота пачек стабилизируется при значении параметра γ_{ECMR} , равном 2.

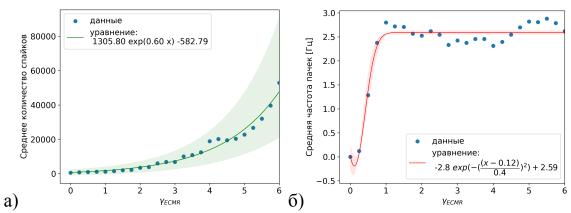


Рисунок 4.8 — (а) Зависимость среднего числа спайков от параметра γ_{ECMR} . Синие точки представляют данные моделирования, а зеленая кривая - аппроксимацию этих данных. (б) Зависимость средней частоты пачек от параметра γ_{ECMR} . Синие точки представляют данные моделирования, а красная кривая - аппроксимацию этих данных.

Во втором случае, при рассмотрении редуцированной модели и слабом влиянии ВКМ на активность нейронов $\gamma_{ECM}=1$, начинает происходить синхронизация нейронов с появлением нерегулярных пачек (Рис. 4.5) с формированием собственной статистики процессов качественно схожей со статистикой полноразмерной модели, рассмотренной выше.

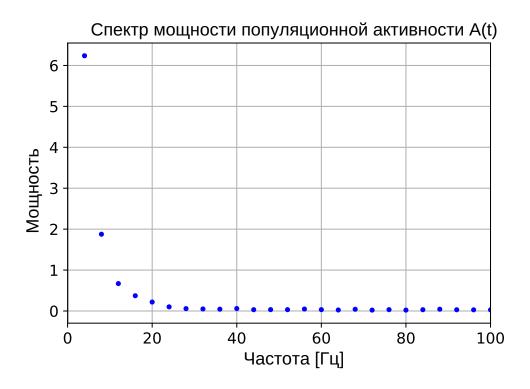


Рисунок 4.9 — Спектр мощности популяционной активности A(t) при наличии слабой ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=1$).

Как можно заметить, спектр мощности популяционной активности A(t) увеличился на порядок (Рис. 4.9), что проявляется и в амплитудах популяционной активности A(t), на Рис. 4.5. Исходя из изменения концентрации молекул протеаз, можно заметить, что по мере увеличения амплитуды популяционной активности концентрация молекул протеаз также увеличивается и снижается при уменьшении амплитуд популяционной активности или образовании больших межпачечных интервалов (более 300 мс).

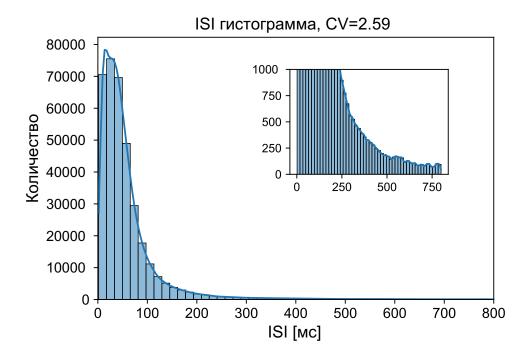


Рисунок 4.10 — Распределение межспайковых интервалов (ISI) при слабой ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=1$). CV — коэффициент вариации.

Синхронизация нейронов, возникшая в результате влияния ВКМ на активность нейронов, естественным образом привела к сдвигу распределения межспайковых интервалов (Рис. 4.10) влево, при этом заметное увеличение числа межспайковых интервалов менее 100 мс. В этом случае коэффициент вариации снижается до 2,59.

Увеличение количества длительных (более 50 мс) межспайковых интервалов было следствием появления неравномерной пачечной активности. При этом распределение амплитуд пачек и межпачечных интервалов (IBI) для этого случая будет таким, как показано на Рис. 4.11 и Рис. 4.12, соответственно.

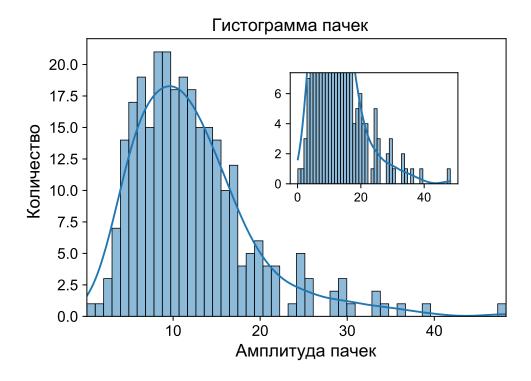


Рисунок 4.11 — Распределение амплитуд пачек при наличии слабой ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=1$).

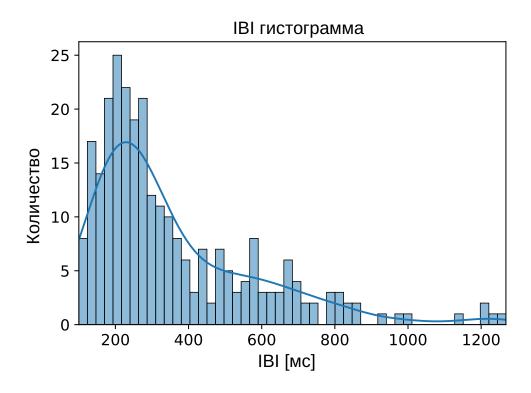


Рисунок 4.12 — Распределение межпачечных интервалов (IBI) при слабой ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=1$).

В последнем случае при более сильном влиянии ВКМ, $\gamma_{ECM}=5$, на активность нейронов будет наблюдаться формирование более регулярного пачечного режима (Рис. 4.13). Можно заметить, что амплитуда популяционной активности

увеличилась на порядок, что связано с высокой спайковой активностью нейронов. В то же время концентрация протеаз выходит на плато и в дальнейшем не снижается из-за высокой активности популяции.

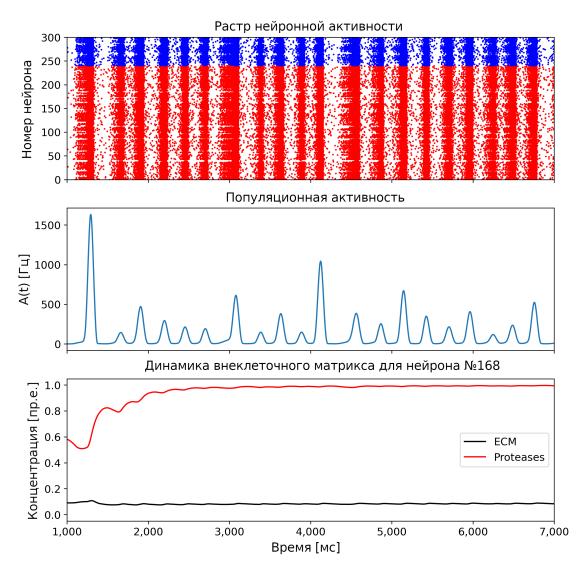


Рисунок 4.13 — Временной ряд нейронной активности (верхний рисунок в виде растровой диаграммы), соответствующая частота популяционной активности, A(t), (средний рисунок) и временной ряд концентраций ВКМ, и протеаза, P, для отдельного нейрона (нижний рисунок) при наличии сильной модуляции активности нейрона ВКМ ($\gamma_{ECM}=5$).

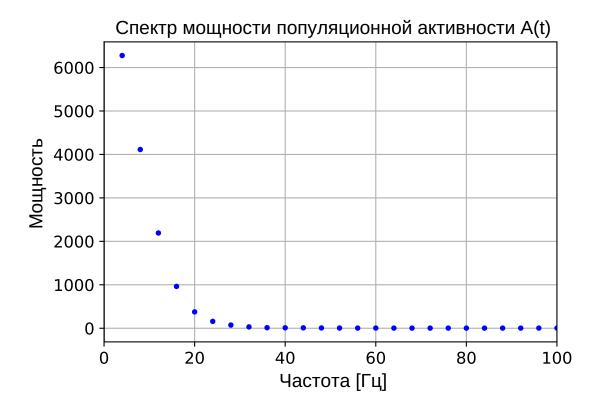


Рисунок 4.14 — Спектр мощности популяционной активности A(t) при наличии сильной ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=5$).

В нейронной сети наблюдается высокая частота пачечной активности, что отражается в спектре мощности популяционной активности A(t) (Рис. 4.14), который становится на порядки больше, чем при слабом воздействии.

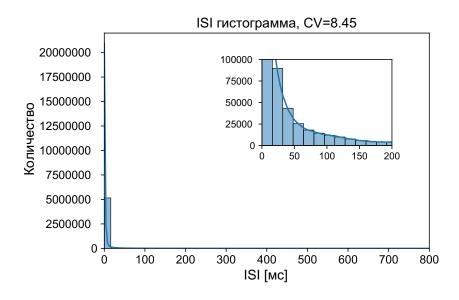


Рисунок 4.15 — Распределение межспайковых интервалов (ISI) при наличии сильной ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=5$). CV — коэффициент вариации.

Распределение межспайковых интервалов (ISI) в этом случае следующее (Рис. 4.15). Видно, что распределение ISI сместилось еще дальше влево, при этом увеличилось количество ISI менее 50 мс. Коэффициент вариации также увеличился до 8,45. Распределение амплитуд пачек и межпачечных интервалов (IBI) для этого случая будет выглядеть в соответствии с Рис. 4.16 и Рис. 4.17, соответственно.

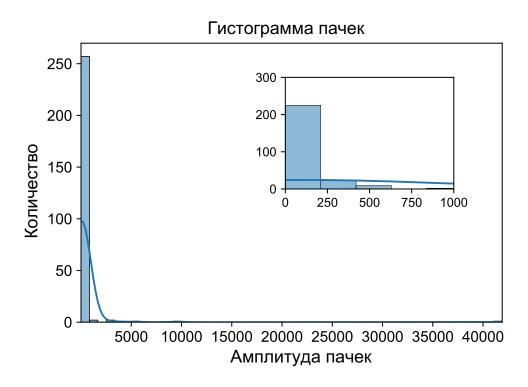


Рисунок 4.16 — Распределение амплитуд пачек при наличии сильной ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=5$).

Видно, что большинство пачек имеет амплитуду до 250 Гц (рис. 4.16). Увеличение количества пачек также отразилось на увеличении количества межпачечных интервалов (рис. 4.17). При этом большинство пачек имеют интервал между пачками 200 мс.

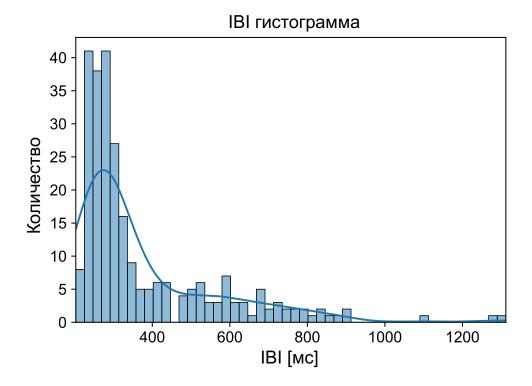


Рисунок 4.17 — Распределение межпачечных интервалов (IBI) при наличии сильной ВКМ модуляции активности нейронов ($\gamma_{ECM}=5$).

Для изучения зависимости влияния ВКМ на активность нейронов были выбраны общие характеристики реализаций: среднее количество спайков (Рис. 4.18) и средняя частота пачек (Рис. 4.19). Данные на Рис. 4.18 и Рис. 4.19 были получены из 100-секундных реализаций путем усреднения 5 экспериментов по каждой точке.

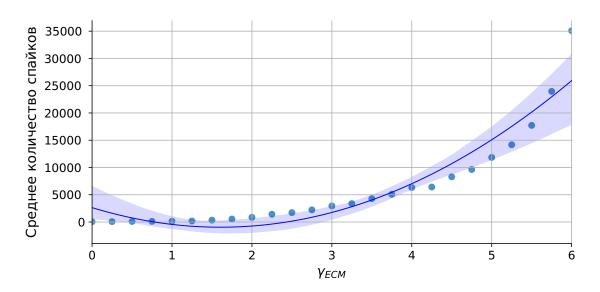


Рисунок 4.18 — Зависимость среднего числа спайков от параметра γ_{ECM} . Синие точки представляют данные моделирования модели, а синяя кривая - регрессионную аппроксимацию этих данных.

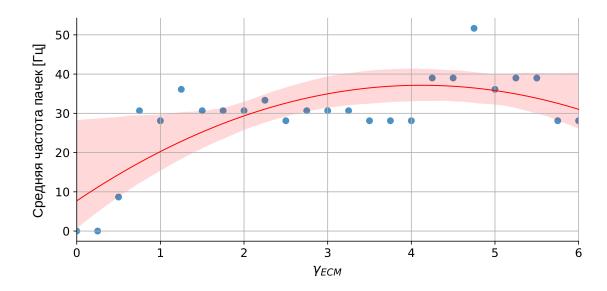


Рисунок 4.19 — Зависимость средней частоты всплесков от параметра γ_{ECM} . Синие точки представляют данные моделирования модели, а красная кривая - регрессионную аппроксимацию этих данных.

Видно, что по мере увеличения влияния ВКМ на активность нейронов γ_{ECM} среднее количество спайков растет экспоненциально (Рис. 4.18), что характерно для нейронной активности высокого уровня в случае синхронизации. При этом средняя частота пачек стабилизируется при значении параметра γ_{ECM} , равном 2.

Было проведено исследование влияние активности ВКМ на синхронизацию нейронов в нейронной сети. Результаты подтвердили выдвинутое ранее предположение о том, что могут существовать различные динамические режимы модуляции силы эффекта синаптического масштабирования [674]. Ранее, используя модель среднего поля четырехчастного синапса, было показано [709] (Глава 2), что ВКМ может изменять частоту и продолжительность пачек, что было подтверждено более подробной сетевой моделью.

Предложенная модель является компромиссом между биологоправдаподобностью и вычислительной эффективностью, с одной стороны описывая биофизические процессы регуляции нейронной активности внеклеточным матриксом мозга, исследованные в экспериментальных работах [34; 501], а с другой стороны рассматривая наблюдаемые сетевые эффекты на малой размерности нейронного ансамбля. В предлагаемой модели рассматривается гипотетически предполагаемый механизм формирования пачечной активности, связанный с усилением синаптической передачи за счет синаптического масштабирования, опосредованного АМРА рецепторами и β3 интегринами [250]. Считается, что блокирование β3 интегринов может быть полезным для подавления ошибочной пластично-

сти во время эпилептогенеза [250]. Из экспериментальных работ известно, что нарушение функций внеклеточного матрикса мозга приводит к патологическим процессам в глутаматергических и ГАМКэргических сигнальных путях и появлению патологической синхронизации нейронов, лежащей в основе эпилептогенеза, а также могут способствовать нарушению памяти [249; 250; 520—523]. Точные механизмы неизвестны в связи со сложностью исследования роли внеклеточного матрикса в физиологических и патофизиологических процессах, требующих длительных хронических экспериментов (порядка часов, дней и т.д.).

4.2 Динамические режимы спайковой нейронной сети в присутствии внеклеточного матрикса мозга и глиотрансмиттера

Регуляция динамических режимов нейронов — сложный процесс, в котором участвуют разнообразные клеточные и молекулярные механизмы. Совместно они позволяют адаптироваться к изменениям в окружающей среде и поддерживать функциональное состояние системы. В экспериментальных работах было показано, что в регуляции нейронной активности в процессе обработки и передачи информации помимо астроцитов, имеющих с пре- и постсинаптическими терминалями нейронов взаимодействия (концепция «трехчастного синапса» [104]), участвуют и молекулы внеклеточного матрикса мозга, формируя концепцию «четырехчастного синапса» [34]. Более подробно нейрон-глиальные и нейрон-ВКМ взаимодействия были освещены в предыдущих Главах диссертационной работы. В данном разделе будет описана модель спайковой нейронной сети с четырехчастным синапсом, где глиальная модуляция вызывает синхронизацию нейронов, а активация ВКМ приводит к десинхронизации нейронов за счет регуляции возбудимости нейронов [247], не рассмотренной в предыдущем разделе.

4.2.1 Описание модели

Спайковая нейронная сеть представлена нейронами, изменение мембранного потенциала которых определяется с помощью модифицированной модели Ижикевича [517]:

$$\begin{cases} C_m \frac{dV_i}{dt} = 0.04V_i^2 + 5V_i + 140 - U_i + I_{ext_i} + I_{syn_i} + I_{thr_i}, \\ \\ \frac{dU_i}{dt} = a(bV_i - U_i), \\ \\ \text{Если } V_i \geqslant 30 \, \text{мc} 30, \quad \text{то} \\ \\ V_i = c, \\ \\ U_i = U_i + d. \end{cases}$$
 (4.10)

На изменение мембранного потенциала V_i влияют параметры $a=0.02, b=0.5, c=-40\,\mathrm{mB}, d=100,$ а вспомогательная переменная U_i учитывает активацию и дезактивацию калиевых и натриевых мембранных каналов соответственно. Кроме того, существует внешний ток I_{ext_i} , значения которого в начальный момент времени случайным образом распределены в диапазоне от 0 до $I_{ext}^{max}=41\,\mathrm{mB/mc}.$ Когда мембранный потенциал V_i достигает порога $30\,\mathrm{mB},\,$ это запускает формирование потенциала действия (спайка), что приводит к изменению значений переменных.

Между пре- и постсинаптическими нейронами будет формироваться синаптический ток I_{syn_i} , который математически можно описать следующим образом [680]:

$$I_{syn_i} = \sum_{j=1}^{N} y_{i,j} w_{i,j}.$$
 (4.11)

В уравнении 4.11 синаптический вес глутаматергических и ГАМКергических синапсов между пре- и постсинаптическим нейронами описывается параметром $w_{i,j}$. N представляет собой количество пресинаптических нейронов,

связанных с j-м нейроном. Возбуждающие и тормозные синапсы имеют соответственно положительный и отрицательный вес. $y_{i,j}$ — выходной сигнал (синаптический нейротрансмиттер) от i-го нейрона, воздействующий на I_{syn_i} .

Синаптические веса варьируются от 20 до 30 и устанавливаются случайным образом. Спайки на пресинаптических нейронах вызывают резкое увеличение постсинаптического тока с последующим экспоненциальным спадом. Этот спайк вызывает изменения концентрации синаптического нейротрансмитта (y_{ij}) в соответствии с заданным уравнением:

$$\frac{dy_{i,j}}{dt} = -\frac{y_{i,j}}{\tau_y} + b_y \theta(t - t_{sp_i}), \tag{4.12}$$

где t_{sp_i} определяет время пресинаптических спайков, τ_y — постоянная времени релаксации, а b_y обозначает высвобождение нейротрансмиттера во время спайков. Значения параметров уравнения (4.12) $\tau_y = 4\,\mathrm{Mc}, b_y = 1.$

Для описания изменения концентрации глиотрансмиттера используется подход среднего поля, предложенный в предыдущих работах [214; 676]:

$$\frac{dY_j}{dt} = -\alpha_Y Y_j + \frac{\beta_Y}{1 + exp(-y_e + y_{thr})}. (4.13)$$

Здесь $e=1,2,3,\ldots$ — индекс возбуждающего нейрона, Y — концентрация глиотрансмиттера вблизи возбуждающего синапса, а α_Y — скорость клиренса. Значения параметров модели: $\alpha_Y=120\,\mathrm{mc}$ мс, $\beta_Y=0,5,y_{thr}=3,5.$ В уравнении (4.13) β_Y определяет долю высвобождаемого глиотрансмиттера при достижении концентрации синаптического нейротрансмиттера порогового значения y_{thr} .

Глиотрансмиттер влияет на вероятность высвобождения нейротрансмиттера, приводя к синаптической потенциации или депрессии [132; 511]. Предложенная модель включает потенциирование глутаматергических синапсов, увеличивающее вероятность высвобождения нейротрансмиттера. Математически это можно записать следующим образом:

$$I_{syn_i} = \sum_{i=1}^{M} y_{j,i} w_{j,i} \left(1 - \frac{\gamma_Y}{1 + exp(-Y_j + Y_{thr})}\right). \tag{4.14}$$

Вес глутаматергического синапса равен $w_{j,i}$, а влияние глиотрансмиттера определяется параметром γ_Y при достижении порогового значения, $Y_{thr}=2$.

Изменение концентрации ВКМ определялось согласно подходу, используемому в работах [36; 674; 675; 679]. Для повышения вычислительной эффективности была использована редуцированная модель, предложенная в работах [674; 675] и описанная в Главе 2:

$$\begin{cases} \frac{dq_i}{dt} = -\alpha_q q_i + \frac{\beta_q}{1 + exp(-V_i/k_q)} \\ \frac{dECM_i}{dt} = -(\alpha_{ECM} + \gamma_P P)ECM_i + \beta_{ECM} H_{ECM}(q_i), \\ \frac{dP_i}{dt} = -\alpha_P P_i + \beta_P H_P(q_i) \end{cases}$$
(4.15)

Параметры $\alpha_{ECM,p}$ определяют скорость спонтанной деградации ВКМ и концентрации протеаз. Параметры $\beta_{ECM,p}$ описывают скорость формирования, зависящую от активности нейронов, молекул ВКМ и протеаз. В модели используются функции активации сигмовидной формы $H_{ECM,p}$ [1; 524] для ВКМ и протеаз. q_i определяет среднюю нейронную активность. Влияние ВКМ на нейронную активность происходит на возбудимость нейронов, что подтверждается экспериментальными работами и может быть описано следующим образом [34; 525]:

$$I_{thr_i} = I_{thr_i^0} (1 - \gamma_{ECM} ECM), \tag{4.16}$$

где I_{thr_i} — порог генерации потенциала действия, γ_{ECM} — коэффициент влияния ВКМ на порог.

Модель состоит из 300 нейронов с соотношением возбуждающих и тормозных нейронов как 4:1. Нейроны между собой имеют связи «все со всеми» с вероятностью 5% для глутаматергических синапсов и с вероятностью 20% для ГАМКергических синапсов. Модель предполагает, что глиотрансмиттер изменяет вероятность высвобождения нейротрансмитера, влияя на синаптические веса в глутаматергических синапсах, в то время как активность внеклеточного матрикса изменяет порог генерации спайков в возбуждающих нейронах, поддерживая гомеостаз и предотвращая гипервозбуждение.

4.2.2 Результаты

Для исследования влияния четырехчастного синапса на активность нейронов в сети были рассмотрены три сценария:

- Активность спайковой нейронной сети без влияния глиотрансмиттера и внеклеточного матрикса мозга.
- Активность спайковой нейронной сети при влиянии глиотрансмиттера на синаптическую передачу.
- Активность спайковой нейронной сети с влиянием глиотрансмиттера на синаптическую передачу, включающую потенциацию, и влияние внеклеточного матрикса головного мозга на порог возбудимости нейронов (повышение порога).

При отсутствии какой-либо модуляции нейроны находятся в тоническом режиме (верхний Рис. 4.20). Глиальная потенциация синаптической передачи приводит к формированию синхронизации нейронов в нейронной сети (средний Рис. 4.20).

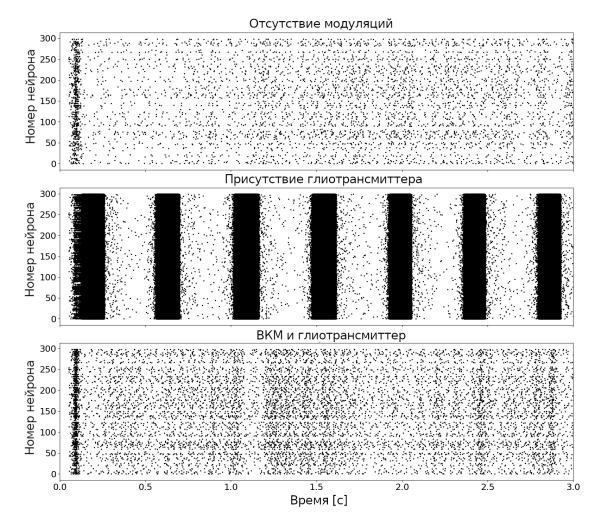


Рисунок 4.20 — Растровая диаграмма нейронной активности и частота популяционной активности нейронов: без модуляций (сверху), с влиянием глиотрансмиттера (в центре), а также с влиянием ВКМ и глиотрансмиттера (снизу).

Как видно из сигнала популяционной активности, формируется устойчивая пачечная нейронная активность (Рис. 4.20). Такой режим нейронной активности может лежать в основе как физиологических, так и патофизиологических процессов. Для коррекции состояния гипервозбуждения нейронов внеклеточный матрикс мозга изменяет порог генерации спайков в возбуждающих нейронах, что приводит к исчезновению синхронизации и поддержанию гомеостаза (нижний Рис. 4.20).

Предложенная модель подчеркивает важность учета вклада глиотрансмиттера и ВКМ в понимание динамических режимов нейронной сети. Результаты модели дают представление о том, как глиотрансмиттер и ВКМ могут влиять на синхронизацию нейронов, что может иметь значение для изучения патологий мозга и разработки терапевтических подходов.

4.3 Выводы и результаты

В главе изучены сетевые эффекты влияния взаимодействия нейронов и внеклеточного матрикса мозга на формирование ритмогенеза в нейронной сети. На основе сетевой модели рассмотрены эффекты положительных и обратных связей, формируемых между ВКМ и нейронами, глиотрансмиттером и нейронами. В случае только положительной обратной связи между ВКМ и нейронами будет наблюдаться формирование пачечной активности в нейронной сети. При этом сила связи будет определять степень регулярности пачечной активности нейронной сети. В тоже время учет одновременно нейрон-глиального и нейрон-ВКМ взаимодействия в сетевой модели позволяет наблюдать совместный эффект модуляции пачечной активности за счет балансирования отрицательной и положительной обратной связи взаимодействий разных клеток и структур мозга.

В четвёртой главе диссертационной работы получен следующий основной результат:

Показано, что внеклеточный матрикс мозга может выступать еще одним механизмом, участвующим в формировании пачечной активности нейронной сети. Учет различных взаимодействий между внеклеточным матриксом мозга и нейронами может приводить как к формированию пачечной активности нейронной сети при эффекте синаптического масштабирования (положительная связь), так и подавлении пачечной активности при изменении возбудимости нейронов (отрицательная связь).

Глава 5. Изучение сетевых эффектов управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд на кодирование информации в импульсной нейронной сети

Результаты данной главы опубликованы в публикациях [682—684; 721]. В данной главе исследуются сетевые эффекты влияния активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами, на кодирование информации в импульсной (спайковой) нейронной сети (SNN). Построение биологически значимых моделей обработки информации в мозге остается главной задачей современной математической нейробиологии. В этой области ключевые механизмы обработки информации связаны с синаптической передачей между нейронами. Синаптическая пластичность, включающая адаптивные изменения силы синаптических связей, рассматривается как основной механизм обучения и памяти в нейронных сетях. Нейробиологические исследования привели к разработке многочисленных математических моделей, направленных на описание результатов экспериментов и моделирование функций мозга. Однако понимание того, как такое точно настроенное и эффективное представление и обработка информации происходит на сетевом уровне, остается нерешенной задачей. Роль глиотрансмиттера в информационных процессах мозга активно изучается как в экспериментальном, так и в теоретическом контексте. Примечательно, что глиальные клетки, которые работают в гораздо более медленном временном масштабе, помогают нейронным сетям различать сильно перекрывающиеся изображения. Для демонстрации роли глиотрансмиттера в процессе кодирования информации в мозгу были разработаны и исследованы две модели, воспроизводящие первичную обработку информации в импульсной нейронной сети: 1) кодирование изображения в модели нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, в тоническом режиме в присутствии шумового сигнала и 2) кодирование изображения в нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду и воспроизводящей пачечную активность в ответ на сенсорный стимул.

5.1 Кодирование изображения в модели нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, в присутствии шумового сигнала

5.1.1 Описание модели

Изменение мембранного потенциала нейрона в нейронной сети описывается моделью Ходжкина-Хаксли [1; 517], включающей три основных тока: потенциал-зависимый калиевый K^+ ток, I_K , с четырьмя активационными воротными переменными (n^4 в уравнении ниже, где n — воротная переменная активации для K^+), потенциал-зависимый натриевый Na^+ ток, I_{Na} , с тремя активационными воротными переменными и одной инактивационной (m^3h), а также ток утечки I_L , представленный в основном ионами Cl^- . Таким образом, полную систему уравнений можно описать следующим образом (уравнение (5.4)):

$$C\dot{V} = I_{inj} - \overbrace{\bar{g}_{Na}m^{3}h(V - V_{Na})}^{I_{Na}} - \overbrace{\bar{g}_{K}n^{4}(V - V_{K})}^{I_{K}} - \overbrace{\bar{g}_{L}(V - V_{L})}^{I_{L}}$$
(5.1)

$$\dot{n} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n$$

(5.2)

$$\dot{m} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m$$

(5.3)

$$\dot{h} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h, \tag{5.4}$$

где:

$$I_{inj} = I_{stim} + I_{noise} + I_{syn} (5.5)$$

$$(5.6)$$

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(V+55)}{1-exp[-(V+55)/10]}$$
(5.7)

$$\beta_n(V) = 1.125 exp[-(V+65)/80]$$

(5.8)

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1(V+40)}{1 - exp[-(V+40)/10]}$$
(5.9)

$$\beta_m(V) = 4exp[-(V+65)/18]$$

(5.10)

$$\alpha_h(V) = 0.07 exp[-(V+65)/20]$$

(5.11)

$$\beta_n(V) = \frac{1}{1 + exp[-(V+35)/10]},$$

где равновесные потенциалы для I_{Na} , I_K и I_L равны $V_{Na}=50\,\mathrm{mB}$, $V_K=-77\,\mathrm{mB}$ и $V_L=-54,4\,\mathrm{mB}$, емкость мембраны C равна $1\,\mathrm{mk}\Phi/\mathrm{cm}^2$, а приложенный ток, I_{inj} , состоит из тока стимуляции I_{stim} , шумового тока, I_{noise} и синаптического тока, I_{syn} . Типичные значения максимальных проводимостей для I_{Na} , I_K и I_L составляют $\bar{g}_{Na}=36\,\mathrm{mkCm/cm}^2$, $\bar{g}_K=120\,\mathrm{mkCm/cm}^2$ и $\bar{g}_L=0,3\,\mathrm{mkCm/cm}^2$ соответственно. В уравнении 5.5 скорости между открытыми и закрытыми состояниями каналов описываются функциями $\alpha(V)$ и $\beta(V)$.

Входные изображения кодировались в виде матрицы M размером $n \times k$ (размеры изображения (длина и ширина)) со значениями от 0 (нет цвета) до 1 для каждого пикселя. Матрица M была преобразована в вектор S размерностью $l \times 1$ ($l = n \times k$), а l соотносится с номером нейрона. Ток стимуляции I_{stim} с учетом вектора S будет определяться следующим выражением:

$$I_{stim} = S \times A_S, \tag{5.12}$$

где A_S — амплитуда стимула со значением 5,3 нА.

Динамические режимы синапсов описывались с использованием подхода, основанного на зависимости от проводимости. Итоговый синаптический ток I_{syn} , формируемый на синапсе, можно записать в следующей форме:

$$I_{syn} = g_j(V_j - V), (5.13)$$

где:

$$\frac{g_j}{dt} = \frac{-g_j}{\tau_j} \tag{5.14}$$

Принятая индексация в модели j используется как для возбуждающих (exc) с реверсивным потенциалом синаптического тока $0\,\mathrm{mB}$, так и тормозных (inh) с реверсивным потенциалом синаптических токов $-80\,\mathrm{mB}$ синапсов. Изменение проводимости синаптических токов определяется уравнением 5.14, в котором введено время релаксации τ_j , равное $5\,\mathrm{mc}$ и $10\,\mathrm{mc}$ для возбуждающего и тормозного синапсов соответственно. Возбуждающие (тормозные) синапсы увеличивают возбуждающую (тормозную) проводимость в постсинаптической клетке всякий раз, когда формируется пресинаптический спайк:

$$g_j \leftarrow g_j + w_j, \tag{5.15}$$

где w_j - синаптический вес, равный $3\,\mathrm{HCm}$ и $77\,\mathrm{HCm}$ для возбуждающего и тормозного синапсов соответственно.

Помимо синаптического тока, каждый нейрон получает шумовой таламический вход (I_{noise}). Шумовой таламический вход подается на каждый нейрон и генерируется случайным образом из стандартного нормального распределения (т.е. нормально распределенных чисел со средним значением 0 и стандартным отклонением 1).

В модели предполагается, что каждый потенциал действия (спайк), сгенерированный на пресинаптическом нейроне приводит к высвобождению доли нейротрансмиттера. К настоящему моменту достаточно глубоко экспериментально изучено влияние глиотрансмиттера на синаптическую передачу в глутаматергических синапсах, являющееся ключевым механизмом синхронизации нейронной активности [144; 526]. Роль ГАМКергических нейронов в рассматриваемой модели нейронной сети заключается в поддержании баланса возбуждения и торможения, препятствующего состоянию гипервозбуждения.

$$X_e(t) = \left\{ egin{array}{ll} X_e(t_s) exp(-t/ au_X), & ext{если} & t_s < t < t_{s+1}, \ X_e(t_s-0)+1, & ext{если} & t = t_s, \end{array}
ight.$$
 (5.16)

где $e=1,2,3,\ldots$ — индекс возбуждающих пресинаптических нейронов, $s=1,2,3,\ldots$ — индекс пресинаптических спайков, τ_X — время релаксации равно 80 мс. После того, как спайк генерируется на пресинаптическом нейроне, нейротрансмиттер высвобождается.

Для описания изменения концентрации нейро- и глиотрансмиттеров использовался подход, предложенный в работе [673] и позволяющий описать динамический режим трехчастного синапса с использованием подхода среднего поля. Так как в модели учитывается влияние внешнего шума на нейронную активность, то в качестве механизма регуляции синаптической передачи рассматривается синаптическая депрессия, вызванная глиотрансмиттером и приводящая к уменьшению вероятности высвобождения нейротрансмиттера. Такие изменения синаптической передачи приводят к уменьшению силы связи между нейронами [673]. Часть высвобожденного нейротрансмиттера (глутамата) может достигать мембраны глиальных клеток и кальций-зависимым путем приводить к высвобождению глиотрансмиттера во внесинаптическое пространство. В общем виде активную внеклеточную среду, сформированную, в частности, нейро- и глиотрансмиттером и влияющую на синаптическую передачу, можно записать в следующем виде [676]:

$$\frac{dY_e}{dt} = -Y_e/\tau_{Y_e} + \frac{\beta_Y}{1 + exp(-X_e + X_{thr})},$$
(5.17)

где $e=1,2,3,\ldots$ — номер возбуждающего нейрона, Y_e — концентрация глиотрансмиттера в окрестности соответствующего возбуждающего синапса, τ_{Y_e} — скорость деградации, равная $120\,\mathrm{mc}$. Второе слагаемое в уравнении (5.17) описывает продукцию глиотрансмиттера ($\beta_Y=1$), когда концентрация глиотрансмиттера превышает некоторый порог X_{thr} , равный 1.

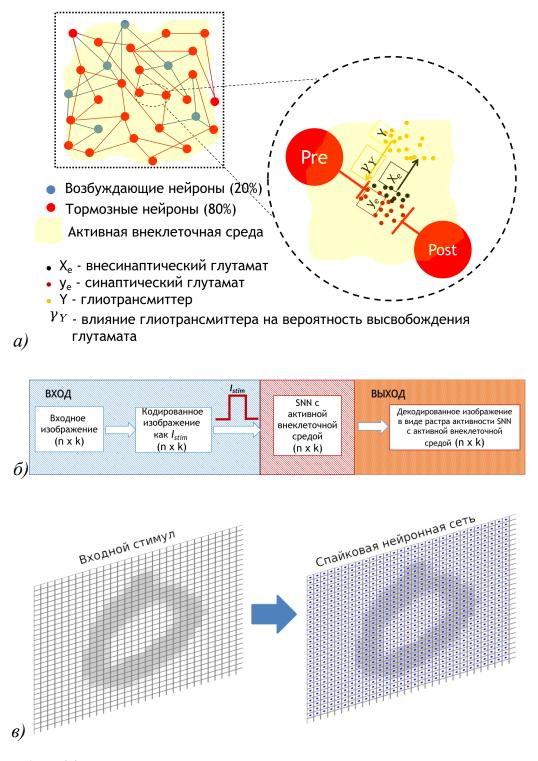


Рисунок 5.1—(а) — схема нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду. (б) — схема кодирования и декодирования изображения в спайковой нейронной сети с регуляцией синаптической передачи глиотрансмиттером. (в) - Схема подачи входного изображения в спайковую нейронную сеть. Нейроны (синие точки) расположены в виде двумерной решетки, непосредственно соответствующей пикселям изображения.

Схематическое изображение сети с модуляцией вероятности высвобождения нейротрансмиттера глиотрансмиттером представлено на Рис. 5.1 а. Генерация

спайка на пресинаптическом нейроне приводит к высвобождению доли нейротрансмиттера в синаптическое пространство. Его часть может диффундировать из синаптической щели, где связывается со специфическими рецепторами на мембране глиальной клетки [509]. Активация глиальной клетки приводит к молекулярно-клеточным процессам, результирующимся в виде кратковременного повышения внутриклеточной концентрации кальция. В свою очередь, повышение уровня кальция приводит к высвобождению глиотрансмиттеров (к примеру глутамата), который, достигая пресинаптической терминали, приводит к изменению вероятности высвобождения нейротрансмиттера [131; 511; 527]. В свою очередь, это приводит к модуляции синаптических токов. Для глутаматергических синапсов синаптическая депрессия, опосредованная глиотрансмиттером, учитывалась следующим образом:

$$w_{ext} \leftarrow w_{ext} \left(1 - \frac{\gamma_Y}{(1 + exp(-Y + Y_{thr}))}\right), \tag{5.18}$$

где w_{ext} — вес глутаматергических синапсов между нейронами, γ_Y — коэффициент влияния глиотрансмиттера (в нашем случае — синаптической депрессии) на синаптические связи.

Количество элементов N спайковой нейронной сети выбиралось исходя из размера предъявляемого изображения, т.е. $N = n \times k$ в реальном времени (разрешение 1 мс). Соотношение возбуждающих и тормозных нейронов принималось 4 к 1. Вероятность соединения возбуждающих нейронов равна 5%, вероятность соединения тормозных нейронов - 10%. Так как в модели используется подход среднего поля для описания изменений концентрации нейро- и глиотрансмиттера, то в модели рассматривался только слой нейронов, синаптическая передача которых регулируется активной внеклеточной средой, образованной нейро- и глиотрансмиттерами. В случае данной модели не было необходимости балансировать разницу в скорости активации между нейронами и скорости высвобождения глиотрансмиттера. Различные временные масштабы здесь служат механизмами усиления представления изображений, поскольку изменения концентрации глиотрансмиттера несопоставимы с быстрыми изменениями в передаче сигналов нейронов, концентрация глиотрансмиттера меняется на интегративную активность нейронов. В модели не рассматривались межглиальные связи, образуемые в живых сетях щелевыми контактами. Такие связи имеют диффузный тип, приводящий к медленной передаче (относительно нейрональных процессов) информации в сетевом пространстве без существенного влияния на оцениваемые изображения.

5.1.2 Результаты

На Рис. 5.1б показана функциональная схема динамического режима модели и потока информации. Вход формировался токами стимуляции, амплитуда и длительность которых кодировали информационный образ. Выходные данные обрабатывались на основе значений мембранных потенциалов нейронов, декодирующих моменты времени спайков. Для демонстрации влияния глиотрансмиттера на нейронную активность спайковой нейронной сети была исследована задача представления изображения нейронной сетью в присутствии шума. Для этого изображение в виде нуля (на Рис. 5.2, средняя панель) в течение 100 мс подавалось на спайковую нейронную сеть, включающую трехчастные синапсы (Рис. 5.4а и Рис. 5.4б).

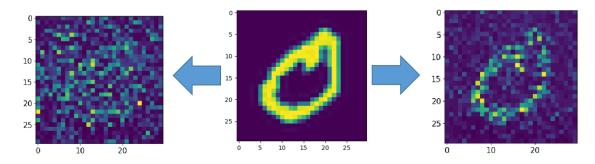


Рисунок 5.2 — Изображение в середине — подаваемый паттерн (изображение нуля), изображение слева — закодированный паттерн спайковой нейронной сетью без влияния глиотрансмиттера и амплитуды шума $A_{noise}=6$, справа — с влиянием глиотрансмиттера и амплитудой шума A=6.

Шумовой ток, представленный I_{noise} , в модели подается на каждый нейрон в течение всего процесса симуляции.

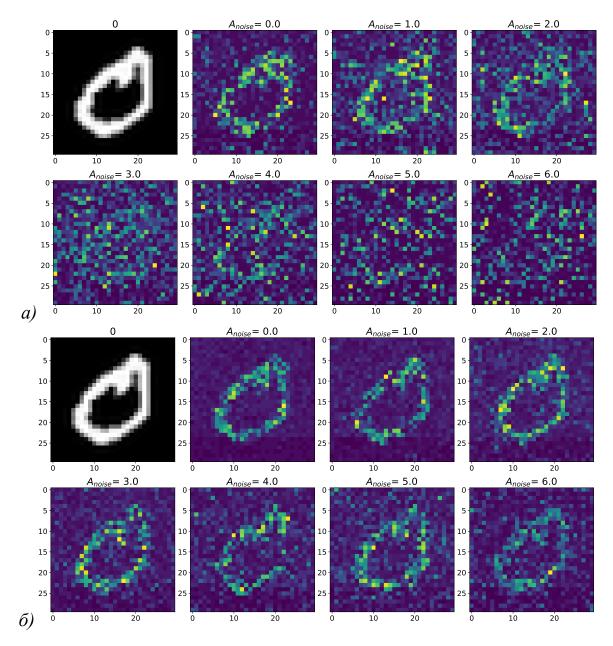


Рисунок 5.3 — Изменения пространственной развертки спайковой нейронной сети при представлении подаваемого изображения (Рис. 5.2) при амплитуде A_{noise} шумового тока I_{noise} в интервале от 0 до 6: (а) - в случае отсутствия влияния глиотрансмиттера и (б) - в случае присутствия влияния глиотрансмиттера.

Как можно заменить, при увеличении амплитуды A_{noise} шумового сигнала без влияния глиотрансмиттера (Рис. 5.3а) происходит размытие подаваемого изображения. Высвобождение глиотрансмиттера (Рис. 5.3б) с последующей регуляцией вероятности высвобождения нейротрансмиттера приводит к балансу процессов возбуждения и торможения в нейронной сети, что оказывает существенное влияние на представление изображения вне зависимости от уровня подаваемого шумового тока.

Наиболее наглядно этот эффект можно продемонстрировать при сравнении растров нейронной активности (Рис. 5.4а и Рис. 5.4б) и соответствующих сигналов LFP (Рис. 5.5) в случае большой амплитуды шумового сигнала $A_{noise}=6$, при наличии и отсутствии влияния глиотрансмиттера. Как можно заметить, глиотрансмиттер снижает среднюю активность нейронной сети (серая область на Рис. 5.5).

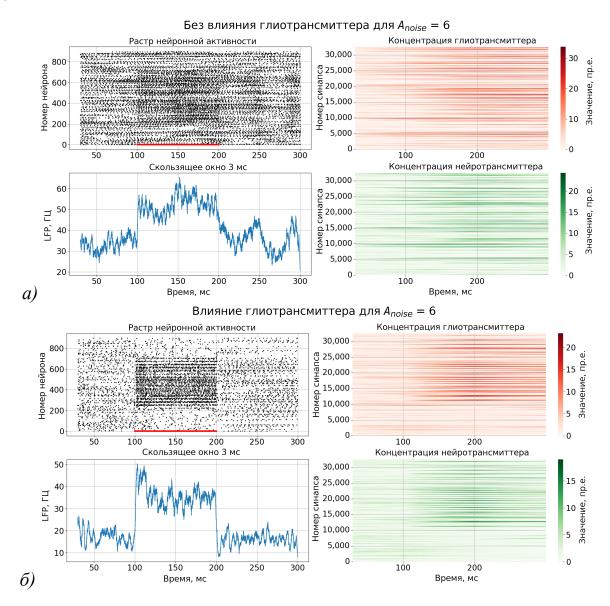


Рисунок 5.4 — Растр нейронной активности (левый верхний рисунок), LFP сигнал, подсчитанный со скользящим окном в 3 мс (левый нижний рисунок) и изменение концентраций глио- (правый верхний рисунок) и нейротрансмиттера (правый нижний рисунок)) при подаче шумового тока с амплитудой $A_{noise}=6$: (a) — в случае отсутствия влияния глиотрансмиттера и (б) — в случае присутствия влияния глиотрансмиттера.

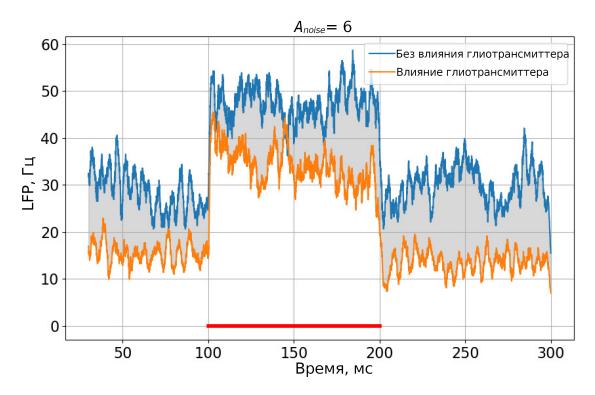


Рисунок 5.5 — Сравнение LFP сигнала нейронной сети подаче шумового тока с амплитудой $A_{noise}=6$ в случае наличия и отсутствия влияния глиотрансмиттера. Горизонтальная красная линия обозначает промежуток предъявления изображения ния нейронной сети.

На Рис. 5.6 показано сравнение растровых диаграмм нейронной активности с изображением, подаваемым в нейронную сеть, во всем рассмотренном диапазоне изменения амплитуды A_{noise} шумового сигнала с помощью метрик качества MSE, RMSE, UQI, PSNR, SSIM, SCC, VIFP, PSNRB. Наиболее подходящей метрикой для сравнения изображений в данной работе была выбрана UQI, так как данная метрика позволяет выявлять отличия с точки зрения «визуального» сравнения [528]. Метрика UQI, подробно описанная в работе Ванга [529], представляет собой показатель для оценки качества изображения путем моделирования искажений из-за корреляционных потерь, искажений яркости и искажений контрастности. Значение варьируется от 0 (полностью разные) до 1 (идентично), причем более высокие значения указывают на большее сходство между изображениями. Данная метрика продемонстрировала лучшие результаты, чем широко используемая метрика сравнения изображений на основе подсчета среднеквадратической ошибки. Для цели сравнения изображений в области компьютерного зрения и машинного обучения существуют и другие метрики (в частности, MSE, RMSE, PSNR, SSIM, SCC, VIFP, PSNRB) [528], которые также были рассчитаны для сравниваемых изображений. В данной работе не

рассматривается метрика точности распознавания, поскольку здесь исследуется только проблема представления входного изображения спайковой нейронной сетью. Можно отметить, что использованные в работе метрики продемонстрировали существенные различия между случаями с глиальной регуляцией и без нее. Например, для метрики UQI можно заметить, что в отсутствие влияния глиотрансмиттера (синие точки и кривая на Рис. 5.6) наблюдалось линейное снижение сходства изображений. При высвобождении глиотрансмиттера (красные точки и кривая на Рис. 5.6) наблюдалось довольно значительное падение сходства в диапазоне значений амплитуд шумового сигнала от 0 до 3. В Приложении А приведены дополнительные примеры с другими изображениями из базы данных MNIST, подаваемыми в нейронную сеть.

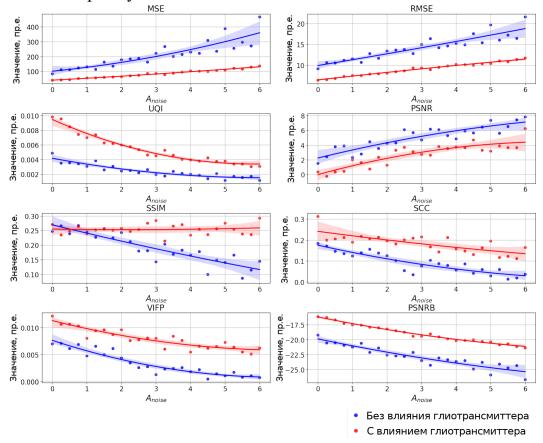


Рисунок 5.6 — Случай использования метрик качества изображений —МSE, RMSE, UQI, PSNR, SSIM, SCC, VIFP, PSNRB — для сравнения растровых диаграмм нейронной активности из Рис. 5.3а и 5.3б с изображением (средняя панель рисунка 5.2), подаваемым в спайковую нейронную сеть совместно с шумовым сигналом, значения амплитуды A_{noise} которого варьировались от 0 до 6, без (синие точки и кривая) и с влиянием глиотрансмиттера (красные точки и кривая).

Активная внеклеточная среда, сформированная глиотрансмиттером, помимо своей очевидной функциональной роли низкочастотного фильтра из-за более

медленного временного масштаба лежащих в ее основе процессов, в процессе обработки информации выступает в роли буфера, позволяющего динамически хранить основные характеристики информационного паттерна. Стоит отметить, что представленные результаты согласуются с недавними исследованиями рабочей памяти, предложенными в недавней статье по моделированию [217]. Также защитная функция глиотрансмиттера приводит к временной депрессии синаптической передачи в соседних синапсах, а также к фактору снижения шума, когда локальные и относительно быстрые возмущения фильтруются изменением концентрации глиотрансмиттера.

В предложенной модели значения связей нейрон-нейрон специально не обучались. Тем не менее, динамическая картина спайков продемонстрировала эффективное представление различных изображений для широкого диапазона шумовых возмущений, включая довольно большие амплитуды шума. Стоит отметить, что представленная модель не имеет ограничений для обработки более крупных и асимметричных изображений, поскольку сеть (изначально неструктурированная) может быть структурирована искусственно любым «стимул-специфичным» способом. Единственный момент — количество нейронов должно быть равно количеству пикселей.

С другой стороны, конечно, эта представленная модель является сильным упрощением процессов, происходящих в мозгу. Однако на уровне локальных синаптических контактов в ней используются базовые принципы влияния глиотрансмиттера, проверенные во многих экспериментальных работах [26; 120; 509; 530—534]. В недавних экспериментальных работах активно обсуждались подобные эффекты локальной модуляции глиотрансмиттера на обработку информации и когнитивные функции мозга, такие как память и обучение [535—538].

При построении текущей модели рассматривалось только стимулспецифичное возбуждение нейронов спайковой нейронной сети, кодирующей информационные образы. Поэтому с биологической точки зрения в модели рассматривалась только глиотрансмиттер-зависимая модуляция возбуждающих синапсов. Тормозные нейроны выполняли здесь вспомогательную роль, сохраняя баланс возбуждения и торможения.

Наконец, использование влияния глиотрансмиттера на активность нейронов расширяет стандартные возможности спайковых нейронных сетей за счет медленной модуляции синаптических связей, что, в свою очередь, можно рассматривать

как своего рода «тонкую настройку», «медленно» оптимизирующую веса. Этот потенциал может быть использован при разработке новых методов обучения в области обработки информации на основе спайковых нейронных сетей.

Была разработана модель спайковой нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду. Модель продемонстрировала эффективное кодирование информации и ее надежное представление в сети с учетом шумовых возмущений. Для иллюстрации эффекта было наложено на спайковую нейронную сеть произвольное двоичное изображение, которое сохранялось в ней в виде динамического паттерна, закодированного в частоте спайков между различными нейронами. В практических ситуациях шум может существенно повлиять на качество представления изображения. Глиотрансмиттер делал сеть достаточно устойчивой к возмущениям и значительно подавлял влияние шума, сохраняя форму исходного изображения. Чтобы оценить такой защитный эффект, опосредованный глиотрансмиттером, были рассчитаны изменения характеристик качества изображения по метрикам MSE, RMSE, UQI, PSNR, SSIM, SCC, VIFP, PSNRB. Было продемонстрировано, что глиотрансмиттер весьма эффективно улучшает распознавание качества изображения.

5.2 Кодирование изображения в нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду и воспроизводящей пачечную активность в ответ на сенсорный стимул

В экспериментальных работах было показано, что пачечная динамика нейронной активности может возникать спонтанно [539; 540] или в ответ на сенсорный стимул в таламусе [482; 541; 542].

Таламические нейроны склонны к переходам между пачечным и тоническим режимами нейронной активности в зависимости от состояния [543], что может выступать одним из механизмов управления информационными процессами в коре головного мозга [544—549]. Но до сих пор остается неясным, какие механизмы лежат в основе регуляции и переключения динамических режимов (к примеру, пачечной и тонической активности) таламических нейронов в среде с динамически меняющимися сенсорными сигналами, а также в основе координации активности всей популяции нейронов. Как такие переключения нейронной

активности в таламусе сказываются на передачу информации. Также из экспериментальных работ известно, что сенсорные системы быстро адаптируются к изменениям сенсорных входов, тем самым улучшая передачу информации в динамичной среде [550]. Для таламокортикальных путей известно, что адаптация модулирует сенсорно-вызванную активность в нейронах таламуса, воздействуя на их нижележащие корковые мишени. Таламическая адаптация десинхронизирует нейронную активность, но взаимодействие с синхронизированой пачечной активностью через таламические входы в кору еще не изучено.

Недавние исследования показали, что глиотрансмиттеры участвуют в регуляции пачечной активности в диссоциированных культурах корковых нейронов [551]. Недавно было также обнаружено, что глиотрансмиттеры модулируют сенсорную обработку таламуса [552; 553].

В данной работе были исследованы динамические режимы спайковой нейронной сети с трехчастным синапсом, описанным среднеполевой моделью, в рамках проблемы сенсорного кодирования в отношении регуляции режимов пачечной и тонической нейронной активности в ответ на сенсорный стимул. Было показано, что влияние глиотрансмиттера на активность нейронов может предотвратить вызванное стимуляцией гипервозбуждение и непериодическую пачечную активность в спайковой нейронной сети. Такая гомеостатическая регуляция активности нейронов позволяет восстановить изображение, возникающее при стимуляции, которое может потеряться на растровой диаграмме активности нейронов из-за непериодической пачечной активности.

5.2.1 Описание модели

Модель спайковой нейронной сети построена на основе функциональной, биорелевантной и вычислительно эффективной модели нейрона Ижикевича [517], которую математически можно описать следующими уравнениями:

$$\begin{cases} \frac{dV_{i}}{dt} = 0.04V_{i}^{2} + 5V_{i} + 140 - U_{i} + I_{ext_{i}} + I_{syn_{i}} + I_{stim_{i}}, \\ \frac{dU_{i}}{dt} = a(bV_{i} - U_{i}), \\ \text{если } V_{i} \geqslant 30 \, \text{мB}, \quad \text{то} \\ V_{i} = c, \\ U_{i} = U_{i} + d, \end{cases}$$
 (5.19)

где значения параметров a,b,c и d, принимавшие значения в рамках данной модели $a=0.02,\,b=0.5,\,c=-40\,\mathrm{mB},\,d=100,\,$ позволяют моделировать различные типы нейронов. Основные переменные V_i и U_i описывают мембранный потенциал и процесс активации и дезактивации калиевых и натриевых мембранных каналов. При достижении мембранного потенциала V_i порога в 30 мВ происходит генерация спайка и последующее обновление переменных. Значения параметров модели нейрона были выбраны таким образом, чтобы нейрон находился в возбудимом режиме, при котором генерация спайка инициируется каким-либо внешним воздействием (например, внешним стимулом или шумом) [554]. Такой динамический режим нейронной активности модели Ижикевича соответствует тонической активности [555]. Внешний ток описывался I_{ext_i} , равной 40. Синаптической ток описывался I_{syn_i} . В модели он представлял собой сумму синаптических токов от всех пресинаптических нейронов M, с которыми связан i-ный нейрон. Математически синаптический ток можно выразить следующим уравнением:

$$I_{syn_i} = \sum_{j=1}^{M} y_{j,i} w_{j,i}.$$
 (5.20)

В уравнении 5.20 синаптические веса (положительные или отрицательные в зависимости от типа синапса) описывались $w_{j,i}$ для глутаматергических (возбуждающих) и ГАМКергических (тормозных) синапсов между нейронами. M описывает количество пресинаптических нейронов, которые имеют фактические связи с i-й нейроном. Изменение синаптического нейротрансмиттера описывалось переменной $y_{j,i}$. Начальные условия синаптических весов определялись случайным образом в диапазоне от 20 до 60. Генерация потенциала действия на пресинаптическом нейроне приводит к высвобождению доли синаптического

нейротрансмиттера $y_{j,i}$. Это приводит к изменению концентрации синаптического нейротрансмиттера в синаптической щели, что влияет на синаптический ток на постсинаптическом нейроне. Изменение концентрации синаптического нейротрансмиттера $y_{j,i}$ математически можно описать следующим образом:

$$\frac{dy_{j,i}}{dt} = -\frac{y_{j,i}}{\tau_y} + b_y \theta(t - t_{sp}). \tag{5.21}$$

В уравнении 5.21 t_{sp} определяет моменты времени последовательных пресинаптических спайков, τ_y - постоянную времени релаксации, а b_y обозначает долю высвобождения нейротрансмиттера.

Генерация спайка в модели нейрона приводит к высвобождению нейротрансмиттера. К настоящему моменту было получено множество экспериментальных фактов о влиянии глиотрансмиттера на синаптическую передачу в глутаматергических синапсах, являющемся ключевым механизмом синхронизации нейронной активности [144; 526]. Роль ГАМКергических нейронов в рассматриваемой модели нейронной сети заключается в поддержании баланса возбуждения и торможения, препятствующего состоянию гипервозбуждения.

В предлагаемой модели рассматривается только нейрон-глиальное взаимодействие только для глутаматергических синапсов. Это взаимодействие широко изучалось в предыдущих модельных и экспериментальных работах, поскольку оно считается важным механизмом формирования когерентного нейронального возбуждения, о чем сообщается в работах [144; 526]. В нейронной сети ГАМКергические нейроны играют важную роль в поддержании баланса между возбуждением и торможением, предотвращая состояние гипервозбуждения.

С целью упрощения анализа для описания динамики высвобождения глутамата использовалась феноменологическая модель. Используя подход среднего поля, среднюю внесинаптическую концентрацию глутамата для каждого возбуждающего синапса, обозначаемую X, можно рассчитать с помощью следующего уравнения:

$$\frac{dX_e}{dt} = -\frac{X_e}{\tau_X} + b_X \theta(t - t_{sp_e}). \tag{5.22}$$

Индекс e обозначает возбуждающие пресинаптические нейроны, b_X обозначает долю высвобождения глутамата, а τ_X — постоянную времени релаксации. Когда на пресинаптическом нейроне генерируется спайк, происходит высвобождение доли нейротрансмиттера в синаптическую щель. В тоже время за счет

эффекта спилловера происходит постепенное увеличение внесинаптической концентрации нейротрансмиттера с характерным временем релаксации τ_X . В рамках модели изменение концентрации синаптического (уравнение 5.21) и внесинаптического (уравнение 5.22) нейротрансмиттера различается, в первую очередь из-за разных характерных времен релаксации τ_y и τ_X . Значения параметров, используемые в этой модели, равны $\tau_X = 100\,\mathrm{Mc}$ и $\tau_y = 4\,\mathrm{Mc}$.

Часть внесинаптического глутамата может связываться с метаботропными рецепторами глутамата, расположенными на астроцитах. Впоследствии, посредством каскада молекулярных трансформаций, опосредованных повышением уровня внутриклеточного кальция, астроцит высвобождает глиотрансмиттеры обратно во внеклеточное пространство. Однако для целей предложенной математической модели были определены только функциональные связи между концентрациями нейро- и глиотрансмиттера в следующем виде, как описано в работах [214; 673; 676]:

$$\frac{dY_j}{dt} = -\alpha_Y Y_j + \frac{\beta_Y}{1 + exp(-X_e + X_{thr})},\tag{5.23}$$

где $e=1,2,3,\ldots$ — индекс возбуждающего нейрона, Y — концентрация глиотрансмиттера в окрестности соответствующего возбуждающего синапса, а α_Y — скорость деградации. Значения параметров, используемые в модели: $\alpha_Y=120\,\mathrm{mc}$, $\beta_Y=0,5, X_{thr}=3,5$.

Второй член в уравнении (5.23) учитывает выработку глиотрансмиттера, когда среднеполевая концентрация нейротрансмиттера превышает определенный порог X_{thr} .

В ряде экспериментальных работ было показано, что глиотрансмиттер может влиять на вероятность высвобождения нейротрансмиттера за счет потенциации или депрессии синаптической передачи [131; 132; 511]. Такое изменение концентрации нейротрансмиттера сказывается на формируемый синаптический ток. В рамках модели была учтена депрессия синаптической передачи, которая определяется снижением вероятности высвобождения нейротрансмиттера в глутаматергических синапсах. Наблюдаемый эффект математически можно описать следующим уравнением:

$$I_{syn_i} = \sum_{j=1}^{M} y_{j,i} w_{j,i} \left(1 - \frac{\gamma_Y}{1 + exp(-Y_j + Y_{thr})}\right), \tag{5.24}$$

где синаптический ток, обозначаемый в уравнении 5.24 как I_{syn_i} , представляет собой сумму всех синаптических токов от пресинаптических нейронов. Синаптический вес между нейронами в глутаматергических синапсах описывается как $w_{j,i}$. Влияние глиотрансмиттера на вероятность высвобождения нейротрансмиттера введено через параметр γ_Y . Изменение доли высвобожденного нейротрансмиттера за счет влияния глиотрансмиттера будет происходить при достижении порога концентрации глиотрансмиттера значения $Y_{thr}=2$. В разработанной модели глиотрансмиттер модулирует активность только возбуждающих нейронов, в то время как тормозные нейроны участвуют в поддержании баланса возбуждения и торможения в сети.

Набор входных изображений чисел от 0 до 9 был подготовлен с помощью свободно распространяемого редактора растровой графики (GIMP[556]). Подаваемое изображение имело размер 300 на 300 пикселей (на Рис. 5.1а изображение представлено матрицей S_i с размерностью $N \times K$). Перед подачей изображения на нейронную сеть значения интенсивности пикселей кодировалось от 0 (без цвета) до 1 (черный цвет). Ток стимуляции I_{stim_i} в виде кодированного изображения можно записать в следующем виде:

$$I_{stim_i} = S_i \times A_S, \tag{5.25}$$

где A_S представляет собой амплитуду стимула.

На нейронную сеть размером N подавался столбец матрицы тока стимуляции в течение $1\,\mathrm{mc}$. Продолжительность подачи изображения определялась количеством столбцов в матрице тока стимуляции. В нашем случае она соответствует ширине входного изображения ($300 \times 1\,\mathrm{mc}$).

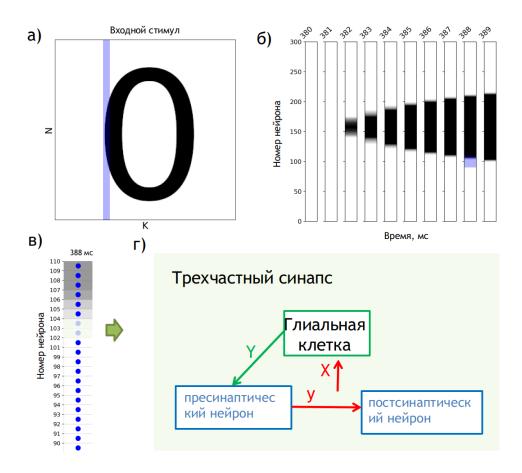


Рисунок 5.7 — Схема подачи сенсорного стимула в виде изображения и трехчастного синапса в нейронной сети: (а) входное изображение — N на K (в нашем случае 300×300), где N — количество нейронов, а K — длительность подачи стимула в нейронную сеть; (б) синяя область с панели а), разделенная на столбцы значений пикселей, подаваемых каждую последующую мс; (в) синяя область на панели б) показывает синие точки, обозначающие нейроны, а цветовое пространство вокруг них представляет значения пикселей в диапазоне от 0 для белого до A_S для черного; (г) схема трехчастного синапса.

Модель состоит из однослойной спайковой нейронной сети, состоящей из возбуждающих и тормозных нейронов в соотношении 4 к 1. Это соотношение согласуется с экспериментальными исследованиями, которые показали, что соотношение возбуждающих и тормозных нейронов находится в относительно узком диапазоне от 3:1 до 9:1, причем тормозные нейроны составляют 10-25% от общей популяции нейронов [557—562]. Нейроны соединены по принципу «все-со-всеми», при этом вероятность соединения установлена на уровне 5% для возбуждающих синапсов и 20% для тормозных синапсов [563].

Количество нейронов в нейронной сети определялось одним из размеров (N=300) изображения, подаваемого в сеть (Рис. 5.7a). Другая размерность (K=300) подаваемого изображения определяла время подачи столбцов пикселей изображения в нейронную сеть. Белый цвет на Рис. 5.7а – Рис. 5.7в обозначает значения пикселей, равные 0. На Рис. 5.76 показана разбивка синей области входного изображения (Рис. 5.7а) в пространстве нейронов и времени действия стимула. На Рис. 5.7в показана часть нейронной сети, на которую в момент времени 388 мс поступает часть стимула, отмеченная синей областью на Рис. 5.76. На Рис. 5.7г показана схема трехчастного глутаматергического синапса между нейронами #102 и #103 с Рис. 5.7г. Генерация спайков на пресинаптическом нейроне приводит к высвобождению нейротрансмиттера (глутамата) в синаптическую щель. Часть выделившегося нейротрансмиттера достигает глиальной клетки и, связываясь с метаботропными рецепторами [509], активирует его, в результате чего высвобождается глиотрансмиттер (глутамат). Глиотрансмиттер достигает рецепторов постсинаптического нейрона и приводит к депрессии синаптической передачи. В рамках модели состояния синапсов определялись активной внеклеточной средой, описываемой с помощью подхода среднего поля.

5.2.2 Метрики сходства изображений

Для сравнения исходного сенсорного стимула, поданного на спайковую нейронную сеть, с его воспроизведением в виде спайковой активности были использованы несколько классических метрик сходства изображений [528], широко применяемых в области компьютерного зрения в связи с их интерпретируемостью и универсальностью: среднеквадратичную ошибку (MSE), корень из среднеквадратичной ошибки (RMSE), пиковое отношение сигнала к шуму (PSNR) и индекс структурного подобия (SSIM). Ниже приведено краткое описание каждой метрики сходства изображений.

Среднеквадратическая ошибка (MSE) — наиболее распространенная и традиционная метрика сходства изображений [528; 564; 565], которая вычисляет квадрат ошибки между сравниваемым изображением $\hat{g}(n,m)$ и исходным изображением g(n,m), используя следующее уравнение:

$$MSE = \frac{1}{MN} \sum_{n=0}^{M} \sum_{m=1}^{N} [\hat{g}(n,m) - g(n,m)]^2$$
 (5.26)

Полученные значения не стандартизированы и могут быть весьма выраженными, при этом значение MSE, равное нулю, указывает на то, что изображения идентичны.

Корень из среднеквадратичной ошибки (RMSE [528]) решает проблему больших значений метрики MSE, измеряя разницу между прогнозируемыми и фактическими значениями путем оценки величины ошибки, описываемой следующим уравнением:

$$RMSE(\hat{\theta}) = \sqrt{MSE(\hat{\theta})},$$
 (5.27)

где $\hat{\theta}$ — оценка по заданному параметру оценки θ .

Поскольку в модели также присутствует шумовой сигнал I_{ext_i} , то для сравнения изображений была также использована метрика PSNR (Peak Signal-to-Noise Ratio) [528; 566], которая позволяет оценивать соотношение между максимальной мощностью сигнала и мощностью шума, влияющее на его надежность. Математически она может быть записана следующим образом:

$$PSNR = 10\log_{10}(peakval^2)/MSE$$
 (5.28)

PSNR является вариантом MSE и используется для попиксельного сравнения. Более высокое значение PSNR указывает на лучшее качество изображения [528; 566].

Поскольку входной сенсорный стимул I_{stim_i} разбивается на части и подается в течение времени расчета модели, то структурные изменения в результирующем паттерне наблюдаются в спайковой активности нейронной сети. Для оценки сходства паттерна с исходным стимулом использовался индекс структурного сходства (SSIM) [528], рассчитываемый следующим образом:

$$SSIM(x,y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + c_1)(2\sigma_{x,y} + C_2)}{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + C_1)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + c_2)},$$
(5.29)

где μ_x и μ_y — среднии значения для первого и второго изображений, σ_x и σ_y — стандартные отклонения для первого и второго изображения, C_1 и C_2 — поправочные коэффициенты, а $\sigma_{x,y}$ — ковариация, которая рассчитывается следующим образом:

$$\sigma_{x,y} = \mu_{x,y} - \mu_x \mu_y \tag{5.30}$$

SSIM связан с цветовой моделью HVS и позволяет оценивать искажения изображения относительно сравниваемого, связанные с потерей корреляции, яркости и контраста. Значения метрики находятся в диапазоне от -1 до 1, где значение равное 1 указывает на идентичные изображения. Также было показано [567], что в отличие от MSE и PSNR, SSIM лучше распознает структурное содержание в изображениях, поскольку разные типы возмущений, примененные к одному и тому же изображению, могут дать одно и то же значение MSE. Эти метрики были рассчитаны с использованием библиотеки Sewar [568].

5.2.3 Результаты

С целью исследования модели (уравнения 5.19 - 5.25) сначала был рассмотрен автономный динамический режим спайковой нейронной сети без влияния глиотрансмиттера и внешней стимуляции. Благодаря наличию тормозных нейронов возбуждение сети было сбалансированным, предотвращая гипервозбуждение. За первоначальной высокочастотной пачкой, возникающей в следствие произвольных начальных условий, следует редкая пачечная активность, как показано на Рис. 5.8. Спайковая нейронная сеть не была обучена, и, следовательно, ее пачки возникают нерегулярно из-за некоррелированного подпорогового шума.

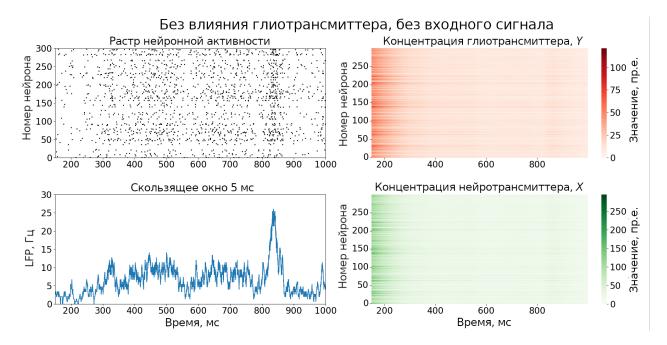


Рисунок 5.8 — Растр нейронной активности (левый верхний рисунок), соответствующая популяционная активность нейронной сети представляет собой сумму спайков нейронов сети, рассчитанную на временном окне 5 мс (левый нижний рисунок) и изменение концентраций глио-,Y, (верхний правый рисунок) и нейротрансмиттеров,X, (нижний правый рисунок) во времени.

Далее на спайковую нейронную сеть подавалось изображение в виде числа 0 (Рис. 5.7а) в соответствии с уравнением (5.25) в течение 300 мс. Пространственно-временная динамика спайковой нейронной сети показана на Рис. 5.9. Концентрации нейротрансмиттеров и глиотрансмиттеров просто следовали средней нейронной активности в соответствующих участках спайковой нейронной сети. Поскольку стимуляция носила возбуждающий характер, то нейроны перешли в режим гипервозбуждения, демонстрируя формирование пачечной активности после стимуляции. При этом пачечная активность демонстрировала квазисинхронную популяционную активность с высокой частотой спайкования. Примечательно, что все особенности пространственно-временного паттерна (Рис. 5.1)а рассеивались в динамике гипервозбуждения. Кроме того, поскольку ток стимуляции включал нулевые значения (области без цвета), синхронизация нейронов и формирование пачки не совпадали с началом стимуляции.

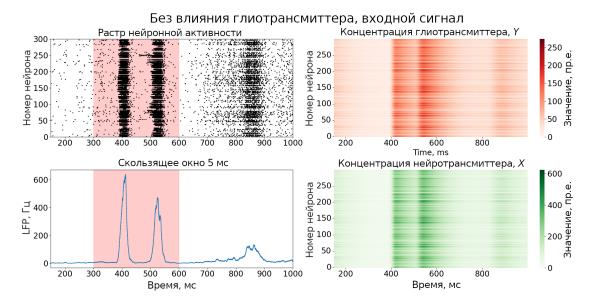


Рисунок 5.9 — Растр нейронной активности (левый верхний рисунок), соответствующая популяционная активность нейронной сети представляет собой сумму спайков нейронов сети, рассчитанную на временном окне 5 мс (левый нижний рисунок) и изменение концентраций глио-,Y, (верхний правый рисунок) и нейротрансмиттеров,X, (нижний правый рисунок) во времени. Красная область на рисунке обозначает продолжительность входного стимула.

На Рис. 5.10а показаны результаты влияния глиотрансмиттера на вероятность высвобождения нейротрансмиттера за счет депрессии синаптической передачи. Также на Рис. 5.10б показано изменение активной внеклеточной среды для отдельного синапса и эволюция мембранного потенциала единичного нейрона спайковой нейронной сети. Стоит отметить, что квазисинхронные пачки со временем были подавлены, а в спайковой нейронной сети появились редкие спайки, свидетельствующие о возвращении нейронной активности к «нормальной активности». Такая регуляция достигается за счет депрессии синаптической передачи глиотрансмиттером. В частности, параметры опосредованной глиотрансмиттером обратной связи были точно настроены таким образом, что высокочастотные пачки, активируемые, когда ядро изображения приближалось к входу, вызывали повышение концентрации глиотрансмиттера, что приводило к подавлению возбуждающей синаптической передачи. Впоследствии, после того как ядро изображения прошло через входную дверь, сеть быстро вернулась в режим редкого спайкования, отображая форму изображения на растровой диаграмме.

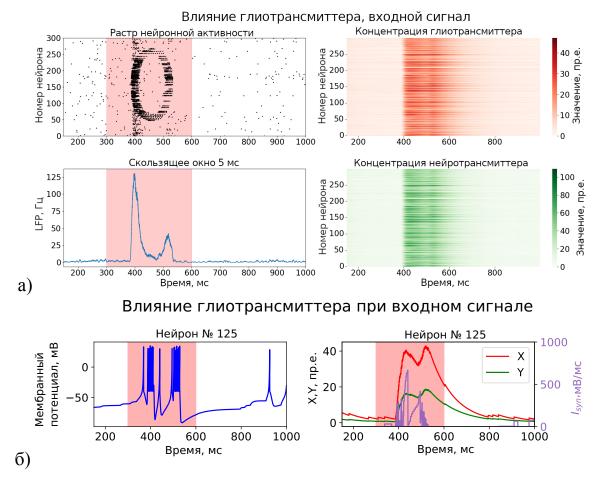


Рисунок 5.10 — **а)** Растр нейронной активности (левый верхний рисунок), соответствующая популяционная активность нейронной сети представляет собой сумму спайков нейронов сети, рассчитанную на временном окне 5 мс (левый нижний рисунок) и изменение концентраций глио-,Y, (верхний правый рисунок) и нейротрансмиттеров,X, (нижний правый рисунок) во времени. **б)** Изменение мембранного потенциала, V, для отдельного нейрона (рисунок слева) и концентрации глио-, Y, (рисунок справа), нейротрансмиттера, X, (рисунок справа) и синаптического тока, I_{sin} во времени. Красная область на рисунке указывает время подачи входного сенсорного стимула.

Далее был проведен анализ силы обратной связи глиотрансмиттера, контролируемой параметром γ_Y (Рис. 5.11), который влияет на качество представления изображения спайковой нейронной сетью. Без активации влияния глиотрансмиттера ($\gamma_Y=0$) изображение числа 0 декодируется в структуре нейронной активности в виде непериодической пачечной активности. Отметим, что по мере увеличения параметра γ_Y изображение начинает проявляться в спайковой нейронной активности, но при достижении значения параметра $\gamma_Y=0.8$ изображение начинает искажаться из-за чрезмерного подавления динамики синаптической передачи. В тоже время изображение остается визуально распознаваемым.

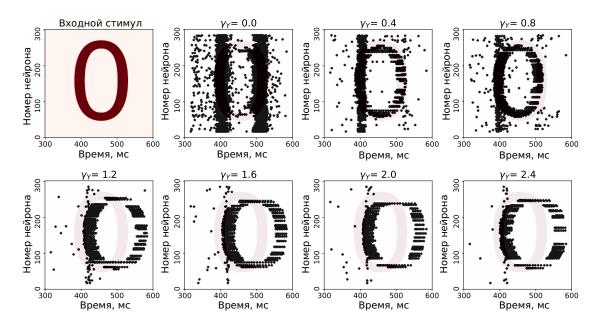


Рисунок 5.11 — Часть растровой диаграммы нейронной активности, демонстрирующая представление предъявленного паттерна при различных значениях параметра γ_Y .

Было проведено качественное сравнение исходного изображения, подаваемого в спайковую нейронную сеть в виде числа 0, и изображения, восстановленного спайковой нейронной сетью, на растровой диаграмме нейронной активности. Пример схемы сравнения показан на Рис. 5.12.

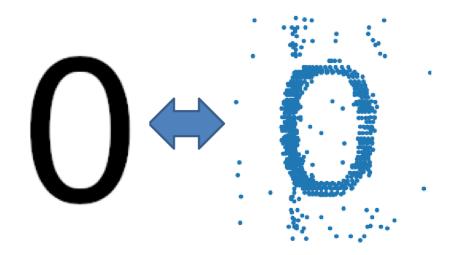


Рисунок 5.12 — Схема сравнения изображений. Слева — исходное изображение стимула, подаваемого в спайковую нейронную сеть. На правом рисунке показан размытый паттерн изображения, восстановленный с помощью спайковой нейронной сети.

На Рис. 5.13 показано сравнение растрового графика спайковой нейронной сети с воспроизведенным изображением числа 0 с изображением, подаваемым

в нейронную сеть, при изменении влияния глиотрансмиттера на синаптическую передачу (γ_Y). В качестве метрик сходства изображений использовались широко известные метрики из области компьютерного зрения и машинного обучения: MSE, RMSE, PSNR и SSIM [528].

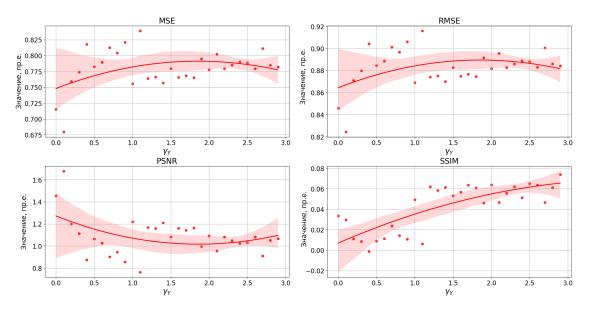


Рисунок 5.13 — Зависимость метрик сходства изображений (MSE, RMSE, PSNR и SSIM) от значения параметра γ_Y . MSE — среднеквадратическая ошибка. RMSE — корень из среднеквадратической ошибки. PSNR — пиковое отношение сигнал/шум. SSIM — индекс структурного сходства.

По мере увеличения параметра γ_Y , определяющего степень влияния глиотрансмиттера на синаптическую передачу через уменьшение вероятности высвобождения нейротрансмиттера, с одной стороны, наблюдается подавление гипервозбуждения нейронов и возврат нейронной сети к тонической активности, но с другой стороны, происходит постепенная деформация паттерна сетевой активности, воспроизводящей входной стимул, что сказывается на ухудшении значений метрик сходства изображений, таких как MSE, RMSE, PSNR, которые рассчитываются на основе попиксельного вычисления среднеквадратичной ошибки, как показано на Рис. 5.13. В тоже время, можно отметить, что наблюдаемое в спайковой активности изображение входного стимула остается узнаваемым и визуально различимым, как показано на Рис. 5.11.

Наблюдаемый эффект можно объяснить двумя причинами. С одной стороны, в ходе эксперимента изображение подавалось на спайковую нейронную сеть фрагментами длительностью 1 мс при общем времени подаче всех фрагментов 300 мс. Динамические процессы в нейронной сети, связанные с взаимодействием возбуждающих и тормозных нейронов и эволюции основных переменных во

времени, приводят к небольшим деформациям исходного сигнала в структуре спайковой нейронной сети. С другой стороны, подача сенсорного стимула приводило спайковую нейронную сеть в состояние пачечной активности, что также сказывалось на активности нейронов и синаптических весов. Такие процессы в нейронной сети делали невозможным пиксельное восстановление входного стимула, что было показано с использованием метрик сходства (MSE, RMSE, PSNR), основанных на пиксельном сравнении. Независимо от того, что подаваемое изображение семантически оказалось близко, его пиксельные различия в спайковой активности сети ухудшали значения данных метрик. Такие метрики сходства являются неоптимальными для оценки изображений семантически близких, но разных в пиксельном представлении.

Для сравнения семантически близких изображений была использована метрика сходства SSIM. С помощью нее было показано, что влияние глиотрансмиттера улучшало восстановление входного сенсорного стимула в спайковой нейронной активности. Наблюдаемый паттерн спайковой активности, хотя и имел деформации относительно пиксельного пространства, но оставался структурно и семантически похожим на входной стимул. В Приложении Б приведены дополнительные примеры с другими изображениями, подаваемыми в нейронную сеть, погруженную в активную внеклеточную среду.

5.2.4 Исследование параметров нейронов и нейронной сети

Далее изучались параметры нейрона (рефрактерный период) и нейронной сети (соотношение возбуждающих/тормозных нейронов и вероятность связи между нейронами) на восстановление входного сенсорного стимула в виде паттерна спайковой активности в присутствии и отсутствии влияния глиотрансмиттера на синаптическую передачу.

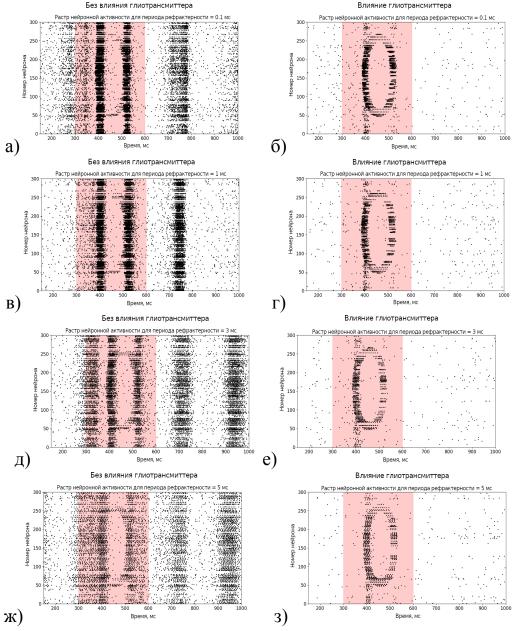


Рисунок 5.14 — Растр спайковой нейронной активности при подаче на нейронную сеть входного сенсорного стимула (Рис.5.1а) (красная область) в присутствии (правая панель — б, г, е, з) и отсутствии (левая панель - а, в, д, ж) влияния глиотрансмиттера при различных параметрах периода рефрактерности нейрона: 0,1 мс, 1 мс, 3 мс и 5 мс.

Изменение рефрактерного периода нейрона не приводит к исчезновению пачечной активности и проявлению паттерна активности нейронов, воспроизводящего входной стимул (левая панель на Рис. 5.14). Погружение нейронной сети в активную внеклеточную среду, формируемую глиотрансмиттером, приводит к исчезновению пачечной активности и восстановлению входного стимула в паттерне нейронной активности (панель справа на Рис. 5.14).

Для исследования влияния соотношения возбуждающих и тормозных нейронов в сети на восстановление входного сенсорного стимула в паттерне нейронной активности при наличии и отсутствии влияния глиотрансмиттера на вероятность высвобождения нейротрансмиттера были рассмотрены три случая: 1:1 (количество возбуждающих нейронов равно количеству тормозных нейронов), 1:4 (возбуждающих нейронов в 5 раз меньше чем количество тормозных нейронов) и 4:1 (возбуждающих нейронов в 5 раз больше количества тормозных нейронов).

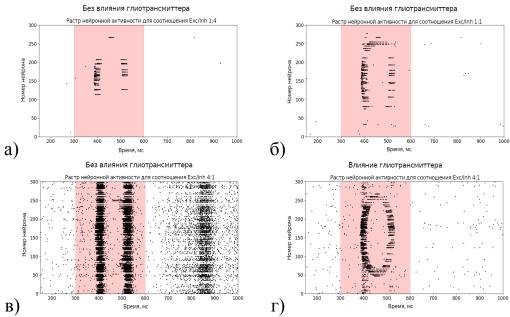


Рисунок 5.15 — Растровая диаграмма нейронной активности при подаче входного сенсорного стимула с Рис. 5.1а на нейронную сеть (красная область) при наличии (г) и отсутствии (а, б, в) влияния глиотрансмиттера при разном соотношение возбуждающих и тормозных нейронов: 1:1,1:4,4:1.

Как видно, входной стимул практически не проявляется в виде паттерна нейронной активности в случае с равным или большим количеством тормозных нейронов относительно возбуждающих (Рис. 5.15а и Рис. 5.15б). Однако стоит отметить, что такое соотношение возбуждающих и тормозных нейронов экспериментально не наблюдается [557—562], в отличие от случая, когда возбуждающих нейронов сравнительно больше по количеству, чем тормозных нейронов (Рис. 5.15в). В случае с большим количеством возбуждающих нейронов относительно тормозных (4:1) входной сенсорный стимул будет вызывать появление пачечной активности нейронной сети (Рис. 5.1в). Подавление гипервозбуждения нейронов за счет депрессии синаптической передачи глиотрансмиттером позволяет восстановить подаваемое изображение в паттерне нейронной активности (Рис. 5.15г).

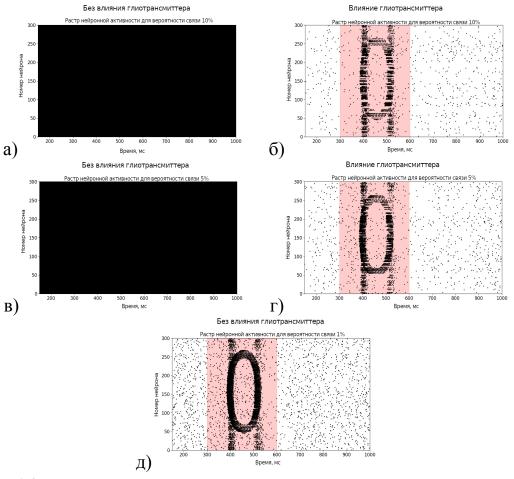


Рисунок 5.16 — Растровая диаграмма нейронной активности при подаче входного сенсорного стимула с Рис. 5.1а на нейронную сеть (красная область) в присутствии (б, г) и отсутствии (а, в, д) влияния глиотрансмиттера при разной вероятности связи между нейронами: 1%, 5% и 10%.

Далее было проведено исследование влияния вероятности связи между нейронами на восстановление входного сенсорного стимула как паттерна спайковой активности при отсутствии и наличии влияния глиотрансмиттера на вероятность высвобождения нейротрансмиттера. Можно заметить, что только в случае очень низкой вероятности связи (1%) можно восстановить входной стимул без участия глиотрансмиттера (Рис. 5.16д). Однако при увеличении вероятности связи до 5% и более в ответ на входной стимул возникает гипервозбуждение нейронной сети (Рис. 5.16а и Рис. 5.16в), что требует участие глиотрансмиттера для ее подавления и представления входного стимула в виде паттерна нейронной активности (Рис. 5.16б и Рис. 5.16г).

Растущий интерес к возможной роли глиальных клеток в регуляции нейронной активности и различных процессов в мозге привел к появлению подраздела вычислительной нейробиологии под названием *вычислительная глионаука* [33]. Подобно недавним работам по моделированию нейрон-глиальных сетей (см.,

в частности, [32; 217]), данное исследование также демонстрирует, что нейронная сеть, погруженная в активную внеклеточную среду, сформированную глиотрансмиттером, может демонстрировать не только поддержание регулярной пачечной активности, лежащей в основе многих когнитивных процессов, но и семантически восстанавливать входной сенсорный стимул за счет своей внутренней структуры. Глиотрансмиттер таким образом может участвовать в реализации интерфейса между информационными паттернами и их внутренним представлением в структуре нейронной сети. В рамках модели синаптические веса в начальный момент времени определялись случайным образом и впоследствии модифицировались глиотрансмиттером. Все предъявляемые сенсорные стимулы вызывали формирование непериодической синхронной активности, которая пропадала при синаптической депрессии, вызванной глиотрансмиттером.

Стоит отметить, что модель учитывает специфическую модуляцию спайковой нейронной сети, при которой нейроны могут синхронизироваться и проявлять непериодическую пачечную активность как следствие гипервозбуждения. Для подавления гипервозбудимости нейронов в модель вводили депрессию синаптической передачи с помощью влияния глиотрансмиттера на активность нейронов. К настоящему времени реализуются различные нейроморфные устройства на основе мемристоров, позволяющие имитировать основные регуляторные механизмы, в том числе глию [39]. Такие регуляторные механизмы, опосредованные активной внеклеточной средой и наблюдаемые в динамике отдельного синапса, позволят включить их в новые мемристивные устройства и расширить возможности систем нейроморфных вычислений.

Предложенные модели первичной обработки визуальной информации в импульсной нейронной сети при пространственном и временном кодировании подаваемого изображения с учетом управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, рассмотренные в данной Главе и включающие экспериментальные эффекты, наблюдаемые на молекулярно-клеточном уровне [104; 120; 509; 530], позволяют моделировать сложные когнитивные процессы представления визуальной информации в нейронной активности мозга, исследуемые с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [569]. Функциональная магнитно-резонансная томография произвела революцию в нашем понимании того, как мозг обрабатывает визуальную информацию. Этот неинвазивный метод визуализации позволяет исследователям наблюдать и измерять нейронную активность в ответ на визуальные стимулы, предоставляя

информацию о их процессе обработки в коре. фМРТ измеряет активность мозга, выявляя изменения в оксигенации и кровотоке крови, которые происходят в ответ на нейронную активность. Когда область мозга более активна, она потребляет больше кислорода, и сигнал фМРТ — в частности, сигнал, зависящий от уровня кислорода в крови (BOLD), — отражает эти изменения. Этот принцип лежит в основе использования фМРТ для изучения визуальной обработки, поскольку исследователи могут предъявлять визуальные стимулы и наблюдать полученные паттерны активации мозга. На Рис. 5.17 показано восстановление предъявляемого видео в паттерне нейронной активности с помощью сигнала BOLD [569].

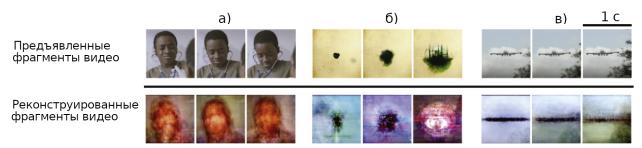


Рисунок 5.17 — В верхней строке показаны три кадра из видео (**a**, **б** и **в**), использованного в эксперименте, взятые с интервалом в 1 с. В нижней строке показаны восстановленные кадры видео в паттерне нейронной активности через сигнал BOLD [569].

Одним из наиболее значимых применений фМРТ в визуальной нейробиологии является картирование зрительной коры. Ранние исследования показали, что различные области зрительной коры специализируются на обработке различных аспектов зрительной информации, таких как ориентация, движение и цвет. Например, Энгель и др. [570] использовали фМРТ для создания ретинотопических карт, показывающих, как зрительное поле представлено в первичной зрительной коре (V1). Эти карты показывают, что смежные области в зрительном поле обрабатываются смежными областями в V1, сохраняя пространственную компоновку зрительного ввода. Недавние достижения в методах анализа фМРТ позволили исследователям декодировать определенную визуальную информацию из паттернов мозговой активности. Это включает в себя использование алгоритмов машинного обучения для интерпретации сложных данных, полученных с помощью фМРТ. Основополагающее исследование Кея и др. [571] продемонстрировало, что можно реконструировать просмотренные изображения из данных фМРТ с удивительной точностью. Они обучили модель на реакциях фМРТ на набор естественных изображений, а затем использовали эту модель для прогнозирования изображений, которые субъекты просматривали во время

фазы тестирования, достигнув впечатляющих результатов. фМРТ также сыграла важную роль в изучении того, как зрительные области более высокого порядка способствуют восприятию и познанию. Исследования показали, что такие области, как латеральный затылочный комплекс, участвуют в распознавании объектов, в то время как веретенообразная область лица специализируется на восприятии лиц. Хаксби и др. [572] использовали фМРТ, чтобы продемонстрировать, что паттерны активности в этих областях могут использоваться для распознавания различных категорий зрительных стимулов, таких как лица и дома, предполагая, что эти области кодируют различные типы зрительной информации. Несмотря на свои мощные возможности, фMPT имеет ограничения. Сигнал BOLD является косвенным измерением нейронной активности, и его пространственное и временное разрешение ограничены. Гемодинамический ответ, который измеряет фМРТ, происходит в течение нескольких секунд, что медленно по сравнению с быстрой активацией нейронов. Кроме того, данные фМРТ могут быть зашумленными, требуя сложных методов анализа для извлечения значимой информации. Будущие исследования направлены на преодоление этих ограничений путем интеграции фМРТ с другими методами визуализации, такими как магнитоэнцефалография (МЭГ) и электроэнцефалография (ЭЭГ), которые предлагают более высокое временное разрешение. Объединение этих методов может обеспечить более полное понимание нейронной активности, лежащей в основе визуальной обработки, а построение релевантных математических моделей позволит разобраться в механизмах представления визуальной информации в мозгу.

5.3 Выводы и результаты

В главе были исследованы механизмы и сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, представленной, в частности, глиотрансмиттером, на временах порядка секунд на кодирование информации в импульсной нейронной сети. Были разработаны математические модели первичной обработки визуальной информации в импульсной нейронной сети при пространственном и временном кодировании подаваемого изображения с учетом управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой. Было получено, что такая регуляция делает нейронную сеть устойчивой к шумовым возмущениям, сохраняя форму исходного декодированного изображения. Использование метрик схожести изображений MSE, RMSE, PSNR, SSIM, показало, что активная внеклеточная среда эффективно улучшают качество декодирования изображений. Было также показано, что модуляция активной внеклеточной средой активности нейронов может предотвратить вызванное сенсорной стимуляцией гипервозбуждение и непериодическую пачечную активность в спайковой нейронной сети. Такое управление динамическими режимами синапса служит одним из адаптивных механизмов регулирования активности нейронов между пачечным и тоническим режимами в ответ на сенсорный стимул, что является важным механизмом для формирования сенсорных кортикальных представлений.

В пятой главе диссертационной работы получен следующий основной результат:

Показано, что нейронная сеть, погруженная в активную внеклеточную среду, становится устойчива к шумовым возмущениям, сохраняя форму исходного декодированного изображения. Активная внеклеточная среда выступает одним из механизмов переключения тонической и пачечной активности в таламокортикальной системе при сенсорном входе. Предложенные модели первичной обработки визуальной информации в импульсной нейронной сети воспроизводят экспериментально наблюдаемое представление визуальной информации в нейронной активности мозга.

Глава 6. Апробация механизмов управления динамическими режимами синапсов в реализации обучения и памяти нейроморфных технических систем

Результаты данной главы опубликованы в публикациях [670; 685—689; 722; 690; 691; 696—702; 723; 724]. Данная глава посвящена прикладным аспектам использования разработанных моделей управления динамическими режимами синапсов при реализации обучения и памяти в рамках нейроморфных технических систем. Мемристор представляет собой пассивный электрический компонент, способный изменять свое сопротивление в зависимости от протекшего через него электрического тока. С позиции микроэлектроники мемристивные устройства обеспечивают компактную, многоуровневую и энергонезависимую память [448]. В основе мемристивной пластичности лежит способность мемристоров изменять свою проводимость в ответ на электрические стимулы [459]. Эти изменения в проводимости позволяют адаптивно регулировать синаптические веса и имитировать процессы, подобные долговременной потенциации (LTP) и депрессии (LTD), которые имеют решающее значение в обучении и памяти биологической нейронной сети [460]. Интегрируя мемристоры в модели нейронных сетей, исследователи стремятся воспроизвести ключевые характеристики синаптической пластичности и изучить потенциал аппаратных реализаций для нейроморфных вычислений [461].

Одним из механизмов регуляции пачечной активности нейронной сети является синаптическая пластичность. Экспериментально были изучены различные механизмы пластичности для регуляции пачечной активности нейронной сети. Одним из ярких примеров является пластичность, зависящая от времени спайков (STDP), правило, согласно которому время пресинаптических и постсинаптических спайков определяет изменение синаптического веса. Было показано, что STDP может влиять на пачечную активность нейронной сети [573—575]. Мемристоры, наноустройства с настраиваемым сопротивлением, обладают высоким потенциалом для аппаратной имитации синаптической пластичности. Эти устройства, обладающие способностью имитировать определенные аспекты биологической синаптической пластичности, можно использовать для регуляции сетевой динамики, в том числе пачечной активности [576; 577]. Имитация мемристивным устройством синаптической пластичности позволяет его интегрировать в более сложные биоморфные системы, воспроизводящие когнитивные функции,

к примеру распознавание запахов, что значительно расширяет их практическое применение.

Также в данной главе исследуются эффекты кратковременной памяти, управляемой активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами, в модели искусственной нейронной сети для задачи классификации изображений. Недавние исследования показывают, что глиотрансмиттеры в активной внеклеточной среде играют решающую роль в модуляции кратковременной памяти и регуляции синаптической передачи [132], а также способствуют формированию долговременной памяти [578]. В этой Главе представлена новая гибридная модель кратковременной памяти, которая объединяет кратковременную синаптическую пластичность, активность синапсов, регулируемую глиотрансмиттерами, и сверточную нейронную сеть. Эта гибридная модель более эффективна, чем рекуррентная нейронная сеть, в реализации кратковременной памяти.

6.1 Регуляция пачечной активности в нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, с синаптической пластичностью

Феномен пачечной активности нейронной сети, характеризующийся синхронизированной спайковой активностью между группами нейронов, играет решающую роль в нейронных сетях [579]. Пачечная стимуляция, включающая множественные спайки, за которыми следуют периоды покоя, повышает надежность синаптической передачи и облегчает избирательную коммуникацию нейронов [555; 580]. Такая синхронизация нейронов жизненно важна для передачи информации в спайковых нейронных сетях, влияя на их динамику и вычислительную эффективность [581; 582]. Пачечная активность кодирует сложные закономерности и временные взаимосвязи, имеющие решающее значение для обработки информации [583]. Механизмы, лежащие в основе пачечной активности, возникают из взаимодействия возбуждающих и тормозных связей, топологии сети и свойств отдельных нейронов [517; 584]. Временная точность пачечных паттернов поддерживает механизмы обучения, такие как пластичность Хебба, путем облегчения синаптических модификаций, зависящих от времени спайков [585; 586]. Механизмы пластичности, зависящей от времен возникновения пачек,

сходные с пластичностью, зависящей от времен возникновения спайков (STDP), подчеркивают значение последовательностей спайков в пачках для формирования сетевых связей [587; 588]. Регулирование пачечной активности сети часто включает в себя манипулирование механизмами синаптической пластичности, такими как STDP, влияя на тенденции к генерации пачек [573—575].

Мозг полагается на синаптические корректировки различных функций [328], от базового двигательного контроля до высших когнитивных процессов, при этом в последнее время особое внимание уделяется тормозным связям [329]. Тормозная синаптическая пластичность (IP) включает в себя разнообразные формы, включая модуляцию пресинаптического высвобождения, изменения активности постсинаптических рецепторов и гетеросинаптическую пластичность, которые имеют решающее значение для поддержания баланса между возбуждением и торможением [335].

Механизмы формирования IP различаются в зависимости от области мозга и включают передачу сигналов кальция, активацию рецептора NMDA и ретроградные мессенджеры, такие как оксид азота (II) и эндоканнабиноиды [336—338; 340]. Пресинаптическая LTP и LTD, опосредованная NMDA-рецепторами или эндоканнабиноидами, динамически регулируют высвобождение тормозных нейротрансмиттеров [352; 354—356; 358]. Гомосинаптические механизмы, включающие прямые ГАМКергические афференты и кальций-зависимые изменения в ГАМКергических соединениях, играют решающую роль в модуляции тормозной синаптической силы. Кроме того, для некоторых ГАМКергических синапсов была идентифицирована пластичность, зависящая от времен возникновения спайков (STDP) [385]. Тормозная синаптическая пластичность необходима для поддержания баланса возбуждения и торможения, стабилизации динамики сети и корректировки представления стимулов в вычислительных моделях. Она также участвует в обучении, процессах памяти и координации движений [414—416]. В работе [575] были исследованы кортикальные нейроны, поддерживающие баланс между возбуждающими и тормозными синаптическими токами за счет синаптической пластичности тормозных синапсов. Было показано, что тормозная пластичность в рекуррентных сетях служит гомеостатическим механизмом, приводящим к асинхронным нерегулярным состояниям сети. Кроме того, предполагается, что этот механизм позволяет формировать и поддерживать синаптические воспоминания, которые могут быть реактивированы внешними раздражителями. В данном разделе диссертационной работы предлагается

новая модель спайковой нейронной сети с синаптической пластичностью тормозных синапсов и управлением динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой. В случае активности только тормозной пластичности модель спайковой нейронной сети демонстрирует асинхронную активность нейронов, в тоже время присутствие глиальной регуляции синаптической передачи в возбуждающих синапсах позволяет сохранить синхронизацию нейронов и формирование пачечной активности.

6.1.1 Описание модели

Модель нейрона

Изменение мембранного потенциала нейронов определялось с помощью простой модели типа «сброса и накопления» (LIF) с возбуждающими и тормозными синапсами, активность которых определялась проводимостью, и постоянным входным током I_{ext} [575; 589; 590] в следующем виде:

$$\begin{cases}
C_m \frac{dV_i}{dt} = -g_l(V_i - E_l) - g_{syn}(V_i - E_{syn}) + I_{ext}) \\
\tau_{syn} \frac{dg_{syn}}{dt} = -g_{syn} + \sum_{i=1} w_i \cdot \delta \left(t - t_{spike,i}\right)
\end{cases}$$
(6.1)

где V_i — мембранный потенциал, E_l — равновесный потенциал утечки, g_l — проводимость, syn = exc,inh — индексы для возбуждающих и тормозных элементов модели, E_{syn} — реверсивный потенциал возбуждающей и тормозной проводимости, I_{ext} — прямой входной ток, C_m — емкость мембраны, τ_{syn} — постоянные времени возбуждающих и тормозных синаптических входов, w_i — синаптический вес нейрона $i, t_{spike,i}$ — время появления спайка в нейроне i, а член суммирования справа учитывает синаптические активации вследствие пресинаптических спайков. Значение веса w_i может варьироваться в зависимости от того, учитывается синаптическая пластичность или нет.

Модель нейрона типа «сброса и накопления» (LIF) — это широко используемая математическая модель в вычислительной нейробиологии, которая упрощает

описание динамически режимов отдельных нейронов. В данной модели заложен лишь механизм генерации импульса в ответ на синапические входы, что упрощает исследование сетевых режимов и позволяет ее описать в виде простой системы дифференциальных уравнений (6.1). Когда мембранный потенциал V_i достигает порогового значения V_t , то на нейроне генерируется спайк и значение мембранного потенциала сбрасывается до значения V_{reset} .

Вычислительная эффективность данного типа моделей нейронов является одним из ее ключевых преимуществ, что делает ее популярным выбором в вычислительной нейробиологии и при моделировании нейронных сетей. Эффективность модели LIF обусловлена ее простотой и низкими вычислительными затратами, что позволяет моделировать большие сети нейронов в реальном времени. Можно отметить несколько преимуществ, определяющих эффективность данной модели нейрона в вычислительном отношении:

- **Низкая вычислительная сложность:** в модели LIF используется простое дифференциальное уравнение, что минимизирует вычислительную сложность [582].
- **Детерминированная генерация спайка:** генерация спайка в модели LIF является детерминированной, что устраняет необходимость в сложных случайных процессах [517].
- Событийно-ориентированное моделирование: моделирование может управляться событиями, что позволяет экономить вычислительные ресурсы за счет обновления нейронов только при возникновении спайков [517].
- **Распараллеливание:** ее простота позволяет эффективно выполнять параллельные вычисления, ускоряя моделирование [582].
- Аппроксимация времени спайка: например, экспоненциальное затухание мембранного потенциала можно аппроксимировать как линейное затухание за небольшие интервалы времени, что упрощает процесс численного интегрирования [582].

Тормозная синаптическая пластичность

В ряде экспериментальных работ было показано, что тормозные синапсы претерпевают изменения с совпадающей пре- и постсинаптической активностью в пределах временного окна τ_{STDP} [575; 591; 592]. Кроме того, отдельные пресинаптические спайки вызывают снижение синаптической эффективности. Данное явление моделируется с помощью симметричного правила обучения, зависящего от времени спайка между пресинаптическим нейроном j и постсинаптическим нейроном i [575]. Потенциация зависит от $\Delta t = |t_j - t_i|$, тогда как депрессия возникает с каждым пресинаптическим спайком на фиксированную величину α . Это правило пластичности, зависящей от времени спайка (STDP), применяется к тормозным синапсам на возбуждающих клетках. Синаптические изменения W_{ij} определяются синаптическим следом x_i , присвоенным каждому нейрону, следующему $\tau_{STDP} \frac{dx_i}{dt} = -x_i$ с $\tau_{STDP} = 20$ мс. Для каждого пре- или постсинаптического события W_{ij} обновляется следующим образом:

$$W_{ij} \to W_{ij} + \eta \, (x_i - \alpha)$$
 для пресинаптических спайков в момент времени t_j и $W_{ij} \to W_{ij} + \eta x_j$ для постсинаптических спайков в момент времени t_i (5)

где η — скорость обучения, а $\alpha = 2 \times \rho_0 \times \tau_{STDP}$, где ρ_0 является постоянным параметром.

Управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой

В предлагаемой модели каждый спайк запускает высвобождение нейротрансмиттера, при этом глутаматергические синапсы построены с учетом концепции трехчастного синапса. Предыдущие исследования [144; 526] показывают, что метаболизм, опосредованный глутаматом, приводит к синхронизированной активации нейронов. Для упрощения была использована феноменологическая модель, описывающая изменения концентрации глутамата. Используя подход среднего

поля, среднюю внесинаптическую концентрацию глутамата X для каждого возбуждающего синапса можно записать с помощью следующих уравнений:

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} + b_X \theta \left(t - t_{\text{spike}}^i \right). \tag{6.2}$$

Здесь b_X представляет собой долю высвобождения глутамата, а τ_X — время релаксации. При генерации импульса на нейроне происходит высвобождение нейротрансмиттера в синаптическую щель, имеющего время релаксации τ_X , равного 20 мс. Часть нейротрансмиттера за счет спилловера перемещается в сторону глиальных клеток, инициируя кальций-зависимое высвобождение глиотрансмиттера. Упрощенно этот процесс можно записать следующим образом [673; 676]:

$$\frac{dY}{dt} = -\alpha_Y Y + \frac{\beta_Y}{1 + exp(-X + X_{thr})}. (6.3)$$

В уравнении (6.3) Y представляет собой концентрацию глиотрансмиттера вблизи соответствующего возбуждающего синапса, а α_Y — скорость клиренса со значениями параметров $\alpha_Y = 120$ мс, $\beta_Y = 1$, $X_{thr} = 4$. Второй член уравнения (6.3) описывает выработку глиотрансмиттера, когда концентрация среднего поля превышает порог X_{thr} .

Было обнаружено, что глиотрансмиттер модулирует вероятность высвобождения нейротрансмиттера, влияя на синаптическую потенциацию или депрессию [131; 132; 511]. В предлагаемой модели рассматривается потенциация синаптической передачи (увеличение вероятности высвобождения нейротрансмиттера) для глутаматергических синапсов во время генерации пресинаптических спайков нейронов:

$$w_{exc} \leftarrow w_{exc} + \Delta w_{exc} \left(1 + \frac{\gamma_Y}{1 + exp(-Y + Y_{thr})}\right). \tag{6.4}$$

Здесь w_{exc} представляет собой вес глутаматергических синапсов между нейронами, а γ_Y — коэффициент, отражающий влияние глиотрансмиттера на синаптические связи.

Нейронная сеть

На Рис. 6.1 показана схема спайковой нейронной сети, состоящей из 8000 возбуждающих нейронов (изображенных красным) и 2000 тормозных нейронов (изображенных синим), соединенных между собой с 2-процентной вероятностью связи по схеме «все со всеми». На этом изображении тормозно-возбуждающие связи (выделены жирными синими стрелками) состоят из синапсов с тормозной синаптической пластичностью. Схема также иллюстрирует механизм управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, реализуемый для глутаматергических синапсов. Активность большинства синаптических связей описывается уравнениями 6.1, кроме возбуждающе-возбуждающих и возбуждающе-тормозных синаптических связей, динамика которых описывалась уравнением 6.4.

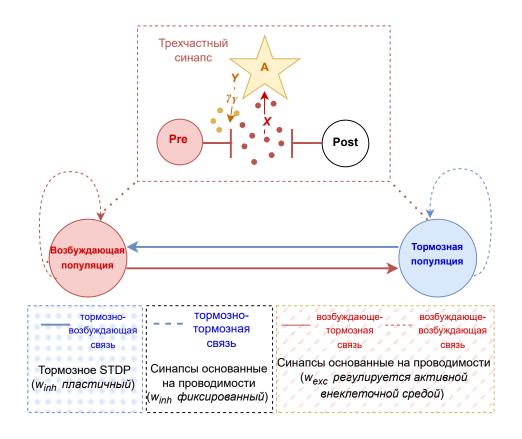


Рисунок 6.1 — Схема спайковой нейронной сети с тормозной синаптической пластичностью и управлением динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой.

Частота популяционной активности определялась путем суммирования спайков нейронов в секунду, а сглаживание достигалось с использованием гауссианы со стандартным отклонением $0.5\,\mathrm{mc}$.

6.1.2 Результаты

В работе было исследовано управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой спайковой нейронной сети с тормозной синаптической пластичностью для трех случаев:

- Нейрональная синхронизация без регуляции;
- Подавление синхронизации нейронов с помощью тормозной синаптической пластичности;
- Восстановление синхронизации нейронов в присутствии тормозной синаптической пластичности за счет управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой.

Для последних двух случаев симуляция модели спайковой нейронной сети в течение первой секунды проводилась без каких-либо регуляций. Общая продолжительность симуляции составляла 10 секунд.

Сначала рассмотрим динамический режим нейронной сети в отсутствие каких-либо регуляций. Сеть демонстрирует синхронную активность (Рис. 6.2), часто встречаемую в экспериментальных работах на клеточных культурах нейронов [540].

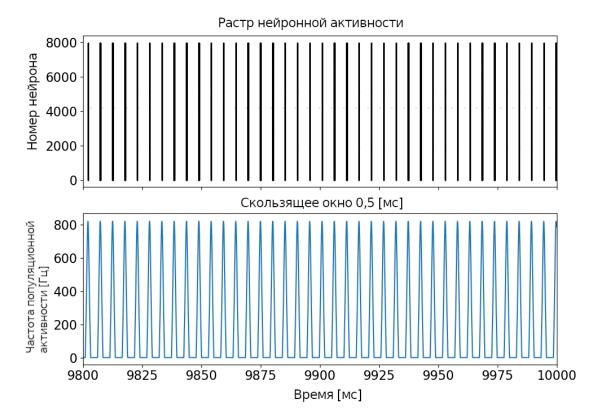


Рисунок 6.2 — Растр импульсной активности нейронной сети (сверху) в отсутствие регуляций и соответствующая частота популяционной активности нейронов (снизу).

Все заметно меняется при добавлении тормозной синаптической пластичности для тормозно-возбуждающих связей.

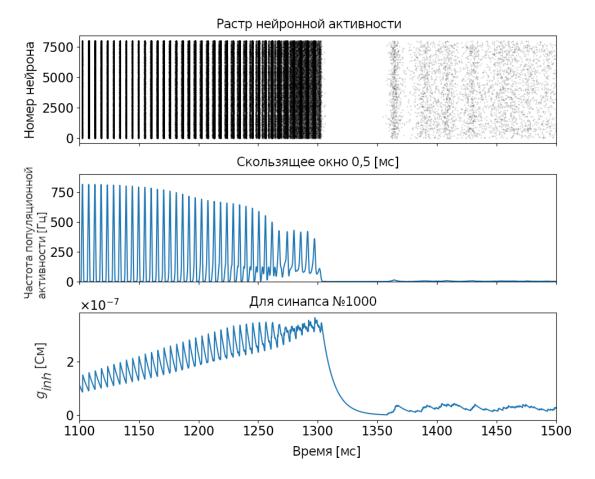


Рисунок 6.3 — Растровая диаграмма (сверху) нейронной активности спайковой нейронной сети, соответствующая частота популяционной активности (в середине) и изменение синаптической проводимости в одном из тормозновозбуждающих синапсов (снизу) в присутствии тормозной синаптической пластичности.

Как можно заметить из Рис. 6.3 учет тормозной синаптической проводимости в тормозно-возбуждающих синапсах приводит к постепенному изменению динамического режима нейронной сети. Тормозная синаптическая пластичность приводит к постепенной адаптации синаптических связей, ведущей к изменению процессов возбуждения и торможения нейронной сети. Пачки на растровой диаграмме Рис. 6.3 со временем становятся более длительными, межпачечное расстояние уменьшается (можно наблюдать визуально из Рис. 6.3), как и уменьшается амплитуда частоты популяционной активности. Все меньшее количество нейронов участвует в образовании пачки, и после 1.3 секунды происходит резкий переход в асинхронное состояние нейронной сети.

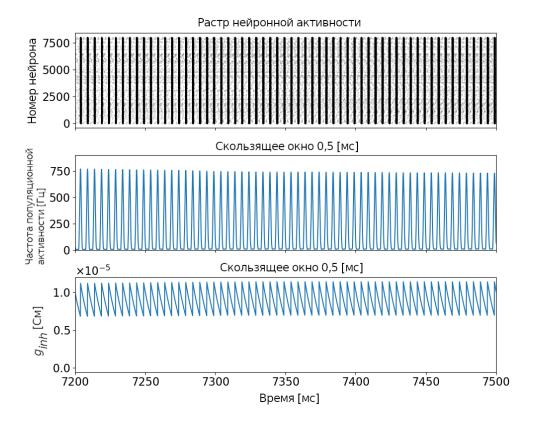


Рисунок 6.4 — Растровая диаграмма (сверху) нейронной активности спайковой нейронной сети, соответствующая частота популяционной активности (в середине) и изменение синаптической проводимости в одном из тормозновозбуждающих синапсов (снизу) в присутствии всех регуляций.

Более интересная нейронная активность наблюдается, когда в модели учитывается не только тормозная синаптическая пластичность, но и управление динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой (Рис. 6.4). Даже в присутствии тормозной пластичности в данном случае нейронная сеть будет сохранять синхронную активность.

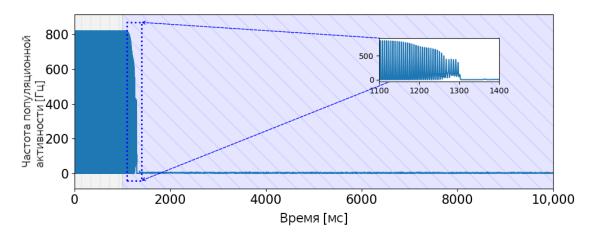


Рисунок 6.5 — Частота популяционной активности нейронной сети при тормозной синаптической пластичности.

Синяя область на Рис. 6.5 демонстрирует период активности тормозной синаптической пластичности. Изменение динамического режима нейронной сети происходит заметно быстро. Асинхронное состояние нейронной сети сохраняется на протяжении всего периода симуляции модели после перехода из состояния синхронной активности. В интервале от 0 до 1 секунды, что соответствует серой области на Рис. 6.5 и Рис. 6.6, отсутствию какие-либо регуляции.

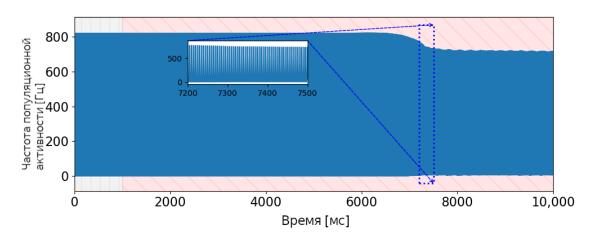


Рисунок 6.6 — Изменение частоты популяционной активной нейронов в присутствии всех регуляций.

Красная область на Рис. 6.5 соответствует учёту всех регуляций в модели. Можно заметить, что изменение амплитуды частоты популяционной активности происходит не сразу и держится порядка 5 секунд. Рис. 6.4 построен на промежутке от 7,2 до 7,5 секунд Рис. 6.6. Можно заметить, что нейронная сеть демонстрирует синхронную активность с небольшим изменением амплитуды пачек (менее 10 процентов). При этом визуально не меняются межпачечные интервалы.

Затем было проведено исследование влияния пластичности астроцитов на среднюю частоту генерации пачек (Рис. 6.7а) и среднее количество спайков (Рис. 6.7б) в присутствии тормозной синаптической пластичность. Для этого были рассмотрены временные реализации длительностью 10 секунд. Затем значения для 5 экспериментов усредняли и вносили на график. При расчете среднего количества спайков и средней частоты генерации пачек не учитывалась первая секунда симуляции модели, поскольку в этот период могли происходить переходные процессы.

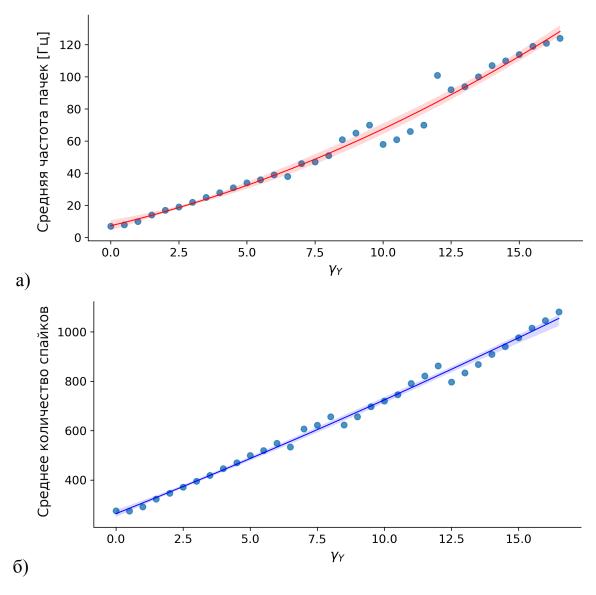


Рисунок 6.7 — (а) Зависимость частоты генерации пачек от параметра γ_Y . (б) Зависимость средней частоты спайков от параметра γ_Y .

Можно заметить, что с увеличением параметра γ_Y увеличивается частота пачек. Ненулевое первое значение объясняется тем, что существует переходный период влияния тормозной пластичности, который занимает некоторое время.

Ранее исследователями было получено, что баланс возбуждения и торможения в нейронной сети может поддерживаться за счет синаптической пластичности в тормозных синапсах. Введение такой синаптической пластичности в сеть приводит к формированию асинхронной нейронной активности. В данной работе показана возможность управления пачечной активность спайковой нейронной сетью за счет учета тормозной синаптической пластичности для тормозных синапсов между тормозными и возбуждающими нейронами, а также управления динамикой возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой. Такой механизм управления динамикой возбуждающих синапсов может выступать до-

полнительным механизмом поддержания гомеостаза в нейронной сети помимо синаптической передачи, существующей на более быстром временном масштабе.

6.2 Регуляция пачечной активности спайковой нейронной сети, снабженной мемристивной пластичностью

Новый способ управления пачечной активности предполагает использование мемристивной пластичности. Мемристоры, наноустройства с настраиваемым сопротивлением, предлагают потенциал для аппаратной имитации синаптической пластичности. Эти устройства, обладающие способностью имитировать определенные аспекты биологической синаптической пластичности, можно использовать для регулирования динамических режимов сети, в том числе пачечной активности [576; 577]. Мемристивная пластичность представляет собой многообещающее направление в области обработки информации и вычислительных систем [458; 459]. Мемристор, фундаментальный элемент мемристивных систем, демонстрирует уникальное электрическое поведение, что позволяет ему изменять свое сопротивление в ответ на приложенные электрические сигналы. Эта особенность наделяет мемристоры способностью хранить и обрабатывать информацию, что сродни синаптической пластичности, наблюдаемой в биологических системах [460]. В последние годы наблюдается повышенный интерес использования мемристивных устройств в вычислительных системах [459]. Используя способность мемристора модулировать свое сопротивление, эти устройства можно использовать в качестве элементов памяти, логических переключателей и даже синапсоподобных компонентов в нейроморфных системах [422]. Использование мемристоров в микроэлектронике позволит создать эффективные и масштабируемые вычислительные системы, имитирующие функциональные возможности биологических нейронных сетей [461]. В основе мемристивной пластичности лежит способность мемристоров изменять свою проводимость в ответ на электрические стимулы [459]. Это изменение проводимости может происходить посредством различных механизмов, таких как миграция заряженных дефектов или реструктуризация мемристивного материала. Эти изменения в проводимости позволяют адаптивно регулировать синаптические веса и устанавливать процессы, подобные долговременной потенциации (LTP) и долговременной депрессии

(LTD), которые имеют решающее значение для функций обучения и памяти в биологических нейронных сетях [460]. Потенциал мемристивной пластичности в вычислительных системах огромен. Эти устройства дают возможность разрабатывать новые вычислительные архитектуры, использующие их параллелизм, энергонезависимость и низкое энергопотребление [459]. Интегрируя мемристоры в модели нейронных сетей, исследователи стремятся воспроизвести ключевые характеристики синаптической пластичности и изучить потенциал аппаратных реализаций для нейроморфных вычислений [461]. Феномен пачечной активности широко изучается в различных областях, включая нейробиологию [593], химические системы [594] и механику жидкости [595]. В настоящее время активные исследования направлены на управление динамическими режимами в различных системах, в том числе использующих мемристивные устройства. Термоакустические исследования показывают, что пачечная активность в первую очередь является результатом взаимодействия медленных и быстрых колебаний в ламинарных и слаботурбулентных системах, тогда как турбулентность играет преобладающую роль в высокотурбулентных системах [596]. Модель неструктурированной нейронной сети, основанная на нейроне Хиндмарша-Роуза и мемристивных связях, демонстрирует синхронизацию между нейронами с разными типами связей [597]. Формирование смешанных колебаний наблюдается в системе трёх связанных неавтономных LCR-генераторов с общей нелинейностью, достигаемой с помощью мемристивных устройств [598]. Кроме того, предложена и изучена модель системы Симидзу-Мориока на основе мемристора, иллюстрирующая пачечную активность [599]. В разработанной модели фокус направлен на пачечную активность — устоявшуюся концепцию в нейробиологии, определенную в работах Ижикевича [579; 580; 593]. Используя биологически функциональную модель кортикальных схем, в диссертационной работе было показано, что мемристивная пластичность, позволяющая имитировать синаптическую пластичность, зависящую от времен возникновения спайков, может выступать техническим аналогом гомеостатической регуляции ритмогенеза в мозгу, наблюдаемой в экспериментах [575] и описанной в разделе 6.1. Эти результаты имеют потенциальное значение для разработки инвазивных нейроинтерфейсов [465].

6.2.1 Описание модели

Для описания изменения мембранного потенциала нейрона использовалась модель типа «сброса и накопления», более детально описанная в месте с возбуждающими и тормозными синапсами в подразделе 6.1.1. В данной модели тормозная синаптическая пластичность была заменена на мемристивную пластичность, описание которой приведено ниже.

Модель нанокомпозитных мемристоров $(CoFeB)_x (LiNbO_3)_{1-x}$ была использована для описания синаптической пластичности между возбуждающими и тормозными нейронами [38]. Математически ее можно записать в следующем виде:

$$\Delta w(\Delta t) = \begin{cases} A^+ \cdot w \cdot \left[1 + \tanh\left(-\frac{\Delta t - \mu_+}{\tau_+}\right) \right] & \text{если } \Delta t > 0; \\ A^- \cdot w \cdot \left[1 + \tanh\left(\frac{\Delta t - \mu_-}{\tau_-}\right) \right] & \text{если } \Delta t < 0. \end{cases}$$
 (6.5)

Для исследования использовались следующие значения параметров модели [38]: $A^+=0.074, A^-=-0.047, \, \mu^+=26.7, \mu^-=-22.3, \tau^+=9.3\,\mathrm{Mc}, \tau^-=10.8\,\mathrm{Mc}.$

Следовательно, изменение синаптического веса тормозного синапса, соединяющего тормозные и возбуждающие нейроны, можно описать следующим образом:

$$w_i \leftarrow w_i + \Delta w \tag{6.6}$$

Изменение значений проводимости в зависимости от времен возникновения спайков показано на Рис. 6.8.

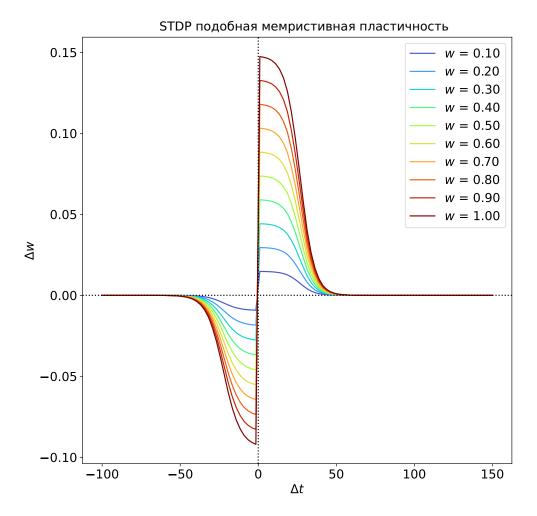


Рисунок 6.8 — Зависимость изменения Δw синаптической проводимости от интервала Δt между пре- и постсинаптическим спайком для различных текущих значений синаптической проводимости w.

Схема спайковой нейронной сети представлена на Рис. 6.9. Нейронная сеть состоит из 8000 возбуждающих нейронов (изображенных красным цветом) и 2000 тормозных нейронов (изображенных синим цветом). Нейроны связаны между собой по принципу «все со всеми», с вероятностью связи 2 %. В нейронной сети тормозно-возбуждающие связи (представленные синими стрелками) устанавливаются с помощью синапсов с мемристивной пластичностью (уравнения 6.5 и 6.6). Остальные связи, а именно возбуждающе-возбуждающие, возбуждающетормозные и тормозно-тормозные, формируются с помощью простых синапсов, основанных на проводимости [590], динамика которых определяется уравнениями 6.1.

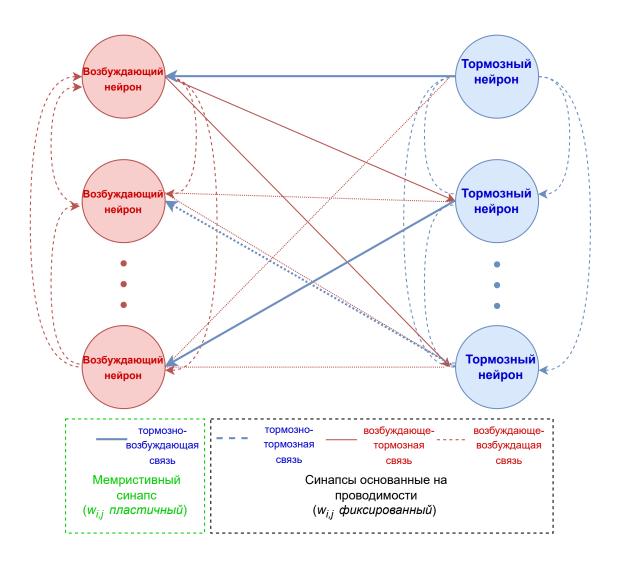


Рисунок 6.9 — Схема спайковой нейронной сети с мемристивной пластичностью. Все синапсы в нейронной сети изображены как синапсы, основанные на проводимости, с различными значениями синаптических весов, w_i , которые могут быть адаптированы для мемристивных синапсов (тормозно-возбуждающая связь в зеленом блоке) и фиксированы для других (черный блок).

Следует отметить, что пачечная активность нейронной сети формируется в результате механизма коллективной синхронизации, в котором участвуют как возбуждающие, так и тормозные нейроны [582], а не динамических режимов отдельного нейрона, как это наблюдается в модели нейрона Ижикевича [517] или модели Хиндмарша-Роуза [600]. Возбуждающие нейроны стимулируют сеть к увеличению активности, а тормозные нейроны обеспечивают торможение по принципу обратной связи, предотвращая перевозбуждение. Взаимодействие между возбуждением и торможением может привести к синхронизированной пачечной активности. Такая активность особенно наблюдается во многих экспериментальных исследованиях с использованием диссоциированных культур

нейронов головного мозга [58; 540] и в теоретических работах [673; 679; 683; 580; 582].

Частота популяционной активности рассчитывалась путем суммирования количества спайков нейронов в секунду, при этом усреднение выполнялось с использованием скользящего гауссовского окна по времени. Параметр ширины гауссовского окна определяет стандартное отклонение, которое в нашем случае установлено равным 0,5 мс.

6.2.2 Результаты

Чтобы продемонстрировать влияние мемристивной пластичности на процессы возбуждения и торможения в импульсной нейронной сети, был использован следующий протокол исследований:

- В течение первой секунды симуляционные вычисления модели происходили без влияния мемристивной пластичности.
- После первой секунды симуляционных вычислений расчет модели производился с учетом мемристивной пластичности в тормозновозбуждающих связях.

Общая продолжительность симуляции модели составила 10 секунд.

В отсутствие мемристивной пластичности в течение периода симуляции до 1 секунды в нейронной сети наблюдается синхронизация нейронов и возникновение пачечного режима, как показано на Рис. 6.10а. И наоборот, когда присутствует мемристивная пластичность, пачечная активность нейронной сети исчезает, как показано на Рис. 6.10б.

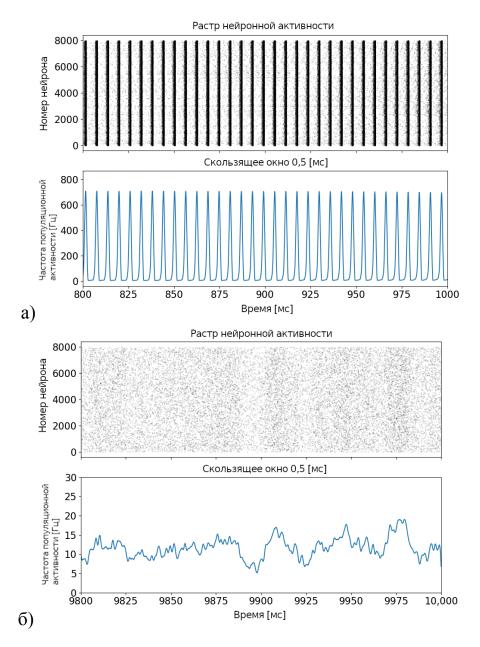


Рисунок 6.10 — Растровая диаграмма активности нейронов и частоты популяционной активности для случаев без мемристивной пластичности (a) и с мемристивной пластичностью (б).

На протяжении всего времени симуляции модели (около 10 секунд), включающего как периоды без мемристивной пластичности (серая область на Рис. 6.11), так и периоды с мемристивной пластичностью (красная область на Рис. 6.11), наблюдается постепенный сдвиг в динамическом режиме нейронной сети. В красной области можно наблюдать как неоднородный динамический режим, так и отсутствие синхронизации нейронов. Более того, амплитуда пачек будет постепенно уменьшаться и изменяться с течением времени (Рис. 6.11). Уменьшение амплитуды пачек до полного исчезновения показано на Рис. 6.11 синей областью, представляющей частоту популяционной активности в течение 10 секунд. Кроме

того, на рисунке увеличена область, выделенная зелеными точками, что иллюстрирует снижение амплитуды импульса в течение 300 мс.

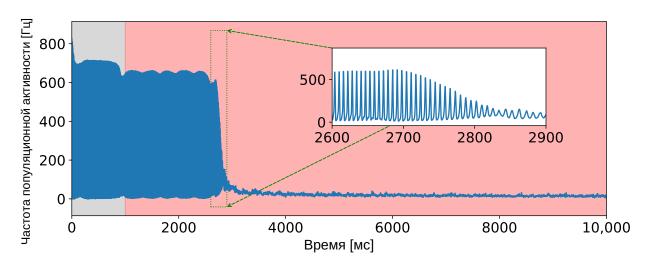


Рисунок 6.11 — Частота популяционной активности за 10 секунд. Серая область соответствует отсутствию мемристивной пластичности, а красная — ее наличию.

Если внимательно изучить период симуляции модели с мемристивной пластичностью от 2,6 секунды до 3,1 секунды (Рис. 6.12), то можно наблюдать постепенный переход от пачечной к асинхронной активности по мере изменения за счет мемристивной пластичности синаптической проводимости между тормозными и возбуждающими нейронами (g_{inh}). При этом переходе претерпевают изменения как амплитуда пачек, так и период их повторения, которые проявляются на временном интервале от 2,8 до 2,9 секунды (Рис. 6.12).

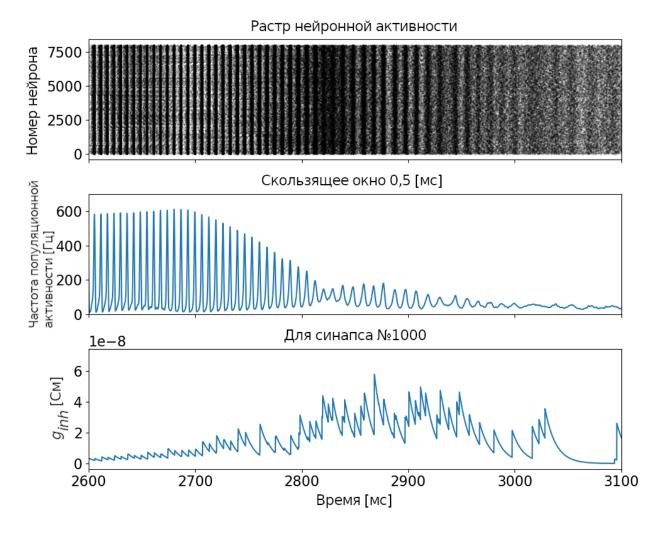


Рисунок 6.12 — Растровая диаграмма активности нейронов (верхняя панель), частота популяционной активности (средняя панель) и изменение синаптической проводимости g_{inh} между тормозными и возбуждающими нейронами для одного синапса (нижняя панель).

Далее было исследовано влияние мемристивной пластичности на среднее количество спайков (Рис. 6.13) на 1 эксперимент и среднюю частоту генерации пачек (Рис. 6.14) на 1 эксперимент, принимая во внимание синаптическую весовые значения соответствующих синапсов, w_i . Значения каждой точки были получены путем усреднения по 5 экспериментам, каждый из которых длился 10 секунд, как для среднего количества спайков, так и для средней частоты генерации пачек.

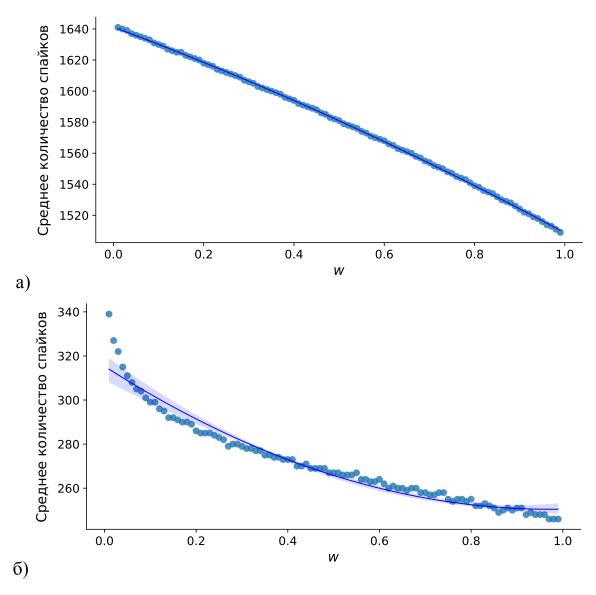


Рисунок 6.13 — Зависимость среднего числа спайков за 10-секундную реализацию от значения синаптического веса w при отсутствии мемристивной пластичности (а) и наличии мемристивной пластичности (б).

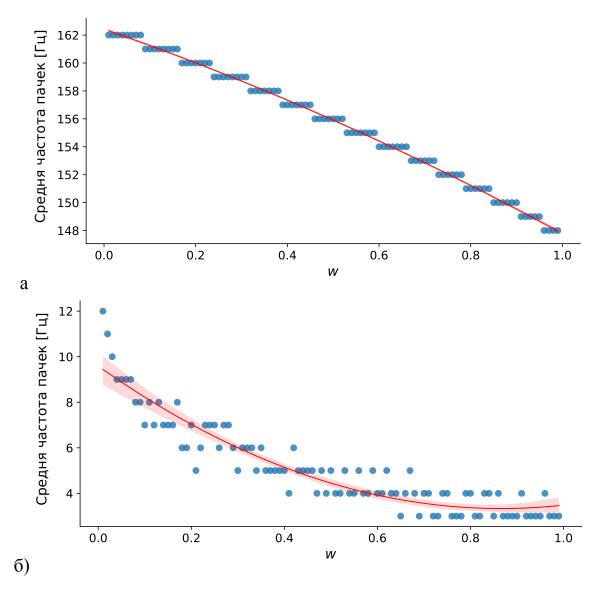


Рисунок 6.14 — Зависимость средней частоты пачек за 10-секундную реализацию от значения синаптического веса w при отсутствии мемристивной пластичности (а) и наличии мемристивной пластичности (б).

Как видно из Рис. 6.13 и Рис. 6.14, мемристивная пластичность между тормозными и возбуждающими нейронами значительно снижает количество спайков и пачек.

Используя биологически обоснованную модель, была показана имитация синаптической пластичности с помощью модели мемристивного устройства. В нейронной сети мемристивная пластичность, имитируя STDP [575], осуществляла регуляцию синхронной активности мозга. Эти результаты имеют значение для разработки инвазивных нейроинтерфейсов [465]. Другое активно развивающееся применение мемристивных устройств — выявление и контроль эпилептиформной активности [466—468].

Результаты, полученные в результате изучения пачечной активности спайковой нейронной сети, имеют значение, выходящее за рамки нейробиологии. Для нейроморфных вычислительных приложений были предложены вычислительные модели, основанные на использовании пачечной активности [577]. Использование вычислительной мощности пачечной активности может привести к созданию энергоэффективных и биологически правдоподобных парадигм вычислений.

В недавнем исследовании было проведено детальное сравнение спайковой и пачечной активности в контексте жидкостных вычислений [601]. Результаты показали, что нейронные сети, характеризующиеся пачечной активностью, демонстрируют значительно более высокую вычислительную производительность по сравнению с сетями, основанными на спайковой активности. Пачка, с ее более высокой вероятностью и большим размером, эффективно расширяет информационную емкость такого вида вычислений. Дальнейший анализ показал, что пачечная активность усложнила динамический режим и стохастический резонанс, что отразилось на обработке информации. Таким образом, пачечная активность стала эффективным механизмом обработки сигналов и вычислений.

Мемристивные устройства обещают создать эффективные и масштабируемые вычислительные системы, имитирующие функциональные возможности нейронной сети [459]. Их способность изменять проводимость позволяет адаптивно корректировать синаптический вес [460], что делает их ценными для нейроморфных вычислений [461] и нейроморфных приложений [670; 462—464].

К настоящему времени существуют работы по реализации моделей нейронов LIF (уравнение 6.1) и сетей из них в аппаратной реализации с использованием технологии CMOS [602], а также мемристивной модели STDP (уравнение 6.5) в виде нанокомпозитного мемристора [38]. Это говорит о возможности аппаратной реализации предложенной модели в ближайшем будущем.

6.3 Регуляция пачечной активности в спайковой нейронной сети, снабженной мемристивной пластичностью и управлением динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой

Модель из раздела 6.2 была расширена добавлением управления динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой,

формируемой глиотрансмиттерами, в соответствии с моделью из раздела 6.1. Как показало исследование, учет такой регуляции глутаматергических синапсов позволяет восстанавливать пачечную активность, обеспечивая нейронную сеть механизмами управления пачечной активности.

6.3.1 Описание управления динамикой синапсов активной внеклеточной средой

В предлагаемой модели возникновение каждого спайка приводит к высвобождению нейротрансмиттера. В модели рассматривается управление динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами. В экспериментальных исследованиях было показано, что механизм метаболизма, опосредованного глутаматом, является ключевым фактором, ответственным за синхронизацию нейронов [144; 526].

Для описания изменения концентрации нейроактивных веществ был использован феноменологический поход. Используя среднеполевое приближение, можно записать среднюю синаптическую концентрацию глутамата для каждого глутаматергического (возбуждающего) синапса, X, следующим образом:

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} + b_X \theta \left(t - t_{\text{spike}}^i \right), \tag{6.7}$$

где $b_X=1$ и $\tau_X=20$ мс определяют долю высвобожденного глутамата и время релаксации. Генерация спайка на пресинаптическом нейроне приводит к высвобождению доли нейротрансмиттера, что увеличивает общую концентрацию нейротрансмиттера в синаптической щели. За время τ_X происходит уменьшение концентрации нейротрансмиттера, что связано с достижением постсинаптической терминали, спилловером и работой транспортеров мембраны клеток.

Часть нейротрансмиттера (глутамата) может диффундировать во внесинаптическое пространство и достигать рецепторов на глиальных клетках, активируя кальций-зависимый процесс высвобождения глиотрансмиттера. Если исключить все каскады реакций, связанные с образованием глиотрансмиттера и использовать среднеполевой подход, то функциональную связь между нейро- и глиотрансмиттерами можно записать следующим образом [214; 673; 676]:

$$\frac{dY}{dt} = -\alpha_Y Y + \frac{\beta_Y}{1 + exp(-X + X_{thr})}. (6.8)$$

В уравнении 6.8 Y обозначает концентрацию глиотрансмиттера вблизи соответствующего возбуждающего синапса, а α_Y обозначает скорость клиренса. Используемые значения параметров: $\alpha_Y = 120\,\mathrm{Mc},\ \beta_Y = 1,\ X_{thr} = 4.$ Второй компонент в уравнении (6.8) учитывает долю высвобожденного глиотрансмиттера, когда концентрация нейротрансмиттера превышает указанный порог X_{thr} .

Эмпирические наблюдения показывают, что глиотрансмиттер позволяет модулировать активность синапсов, к примеру, за счет изменения вероятности нейротрансмиттера, что приводит к возможной синаптической потенциации или депрессии и, таким образом, к изменению синаптических токов [131; 132; 511]. В рамках модели рассматривается эффект синаптической потенциации, вызванный увеличением вероятности высвобождения нейротрансмиттера за счет влияния глиотрансмиттера на пресинаптическую терминаль:

$$w_{exc} \leftarrow w_{exc} + \Delta w_{exc} \left(1 + \frac{\gamma_Y}{1 + exp(-Y + Y_{thr})}\right). \tag{6.9}$$

Здесь w_{exc} представляет собой вес глутаматергических синапсов между нейронами, а γ_Y — коэффициент, отражающий влияние глиотрансмиттера на синаптические связи.

Диаграмма на Рис. 6.15 иллюстрирует конфигурацию спайковой нейронной сети. Эта сеть состоит из 8000 возбуждающих нейронов (изображенных красным) и 2000 тормозных нейронов (изображенных синим), связанных между собой по принципу «все со всеми» с вероятностью 2 процента. В этой сети тормозно-возбуждающие связи, представленные синими стрелками, устанавливаются с помощью синапсов с мемристивной пластичностью. На рисунке также схематично показано управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, реализованное для глутаматергических синапсах. Остальные связи, в том числе возбуждающе-возбуждающие, возбуждающе-тормозные и тормозно-тормозные, формируются с помощью синапсов, активность которых определяется уравнениями 6.1 и 6.9 (для возбуждающе-возбуждающих и возбуждающе-тормозных связей).

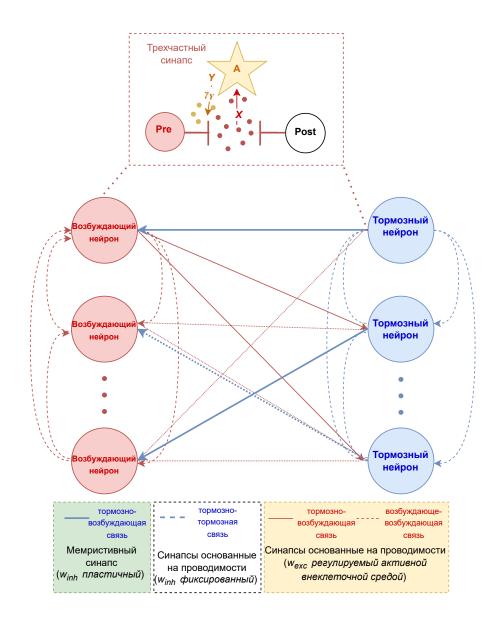


Рисунок 6.15 — Схема спайковой нейронной сети с мемристивной пластичностью и регуляцией синаптических связей активной внеклеточной средой, формируемой глиотрансмиттерами. Обозначения на схеме: A - глиальная клетка, Pre и Post - пре- и постсинаптические нейроны, X - нейротрансмиттер (глутамат), Y - глиотрансмиттер (глутамат), γ_Y - коэффициент влияния глиотрансмиттера на синаптические связи.

6.3.2 Результаты

Включение управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, реализованное для глутаматергических (возбуждающих) синапсов, изменяет динамический режим нейронной сети. Схема связей такой нейронной сети изображена на Рис. 6.16а. Как показано на Рис. 6.16б, частота популяционной активности претерпевает изменения в присутствии как активной внеклеточной среды, так и пластичности, основанной на мемристорах. На Рис. 6.16б серая область представляет частоту популяционной активности нейронов при отсутствии пластичности на основе мемристора, а красная область означает ее наличие. При этом управление динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой присутствует на протяжении всего периода моделирования. Как показано на Рис. 6.16б, происходит долговременная адаптация нейронной сети и значительное изменение амплитуды пачек после 3 секунд модельного моделирования при наличии мемристивной пластичности. Более того, пачечная активность сохраняется при наличии управления динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой на протяжении всего моделирования.

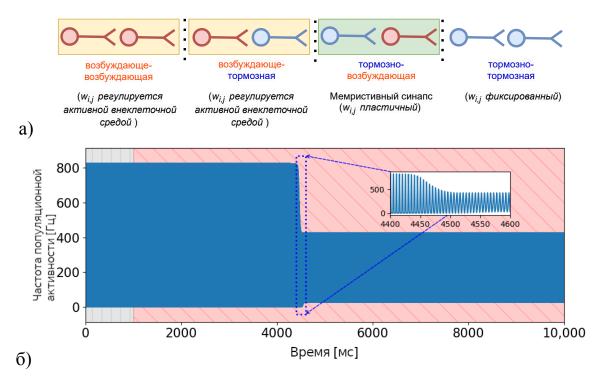


Рисунок 6.16 — (а) Схема, иллюстрирующая синаптические контакты спайковой нейронной сети в случае мемристивной пластичности и активной внеклеточной среды. Возбуждающие нейроны выделены красным цветом, а тормозные нейроны — синим. $w_{i,j}$ - синаптический вес. (б) Частота популяционной активности за 10-секундный период с регуляцией синаптической передачи активной внеклеточной средой. Серая область означает отсутствие мемристивной пластичности, а красная область указывает на ее наличие.

Наблюдая за изменением амплитуды пачек от 4,4 до 4,6 секунды (как показано на Рис. 6.17), можно заметить образование небольшого «хвоста» в виде расслоения пачек. Это свидетельствует об уменьшении амплитуды частоты популяционной активности при одновременном увеличении их продолжительности.

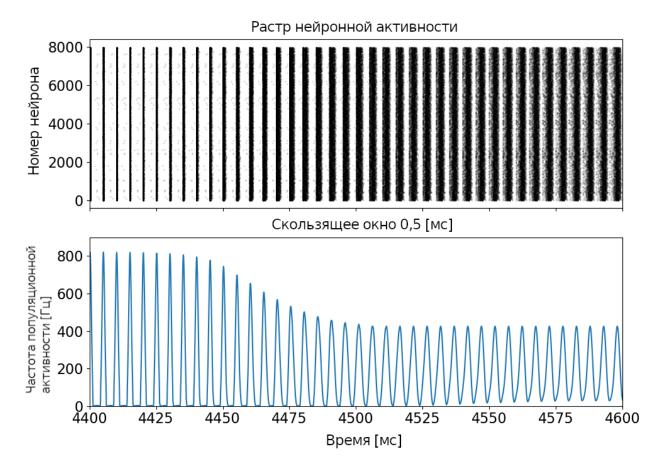


Рисунок 6.17 — Растровая диаграмма, иллюстрирующая нейронную активность и частоту популяционной активности для сценария мемристивной пластичности и регуляции синаптической передачи активной внеклеточной средой в период от 4,4 до 4,6 секунды.

Далее было проведено исследование влияния активной внеклеточной среды на среднюю частоту берстов (Рис. 6.18а) и среднее количество спайков (Рис. 6.18б) в присутствии мемристивной пластичности. Для этого были рассмотрены временные реализации длительностью 10 секунд. Затем значения для 5 экспериментов усреднялись и вносились на рисунок. При расчете среднего количества спайков и средней частоты берстов не учитывалась первая секунда симуляции модели, поскольку в этот период могли происходить переходные процессы.

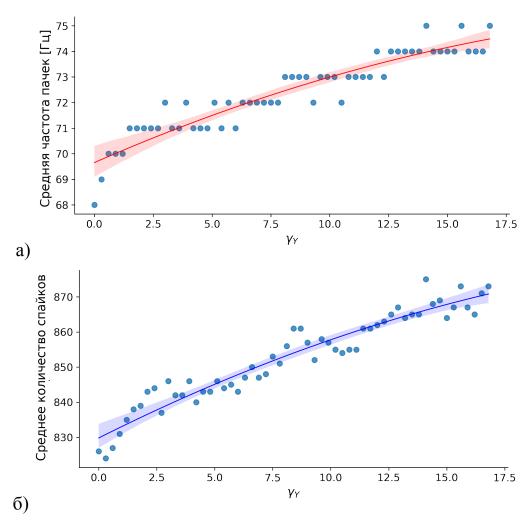


Рисунок 6.18 — Связь между средней частотой пачек (**a**) и средним количеством спайков (**б**) на реализацию от степени влияния активной внеклеточной среды на синаптическую передачу (потенциация), обозначаемая γ_Y , в контексте мемристорной пластичности.

Можно заметить, что с увеличением параметра γ_Y увеличивается как частота пачек, так и количество пачек. Ненулевое первое значение объясняется тем, что существует переходный период влияния мемристивной пластичности, который занимает некоторое время.

Далее было проведено исследование влияние начальной величины синаптического веса w мемристивного синапса на среднюю частоту пачек и количество спайков при наличии и отсутствии управления динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой (Рис. 6.19).

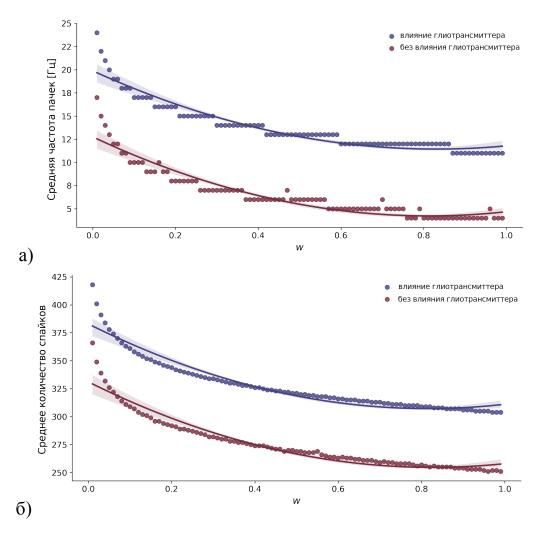


Рисунок 6.19 — Зависимость средней частоты пачек (a) от среднего числа спайков (б) для разных начальных значений синаптического веса w мемристивного синапса при наличии (синие точки и синяя кривая регрессии) и отсутствии (красные точки и красная кривая регрессии) управления динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой.

Из Рис. 6.19 можно заметить, что влияние глиотрансмиттера на вероятность высвобождения нейротраснмиттера приводит к существенному увеличению частоты пачек и общего количества спайков для разных начальных условий синаптических весов мемристивного синапса.

Взаимодействие между механизмами синаптической пластичности, тормозными связями, регуляцией синаптической передачи глиотрансмиттером и мемристивной пластичностью [686] представляет собой комплексный подход к управлению пачечной активности в спайковых нейронных сетях. Этот подход направлен на полное использование их возможностей для эффективной обработки информации и когнитивных приложений. Мемристивные устройства позволят в будущем создать эффективные и масштабируемые вычислительные системы,

эмулирующие функции реальных нейронных сетей [459]. Их способность облегчать адаптивную регулировку синаптического веса делает их ценными для приложений в нейроморфных вычислениях и различных областях [670; 463; 464].

На сегодняшний день проведены работы по разработке аналоговой схемы кальциевой модели Ли-Ринцеля на основе КМОП-технологии 180 нм [603]. Представленная аналоговая схема демонстрирует низкое энергопотребление. С помощью аналоговых чипов и нейроморфных аппаратных моделей со сверхнизким энергопотреблением и быстрой обработкой также были смоделированы нейрон-глиальные взаимодействия [604; 605], которые имеют решающее значение в регуляции нейронной активности и процессах передачи информации в биологических системах.

Существующие работы демонстрируют возможность реализации LIF-нейронов и сетей в аппаратном обеспечении с использованием КМОП-технологии [602], мемристоподобных моделей STDP в нанокомпозитных мемристорах [38], а также взаимодействия нейронов и глии, что определяет возможность скорой аппаратной реализации предложенной модели.

6.4 Модель обоняния на основе мемристивного синапса

Летучие молекулы взаимодействуют с обонятельной системой позвоночных через обонятельный эпителий и сенсорные нейроны, передавая информацию о запахе в мозг [606]. Этот процесс включает преобразование химических взаимодействий в электрические сигналы, имеющие решающее значение для восприятия запахов [606]. Обоняние обладает поразительной чувствительностью и позволяет обнаруживать и вызывать воспоминания, связанные с различными органическими соединениями [607]. Распознавание запахов происходит, когда молекулы запаха связываются с рецепторами, что напоминает другие процессы связывания в биологических системах [608; 609]. Обонятельная луковица обрабатывает и передает информацию о запахе, кодируя каждую молекулу запаха на основе уникального комбинационного кода, образованного сигналами от множества рецепторов [610]. Искусственные обонятельные системы, такие как электронные носы, имитируют обонятельное распознавание человека, используя массивы датчиков для классификации запахов [611—613]. Электронные носы объединяют датчики

газа для улавливания запахов и находят применение в медицине, мониторинге окружающей среды, сельском хозяйстве, производстве [614; 615]. В пищевой промышленности электронные носы обнаруживают загрязнения, оценивают качество, контролируют порчу продуктов и идентифицируют опасные химические вещества [616—619]. Они также помогают в мониторинге загрязнения воздуха и обеспечении безопасности, особенно в обнаружении взрывоопасных соединений и обеспечении безопасности замкнутых пространств [620; 621].

В данном разделе рассматривается математическая модель, реализующая когнитивную функцию мозга, с использованием мемристивного синапса. Она представляет собой модель нейроморфного обонятельного анализатора, основанного на мемристивных синапсах. Модель состоит из слоя рецептивных нейронов, воспринимающих различные запахи, и слоя «нейронов-детекторов», распознающих эти запахи. Показано, что соединение этих слоев с мемристивными синапсами позволяет обучить слой «нейронов-детекторов» распознавать два типа запаха различной концентрации. В отсутствие таких синапсов слой «нейронов-декодеров» не проявляет специфичности в распознавании запахов. Распознавание запаха происходит посредством нейронной активности группы «нейронов-детекторов», которые в процессе обучения приобрели специфичность к запаху. Предложенная феноменологическая модель демонстрирует потенциальное использование мемристивного синапса в практических приложениях по распознаванию запахов.

6.4.1 Описание модели

Разработанная модель представляет собой двуслойную спайковую нейронную сеть, состоящую из пре- и постсинаптичесих нейронов. Слой пресинаптических нейронов представляет собой рецептивное поле, контактирующее с запахом, а слой постсинаптических нейронов представляет собой имитацию структуры мозга, распознающей запах и его концентрацию. С точки зрения биологии пресинаптические нейроны - это обонятельные нейроны. Постсинаптические нейроны в нашем случае - это «нейронов-детекторов», моделирующие распознавание запаха.

Концентрация запаха

Колебания концентрации запаха описываются полуволновым выпрямленным процессом Орнштейна-Уленбека [622]:

$$\tau \frac{dx}{dt} = -x + \sqrt{2\tau}\xi(t),\tag{6.10}$$

где $\tau=75\,\mathrm{mc}$ - временная константа, соответствующая концентрации запаха, пропорциональной $[\mathrm{x}]^+(=\mathrm{max}(\mathrm{x},0))$. Каждый из $\mathrm{N}=5000\,\mathrm{he}$ йронов обонятельных рецепторов обладает аффинностью к запаху, зависящей от его типа, и глобальной чувствительностью, специфичной для нейронов. Таким образом, каждый запах может быть представлен в виде N-мерного вектора коэффициентов связывания b_i , объединяющего сродство и чувствительность ($b_i=a_i\cdot s_i$). Запах математически определяется случайными коэффициентами связывания, логарифмически распределенными между $10^{-3}\,\mathrm{u}\,10^3$.

Обонятельный нейрон

Связывание запаха на рецепторах обонятельного нейрона приводит к формированию мембранного тока. Функция Хилла используется для моделирования процесса связывания запаха с рецепторами и формирования ответа в виде тока в обонятельной системе [622; 623]. Параметры функции были получены из экспериментальных работ [624]. Возникающий мембранный ток математически можно описать следующим образом:

$$I = I_{\text{max}} \frac{c^n}{c^n + K_{\frac{1}{2}}^n} = I_{\text{max}} \left(1 + \left(K_{\frac{1}{2}}/c \right)^n \right)^{-1}, \tag{6.11}$$

где c — изменяющаяся во времени концентрация запаха, n=3 — коэффициент Хилла, связанный с наклоном кривой, $I_{\rm max}$ рассчитывается для получения максимальной частоты срабатывания $40\,\Gamma$ ц, а $K_{1/2}$ представляет собой концентрацию полуактивации, которая является обратной величиной коэффициента связывания: $K_{1/2}=1/b_{\rm i}$. Концентрация изменяется во времени в виде случайных колебаний, изменение которых описывается следующим образом: $c(t)=c_0\cdot x(t)$.

Ток через мембрану рецептивного нейрона в ответ на связывание запаха приводит к изменению мембранного потенциала и формированию последовательности спайков на мембране обонятельного нейрона. Изменение мембранного потенциала обонятельного нейрона описывается моделью «сброса и накопления» [625]:

$$\tau \frac{dv_i}{dt} = -v_i + I_i(t), \tag{6.12}$$

где $\tau=20\,\mathrm{Mc}$ — постоянная времени релаксации мембраны, а $I_i(t)$ — мембранный ток. Спайк возникает тогда, когда $v_i=1$, затем мембранный потенциал сбрасывается до 0.

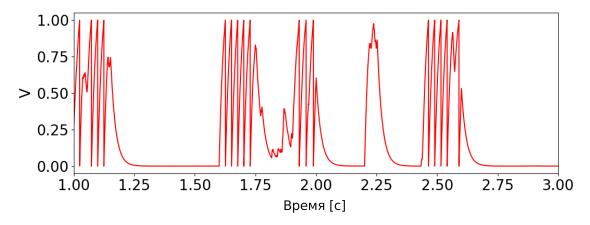


Рисунок 6.20 — Изменение мембранного потенциала обонятельного нейрона рецептивного поля от времени.

Нейрон-детектор

Для описания изменения мембранного потенциала «нейрона-детектора» использовалась модель типа «сброса и накопления с шумом», которую математически можно описать следующим образом:

$$\tau \frac{dv_j}{dt} = -v_j + \nu_i + I_{syn_j},$$

$$\tau \frac{d\nu_j}{dt} = -\nu_j + \sigma \sqrt{2\tau} \xi(t),$$
(6.13)

где $\tau=5\,\mathrm{mc}$ — постоянная времени релаксации мембраны, $\nu_\mathrm{j}(t)$ — отфильтрованный шум со стандартным отклонением $\sigma=0.2(\xi(t)$ — белый

шум). Полученное стандартное отклонение мембранного потенциала v_j составляет $\sigma_{v_i}=\sigma/\sqrt{2}\approx 0.14.$

Каждый пресинаптический спайк увеличивает v_j на величину 1/N, где N — число пресинаптических нейронов, а спайк возникает, когда $v_j = 1$. Коэффициент масштабирования 1/N гарантирует, что постсинаптический нейрон срабатывает с вероятностью 1/2, когда входные сигналы синхронны. После спайка мембранный потенциал сбрасывается до 0 (Рис. 6.21).

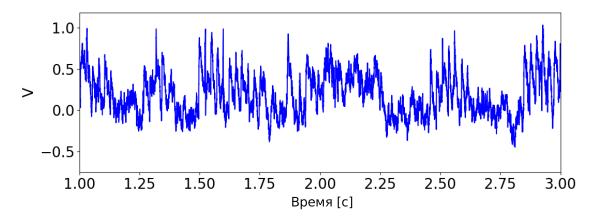


Рисунок 6.21 — Изменение мембранного потенциала нейрона-детектора от времени.

Синаптический ток, I_{syn_j} , представляет собой сумму синаптических токов от всех пресинаптических нейронов, M, с которыми данный нейрон связан:

$$I_{syn_j} = \sum_{i=1}^{M} w_{i,j}. (6.14)$$

Мемристивный синапс

В предлагаемой модели синапсы между пре- и постсинаптическими нейронами являются резисторами, передающими спайки с переменной проводимостью. Проводимость в модели выступает в роли синаптических весов, w. Также в модели предусмотрена адаптация проводимости в зависимости от активности нейронов, что является основой обучения модели.

В экспериментальных работах мемристивные устройства программируются следующим образом: при подаче положительного импульса напряжения выше

порога V_{T+} они увеличивают свою проводимость, в тоже время при подаче импульса напряжения меньше отрицательного порога V_{T-} они уменьшают свою проводимость [422; 626].

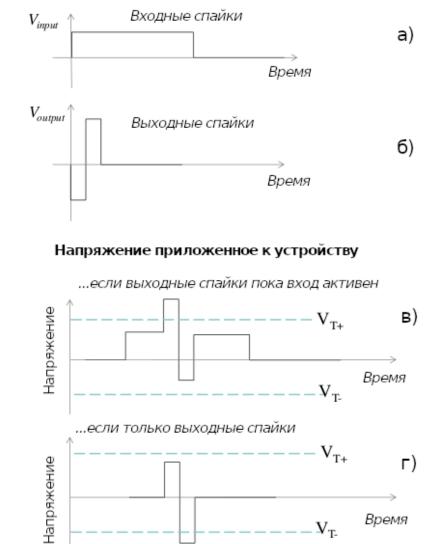


Рисунок 6.22 — Зависимость импульсов напряжения от времени для упрощенного обучения STDP. (a) Когда на пресинаптическом нейроне генерируется спайк, входной импульс передается на мемристор. (б) Когда постсинаптический нейрон генерирует спайк, выходной импульс передается на мемристор. Когда напряжение, приложенное к устройству (разность между напряжениями, приложенными на двух концах) (в) или (г), достигает V_{T+} или V_{T-} , его проводимость увеличивается или уменьшается соответственно [627].

Время

Ранее в экспериментальных работах было показано, что мемристивные устройства могут реализовывать синаптическую пластичность, зависящую от

времени спайков (STDP). Данная синаптическая пластичность широко исследована в нейробиологических экспериментах [422; 456; 626; 628—633], рассматриваясь в биологических системах как механизм обучения. В рамках разработанной модели была использована упрощенная схема обучения, основанная на извлечении паттернов, представленных на Рис. 6.22. В случае генерации спайков на пресинаптическом нейроне происходит подача длительного импульса напряжения на синапсы (Рис. 6.22а) без перепрограммирования мемристора. Ток интегрируется постсинаптическим нейроном. При этом если одновременно активны несколько синапсов, связанных с одним и тем же постсинаптическим нейроном, то их токи суммируются. В случае генерации спайков на постсинаптическом нейроне происходит подача импульса на синапсы, приводящее к формированию положительного или отрицательного смещения (Рис. 6.22б). Если не происходит подачи входного импульса на мемристор, то проводимость синапса уменьшается на величину w_m (Рис. 6.22в). В противном случае, когда импульс генерируется как пресинаптическим нейроном, так и постсинаптическим нейроном, то напряжение, приложенное к синапсу, приводит к увеличению проводимости на величину w_p (Рис. 6.22г). Таким образом, принцип работы упрощенного правила обучения STDP [627] может быть описан следующим образом: если на постсинаптическом нейроне происходит генерация спайка (в момент времени t_{spike}), то проводимость синапсов, связанных с пресинаптическими нейронами, на которых недавно были сгенерированы спайки $(t_{spike}-t_{pre}\simeq t_{spike})$, увеличивается на величину w_p , в противном случае, проводимость синапсов уменьшается на величину w_m . Это увеличивает чувствительность нейрона к конкретному паттерну, который его активировал, повышая вероятность того, что в будущем он активируется на похожий паттерн. Сравнение упрощенного правила STDP с классическим биологическим STDP представлено на Рис. 6.23.

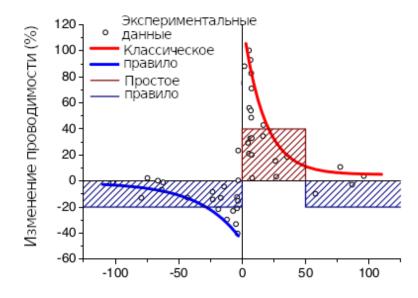


Рисунок 6.23 — Сравнение упрощенного правила STDP с классическим правилом STDP [627].

Динамический режим мемристора описывается изменением проводимости согласно модели Керлиоз [37]. Данная модель строится на основе экспериментальных работ с мемристорами [422; 628; 629]. Увеличение проводимости можно описать следующим уравнением:

$$\delta w_p = \alpha_p e^{-\beta_p \frac{w(i,j) - w_{min}}{w_{max} - w_{min}}} \tag{6.15}$$

Тогда как уменьшение проводимости мемристора может быть формализовано математически так:

$$\delta w_m = \alpha_m e^{-\beta_m} \frac{w_{max} - w(i,j)}{w_{max} - w_{min}}$$
(6.16)

Параметры α_p , β_p , α_m , β_m сильно зависят от выбранных входных и выходных импульсных напряжений. Эти параметры, а также минимальная и максимальная проводимости w_{max} и w_{min} могут быть различны для разных реальных устройств.

Нейронная сеть

Нейронная сеть состоит из 5000 обонятельных нейронов (пресинаптических) в рецептивном поле, на которые подаются запахи, и 30 детекторных

нейронов (постсинаптических), реагирующих на запахи и их концентрации. Нейроны соединены между собой по типу связи «все со всеми», вероятность связи равна 1.

На Рис. 6.24 показан процесс кодирования запаха в предлагаемой модели [622]. Концентрация запаха, обозначаемая как с(t), претерпевает случайные колебания, тогда как на охват запахами рецепторов влияет как концентрация, так и конкретный тип рецептора. Рецептор типа 2 (зеленая область) проявляет более высокую чувствительность к запаху по сравнению с рецептором типа 1 (серая область) (см. Рис. 6.24). Впоследствии запах преобразуется в электрический ток, который приводит к генерация спайков. Ток трансдукции представлен функцией Хилла, при этом коэффициент Хилла отражает крутизну кривой [634]. Нейроны демонстрируют синхронное срабатывание, когда они получают идентичные входные данные, что происходит, когда они обладают одинаковым сродством и глобальной чувствительностью. И наоборот, нейроны с разным сродством и глобальной чувствительностью срабатывают не синхронно. Нейроны Б и В демонстрируют такую синхронность (черные линии), а нейроны А и В — нет (пунктирная красная линия). Важно отметить, что феномен синхронности не зависит от концентрации запаха.

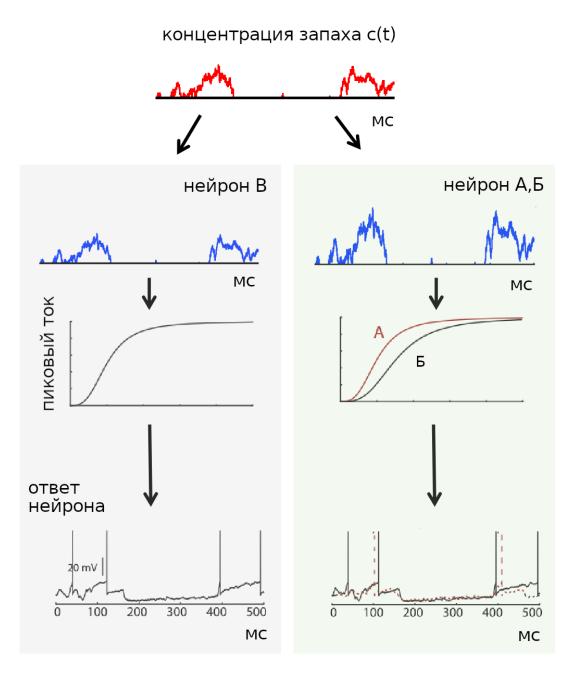


Рисунок 6.24 — Схематическое изображение распознавания запахов в модели нейроморфной сети на уровне нейрона. В верхней части рисунка представлен запах различной концентрации. Степень активации рецепторов зависит как от концентрации, так и от типа рецептора, при этом рецепторы типа 2 (зеленая область) более чувствительны к запаху, чем рецепторы типа 1 (серая область).

Рис. 6.25 иллюстрирует реакцию популяции обонятельных нейронов на различные запахи. Каждый запах изображается рандомизированным вектором сходства, а концентрация запаха моделируется с использованием шумового сигнала, который подвергается полуволновому выпрямлению и низкочастотной фильтрации. Динамика рецепторов и постсинаптических нейронов определяется моделью типа «сброса и накопления» со случайной глобальной

чувствительностью. Каждый запах вызывает определенную синхронизацию в рецепторах, которую могут интерпретировать постсинаптические нейроны. При предъявлении определенного запаха постсинаптические нейроны, связанные с соответствующим паттерном синхронизации, становятся активными, тогда как нейроны, настроенные на другие запахи, остаются неактивными. В каждом столбце каждый постсинаптический нейрон определенного цвета получает синапсы от всех рецепторов того же цвета [622]. Однако из-за их широкой настройки большинство рецепторных нейронов реагируют на оба запаха.

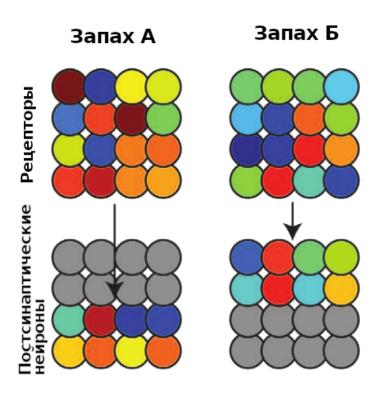


Рисунок 6.25 — Схематическое изображение распознавания запахов в модели нейроморфной сети на уровне активности сети нейронов. Верхняя часть рисунка показывает, что различные запахи приводят к появлению различных синхронных паттернов. Рецепторы одного цвета представляют собой синхронизированные сигналы. Нижняя часть рисунка демонстрирует, что каждый запах соответствует определенному набору постсинаптических нейронов, где входные сигналы для каждого нейрона происходят из одной и той же синхронной группы.

6.4.2 Результаты

С целью исследования влияния синапса в виде мемристора между обонятельными нейронами рецептивного поля и нейронами-детекторами, осуществляющими распознавание подаваемого запаха, рассмотрим два случая: простой синапс с фиксированным значением синаптической связи и мемристивный синапс, который адаптивно меняет силу связи между нейронами.

Обучение нейронной сети производилось в течение 100 секунд при предъявлении каждые 200 мс случайным образом двух видов запахов. После обучения нейронной сети итоговые веса сохранялись и использовались при тестировании.

Рассмотрим случай без адаптивной подстройки весов при обучении нейронной сети распознавать два вида запаха в течение 100 секунд. Значения весов фиксированы для всех образовавшихся синапсов (Рис. 6.26).

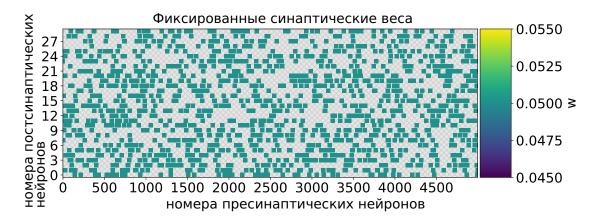


Рисунок 6.26 — Матрица значений весов нейронной сети между пресинаптическим нейронами и постсинаптическими нейронами.

Процедура тестирования нейронной сети распознавать предъявляемый запах проводилась следующим образом:

- 1. Веса нейронной сети устанавливались согласно полученным значениям при обучении;
- 2. В течение 20 секунд подавался запах А, затем в течение 20 секунд запах Б;
- 3. Каждую секунду концентрация запаха увеличивалась на единицу.

При тестировании запахов было обнаружено, что постсинаптические нейроны (нейроны-детекторы) проявляют слабую избирательность по отношению к подаваемым запахам (Рис. 6.27). Также видно, что при концентрации запахов менее 1 постсинаптические нейроны практически не реагируют. На Рис. 6.27 растровая диаграмма нейронной активности в ответ на предъявление запаха А отмечена синим цветом, а запах Б — красным. Когда синаптические связи фиксированы, постсинаптические нейроны демонстрируют сопоставимый паттерн активации, как показано синими и красными точками на растровом графике спайковой активности (верхняя панель). Этот паттерн захватывает большинство нейронов, демонстрируя повышенную активность в ответ на более высокие концентрации запаха А (синяя кривая) и запаха Б (красная кривая), демонстрируя при этом минимальную активацию нейронов при более низких концентрациях запаха (нижняя панель).

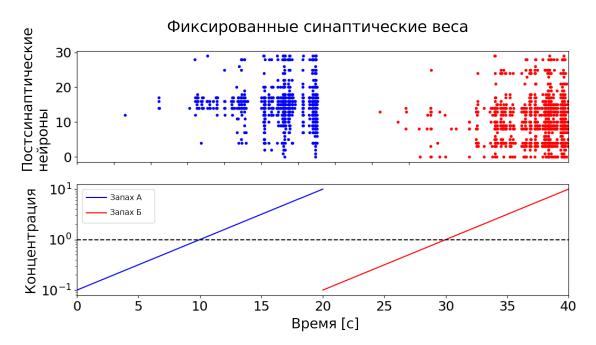


Рисунок 6.27 — Растровый график спайковой активности постсинаптических нейронов (верхний график) при предъявлении запаха А (синий) и Б (красный) с увеличением концентрации (от 0,1 до 10, где 1 — концентрация запаха на этапе обучения). В случае фиксированных синаптических связей постсинаптические нейроны формируют сходный паттерн активации (синие и красные точки на растровом графике спайковой активности (верхняя панель)), захватывая практически все нейроны при увеличении концентрации запаха А (синяя кривая) и запаха Б (красная кривая) и демонстрирует минимальную активацию нейронов при низких концентрациях запахов (нижняя панель).

В случае мемристивного синапса после обучения нейронной сети можно наблюдать адаптацию синаптических весов к предъявленным запахам (Рис. 6.28).

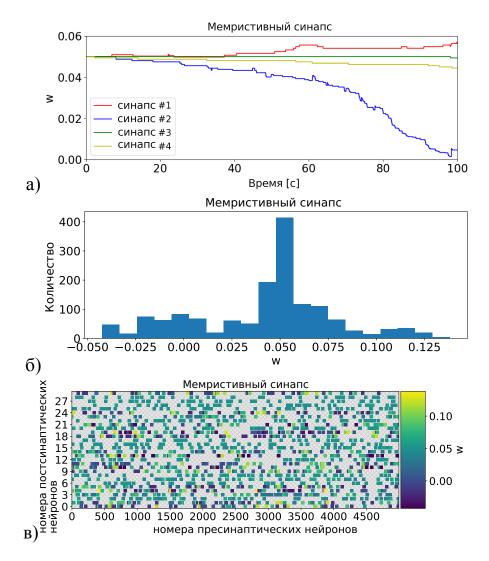


Рисунок 6.28 — Характеристики синаптических весов при мемристивной пластичности. а) Изменение синаптических весов для синапсов 1,2,3,4 во время обучения нейронной сети. б) Распределение синаптических весов после обучения. в) Матрица значений весов нейронной сети между пресинаптическими нейронами (индекс исходного нейрона) и постсинаптическими нейронами (индекс целевого нейрона). Цвета представляют значения весов между пресинаптическими нейронами (индекс исходного нейрона) и постсинаптическими нейронами (индекс целевого нейрона). По сравнению с Рис. 6.26 синаптические веса принимают другие значения. Мемристивная пластичность приводит к изменению значений синаптического веса, позволяя спайковой нейронной сети проявлять избирательность по отношению к различным запахам.

Рис. 6.28а иллюстрирует изменения синаптических весов в течение 100секундного периода обучения. В отличие от Рис. 6.26, синаптические веса в текущем сценарии принимают разные значения. Благодаря мемристивной пластичности значения синаптического веса претерпевают изменения, позволяя спайковой нейронной сети демонстрировать избирательность по отношению к различным запахам. Итоговые веса после обучения фиксировались и использовались в процессе тестирования модели.

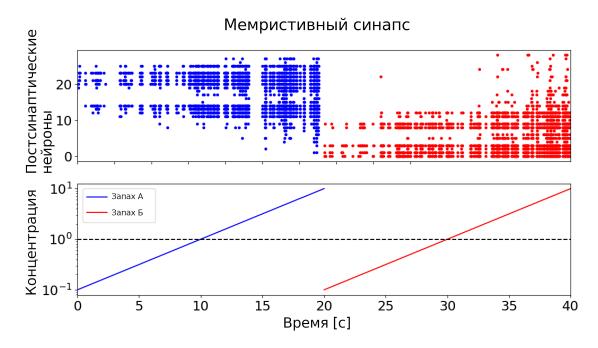


Рисунок 6.29 — Растровый график спайковой активности постсинаптических нейронов (верхний график) при предъявлении запаха А (синий) и Б (красный) с увеличением концентрации (от 0,1 до 10, где 1 — концентрация запаха в фазе обучения). Постсинаптические нейроны в случае мемристивных синаптических связей при предъявлении запаха А (синяя кривая) и Б (красная кривая) проявляют избирательный ответ, характеризующийся контрастными паттернами активации (синие и красные точки на растровом графике спайковой активности (верхняя панель)).

Результаты показывают, что с помощью мемристивного синапса нейронная сеть смогла успешно распознать два представленных запаха (как показано на Рис. 6.29). При предъявлении запаха А (синяя кривая) и Б (красная кривая) в случае мемристивных синаптических связей постсинаптические нейроны проявляют избирательный ответ, характеризующийся четкими паттернами активации (синие и красные точки на спайковой активности растровый график, верхняя панель). При увеличении концентрации одоранта А (синяя кривая, нижняя панель) нейроны, имеющие индекс 11 и далее, демонстрируют преобладающую активацию, постепенно увеличивая количество реагирующих нейронов и формируя уникальный паттерн активации (синие точки на растровом графике пиковой активности, верхняя панель). Впоследствии предъявление запаха Б (красная кривая, нижняя

панель) вызывает противоположный паттерн активации (красные точки на растровом графике пиковой активности, верхняя панель), при этом преобладающая активация наблюдается в нейронах, индексированных до 10. Примечательно, что, по мере увеличения концентрации запахов, увеличивалось и число активированных постсинаптических нейронов.

6.5 Гибридная математическая модель искусственной нейронной сети с эффектом памяти, опосредованной активной внеклеточной средой, для задачи распознавания изображений

Кратковременная память, или рабочая память, необходима для временного хранения и манипулирования информацией, что имеет решающее значение для внимания, обучения и принятия решений. В первые кратковременную память описали с помощью многокомпонентной модели Бэддели и Хитч [635], которая включает в себя фонологическую петлю, зрительно-пространственный блокнот и эпизодический буфер. Экспериментальные исследования Миллера [636] подтвердили концепцию ограниченной емкости кратковременной памяти, которую можно понимать как «части рабочей памяти» [637]. Исследования нейровизуализации с использованием фМРТ выявили такие области мозга, как дорсолатеральная префронтальная кора, теменная кора и задние области, участвующие в кратковременной памяти [638]. На работу кратковременной памяти могут влиять различные факторы, такие как помехи, время и индивидуальные различия [639—641].

Недавние экспериментальные и теоретические исследования показали, что постоянная нейронная активность, которой способствуют локальные рекуррентные связи или кортикально-подкорковые петли, способна хранить информацию [642—644]. Устойчивая и последовательная постоянная активность наблюдалась в различных задачах и областях мозга, включая префронтальную кору [645]. Другим механизмом, лежащим в основе кратковременной памяти, можно считать кратковременную синаптическую потенциацию [506; 646]. Однако недавние эксперименты показали, что возбуждающие синапсы в ранних сенсорных областях, таких как первичная зрительная кора мыши, в первую очередь подвергаются синаптической депрессии [647]. Эта синаптическая депрессия повлияла на обработку зрительной информации, обеспечив временной контекст, позволяющий

различать знакомые и новые стимулы [647]. Такая синаптическая адаптация может играть ключевую роль в функционировании мозга [648; 649].

Задачи по обнаружению визуальных изменений широко использовались в когнитивной психологии и нейробиологии для исследования кратковременной памяти на визуальную информацию. В этих заданиях участникам предъявлялся набор зрительных стимулов, которые ненадолго исчезали, а один или несколько стимулов претерпевали изменения. Участники должны были обнаружить и идентифицировать измененный(ые) элемент(ы). Эта парадигма использовалась в многочисленных исследованиях, посвященных различным аспектам кратковременной памяти, включая емкость, процессы кодирования и эффекты внимания. Например, Лак и Фогель [650] обнаружили, что участники могли надежно запоминать и обнаруживать изменения примерно в трех-четырех объектах на дисплее. Холлингворт и Хендерсон [651] продемонстрировали решающую роль внимания в сохранении и обновлении визуальной информации в кратковременной памяти. Задачи по обнаружению визуальных изменений позволили получить ценную информацию о способностях, процессах внимания и нейронных механизмах, участвующих в зрительной кратковременной памяти.

Сверточные нейронные сети (CNN) — это тип архитектуры глубокого обучения, специально разработанной для обработки данных в виде сетки, таких как изображения и видео. CNN созданы на основе механизма визуальной обработки человеческого мозга и особенно эффективны в таких задачах, как распознавание изображений, обнаружение объектов и сегментация изображений [652]. Приложения CNN чрезвычайно широки и включают анализ медицинских данных [653; 654], автономные транспортные средства [655], обработку естественного языка [656], передачу стиля изображений [657], вычислительную химию [658] и системы управления экологическим мониторингом [659]. Между CNN и кратковременной памятью в когнитивном смысле нет прямой связи. CNN не имеют компонентов памяти, которые функционируют как кратковременная память человека. Однако рекуррентные нейронные сети (RNN) [652] представляют собой другой тип архитектуры нейронных сетей, который часто используется для задач, связанных с последовательными данными, и может демонстрировать поведение, подобное памяти. В отличие от CNN, RNN имеют ячейки внутренней памяти, которые могут хранить и обрабатывать информацию в разные временные интервалы, что делает их подходящими для задач, где порядок и контекст данных имеют значение, таких как обработка естественного языка. Добавление поведения, подобного памяти, в CNN может расширить возможности их приложений.

6.5.1 Экспериментальные данные

В данном исследовании были использованы экспериментальные данные, полученные на мышах во время задачи обнаружения визуальных изменений, используя естественные изображения «Иди»/«Поймай», как описано в работе [660]. В данном исследовании мыши прошли многоэтапный процесс обучения: от геометрических примитивов в виде статических или мигающих полосок до естественных изображений [661]. Сферически искаженные стимулы использовались для учета изменений расстояния от глаза до периферии монитора, а неискаженные стимулы — для облегчения визуализации. Было представлено восемь естественных изображений в оттенках серого с нормализованным контрастом и одинаковой средней яркостью (Рис. 6.30). Все изображения были взяты из набора данных СІГАR-10.

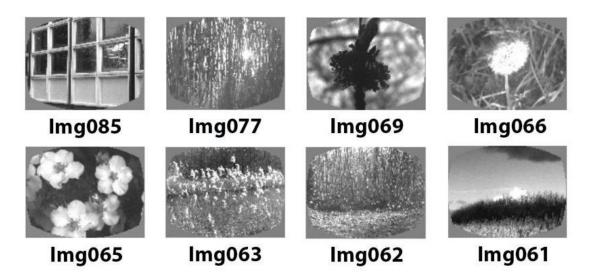


Рисунок 6.30 — Выборка из 8 изображений, используемых для обучения.

В проведенном эксперименте мыши получали положительное подкрепление водой в ответ на их реакцию на новое изображение в подаваемой последовательности. При этом время предъявления изображения составляло 250 мс, после чего в течение 500 мс подавался однотонный стимул серого цвета (Рис. 6.31). В последовательностях подаваемых изображений 5% процентов предъяв-

ляемых изображений было случайно пропущено, за исключением ситуаций до фактического изменения изображения (испытания «Иди» (Go)) или фиктивного изменения изображения (испытания «Поймай» (Catch)). Данные пропуски были показаны мыше только до обучения. Если мышь начинала преждевременно облизывать устройство подачи воды, то наступал период «тайм-аута» и подсчет правильных ответов сбрасывался. При этом предполагалось, что в рамках испытаний типа «Иди» изображения менялись местами. Правильная реакция мыши должна была быть на наблюдаемые изменения, за что она вознаграждалась питьем воды. В то время как в рамках испытаний типа «Поймай» изображения в последовательности оставались неизменными. Оно использовалось для измерения ложных тревог.

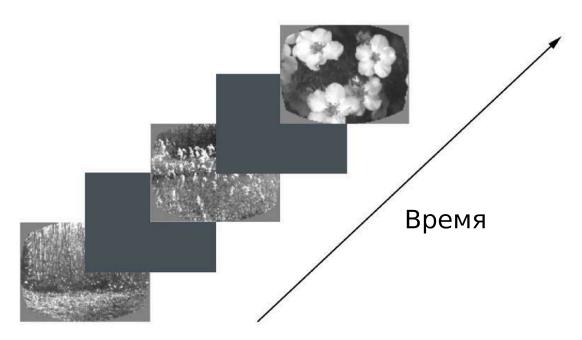


Рисунок 6.31 — Схема задачи распознавания изображений.

6.5.2 Модель динамического синапса

Модель динамического синапса, используемая в рассматриваемой гибридной модели, строилась на основе подхода моделирования управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, сформированной, в частности, глиотрансмиттерами [671; 676; 682]. Из экспериментальных данных известно, что генерация спайка на пресинаптической нейроне вызывает высвобождение доли нейротрансмиттера в синаптическую щель. В предложен-

ной модели для описания нейротрансмиттера, высвобожденного в результате активации возбуждающих пресинаптических нейронов, была введена переменная x(t). Вероятность высвобождения нейротрансмиттера определялась переменной u. Часть нейротрансмиттера может диффундировать во внесинаптическое пространство, активируя в глиальных клетках кальций-зависимое высвобождение глиотрансмиттера, изменение концентрации которого описывалось переменной y(t). В результате предложенную модель можно сформулировать как систему обыкновенных дифференциальных уравнений следующего вида:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = \frac{1 - X}{\tau_D} - uX\tau(t), \\ \frac{dy}{dt} = \frac{-y}{\tau_y} + \beta H_y(X), \\ \frac{du}{dt} = \frac{U(y) - u}{\tau_F} + U(y)(1 - u)\tau(t), \end{cases}$$
(6.17)

где $H_y(x)=\frac{1}{1+e^{-20(x-x_{thr})}}$, а $U(y)=U_0+\frac{\Delta U_0}{1+e^{-50(y-y_{thr})}}$. В уравнении (6.17) переменная τ_D представляет постоянную времени, управляющую синаптической депрессией, а τ_F - постоянная времени, управляющая синаптической потенциацией. $\tau(t)$ описывает пресинаптическую активность в момент времени t_i , а τ_y - временя релаксации глиотрансмиттера. Функция активации $H_y(x)$ определяется соответствующим уравнением выше, а x_{thr} обозначает порог активации. В качестве модели динамического синапса (уравнение (6.17)) используется модель среднего поля, основанная на формализме Уилсона-Коуэна [6] (который не учитывает динамику спайков, а фокусируется на усредненной активности нейронов). В этом контексте пресинаптическая активность $\tau(t)$ по сути отражает среднюю активность нейронов, которую можно описать следующим образом:

$$\tau(t_i) = n \times out^L_i. \tag{6.18}$$

В уравнении (6.18) $\tau(t)$ описывает пресинаптическую активность в различные моменты времени t_i , которую можно записать в виде вектора, в котором каждый элемент соответствует определенному моменту времени. Параметр n определяет общее количество проведенных экспериментов. Значения функции активации i-го элемента в слое FC-64 сверточной нейронной сети были описаны

 out^{L}_{i} (Таб. 1). Архитектуры сравниваемых моделей, как и STPANet, представлены в Таб. 1. Общим представленных архитектур является наличие двух слоев сверточной нейронной сети, двух полносвязных слоев и одного элемента в виде сигмоиды, определяющей принадлежность к тому или иному классу. В модели STPANet между полносвязанными слоями находится модель динамического синапса. Похожим образом можно описать модель STPNet (Таб. 1) за исключением того, что в модели динамического синапса отсутствует влияние глиотрансмиттера. Для сравнения эффекта кратковременной памяти была также использована рекуррентная нейронная сеть (RNN), имеющая отличие в том, что последний слой сети представлен только рекуррентными связями без модели динамического синапса (выходы FC-64 слоя не изменяются). В рассматриваемых моделях (Таб. 1 сверточные слои обозначаются как << conv >> <размер рецептивного поля>-<количество каналов>, << maxpool >> указывает на применение операции максимального объединения с окном 2x2 и шагом 2, << FC >> представляет собой полносвязанные слои с указанным числом единиц, а << RC >> обозначает рекуррентные слои с указанным числом единиц. Модель динамического синапса включает в себя слои с FC-64 по sigmoid, которая применяет сигмоидную функцию активации к своему входу и возвращает значения в интервале от 0 до 1.

Таблица 1 — Архитектуры моделей нейронных сетей

	_	7 I		•					
Модели	Сетевые архитектуры								
STPANet	conv5-8	maxpool	conv5-16	maxpool	FC-128	FC-64	FC-16	FC-1	sigmoid
STPNet	conv5-8	maxpool	conv5-16	maxpool	FC-128	FC-64	FC-16	FC-1	sigmoid
RNN	conv5-8	maxpool	conv5-16	maxpool	FC-128	FC-64	RC-16	FC-1	sigmoid

Уравнение (6.18) описывает, как меняется $\tau(t)$ со временем под влиянием количества проведенных экспериментов (m) и признаков, полученных с выхода из слоя FC-64 сверточной нейронной сети, примененных к последовательности изображений, полученной повторением случайно выбранного номера изображения произвольное число раз $(out^L{}_i)$ (Рис. 6.32). Изменение $\tau(t)$ указывает на то, как долго сохраняется активность нейрона в реакции на внешние стимулы.

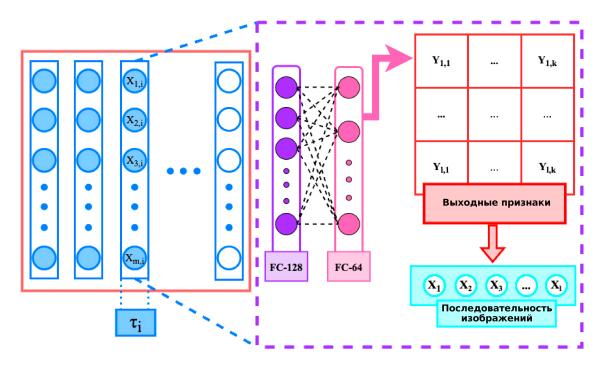


Рисунок 6.32 — Схема модели. Красным квадратом обозначен τ , под фиолетовый пунктир вынесен процесс получения вектора τ_i , который представляет из себя признаки, полученные с выхода сверточной нейронной сети, примененные к последовательности изображений из выборки.

Увеличение концентрации нейротрансмиттера приводит к высвобождению глиотрансмиттера, который при связывании с мембранными рецепторами пресинаптического нейрона модулирует вероятность высвобождения нейротрансмиттера. В рамках модели U(y) описывает влияние активной внеклеточной среды на вероятность высвобождения нейротрансмиттера из пресинаптической терминали, U_0 описывает вероятность высвобождения нейротрансмиттера при отсутствии каких-либо влияний, ΔU_0 описывает изменение вероятности высвобождения нейротрансмиттера под влиянием активной внеклеточной среды, а y_{thr} представляет собой порог активации. Для описания нейронной активности были взяты параметры из модели Цодыкса-Маркрама [10], а для описания управления динамикой синапсов активной внеклеточной средой из работ [671]. Значения параметров были следующими: τ_D =6, U_0 = 0,23, ΔU_0 = 0,305, τ_y = 1,8, β = 0,4375, x_{thr} = 0,5 и y_{thr} = 0,573.

6.5.3 Связь модели динамического синапса с искусственной нейронной сетью

Дифференциальные уравнения (6.17) используются в этой модели, включая управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, для описания изменений концентраций нейроактивных веществ (нейро- и глиотрансмиттеров) и их взаимодействия в нейронной сети.

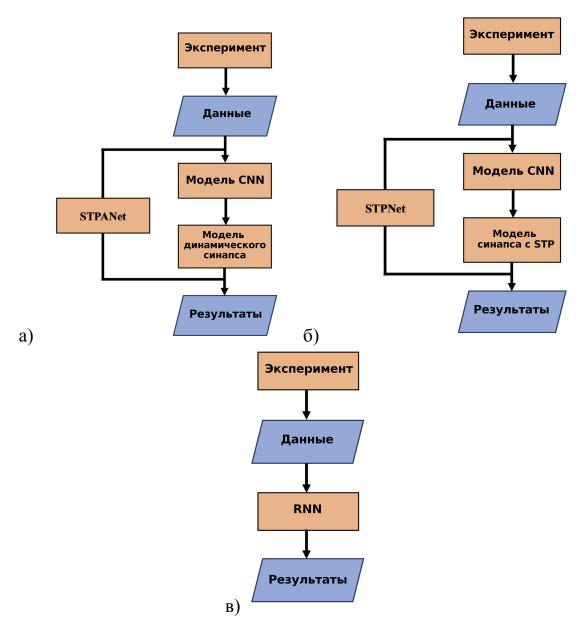


Рисунок 6.33 — Блок-схемы сравниваемых моделей. (**a**) STPANet, (**б**) STPNet, (**в**) RNN.

Как видно из Рис. 6.33а, модель STPANet состоит из двух подмоделей: CNN и модели динамического синапса. Выходной слой с уравнениями CNN с сохраненными весами играет роль пресинаптической активности, $\tau(t)$, (уравнение (6.17)).

Далее происходит обучение части модели: входного слоя с 64 нейронами, скрытого слоя с 16 нейронами и выходного нейрона. Веса модели были обучены с использованием обратного распространения ошибки. Уравнения (6.17) в модели модифицируют выход между слоями из 64 и 16 нейронов. Стоит отметить, что эта синаптическая пластичность является пресинаптической, но она может вза-имодействовать с обновлениями весов в результате обратного распространения ошибки во время обучения нейронной сети.

Таким образом, включение дифференциальных уравнений, наряду с управлением динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, в модель STPANet обеспечивает более полную основу для изучения изменений химических взаимодействий внутри нейронных сетей. Эти уравнения позволяют моделировать диффузию нейротрансмиттеров, синаптическую пластичность и влияние активной внеклеточной среды, способствуя более глубокому пониманию сложных механизмов, лежащих в основе поведения и пластичности нейронных сетей.

Шаг дискретизации определялся следующим уравнением:

$$t = \frac{length}{time \ step},\tag{6.19}$$

где length — продолжительность каждого эксперимента в миллисекундах (50000 мс), а $time_step$ — временной шаг моделирования, численно равный времени показа одного изображения (250 мс). Модели сравниваются в диапазоне 200 условных единиц, где 1 условная единица соответствует шагу выборки, т.е. времени отображения одного изображения.

6.6 Метрика D-Prime

Чтобы оценить эффективность модели по сравнению с архитектурой нейронной сети, которая включает только кратковременную синаптическую депрессию, или с рекуррентной сетью, была использована метрика d-prime (индекс обнаруживаемости). Более высокое значение этой метрики указывает на лучшее распознавание изображения. Этот показатель, первоначально введенный в работе [660], использовался для оценки способности сохранять и вспоминать последовательность изображений.

d-prime считался как разница норм от частоты попаданий и ложных угадываний по следующему алгоритму:

Высчитывались распределения для экспериментов «Иди»/«Поймай», где << Go>> отвечает за «Иди», << Catch>> - «Поймай».

$$\mu(\langle\langle Go \rangle\rangle) = \frac{\sum(prediction * (labels \equiv 1))}{\sum(labels \equiv 1)}$$
(6.20)

$$\mu(<< Catch >>) = \frac{\sum (prediction * (labels \equiv -1))}{\sum (labels \equiv -1)}$$
 (6.21)

$$prediction_i \sim Bernoulli(p = output_i),$$
 (6.22)

prediction получается из распределения Бернулли, которое, в свою очередь, принимает на вход сигмоидальную функцию активации таким образом, чтобы данные принимали значения строго в диапазоне от 0 до 1:

$$p(\omega) = \frac{1}{1 + e^{-\omega}},\tag{6.23}$$

где ω - массив значений выборки «Поймай» или «Иди».

6.6.1 Расчёт асимметрии матриц

Используемая метрика представляет собой отношение разности между симметричной и антисимметричной матрицами к сумме их норм. Формула этого показателя выглядит следующим образом:

$$Q = \frac{||M_{sym} - M_{antisym}||}{||M_{sym} - M_{antisym}||}$$

$$(6.24)$$

– Вычислить симметричную матрицу (M_{sym}) , взяв среднее значение входной матрицы и ее транспонирование.

$$M_{sym} = \frac{1}{2} * (Matrix + Matrix.T)$$
 (6.25)

– Вычислить антисимметричную матрицу ($M_{antisym}$), взяв разницу между входной матрицей и ее транспонированием, разделенную на 2:

$$M_{antisym} = \frac{1}{2} * (Matrix - Matrix.T)$$
 (6.26)

Результирующая метрика асимметрии (Q) определяет меру асимметрии между симметричными и антисимметричными компонентами матрицы. Более высокое значение указывает на большую асимметрию, а значение, близкое к нулю, предполагает более сбалансированную или симметричную матрицу.

6.6.2 Результаты

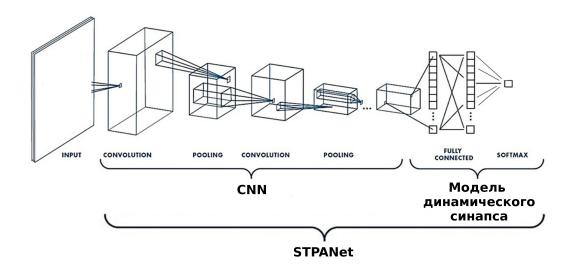


Рисунок 6.34 — Схема модели STPANet: сверточная нейронная сеть (CNN) и модель динамического синапса, представляющую собой модель управления динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой с кратковременной синаптической пластичностью.

Схема модели STPANet показана в Таб. 1 и на Рис. 6.34. Сверточная нейронная сеть (CNN), обученная на наборе данных CIFAR-10 в оттенках серого [662], имеет два сверточных слоя, за которыми следуют два полностью связанных слоя. CNN служит сетью кодировщика, сопоставляющей входное изображение с пространством признаков меньшей размерности, которое используется в качестве

входных данных для модели. После завершения процесса обучения с использованием обратного распространения ошибки веса сети были сохранены. Для модели динамического синапса входные данные были получены путем извлечения выходных данных последнего полностью связанного слоя, который предшествует классификатору. Модель управления динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой используется между слоем из 64 нейронов и скрытым слоем из 16 нейронов, за которым следует слой из одного нейрона.

Модель STPNet включает только кратковременную синаптическую адаптацию, тогда как модель STPANet включает дополнительное управление динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой для модуляции синаптической передачи. Аббревиатура RNN обозначает рекуррентную нейронную сеть, а сверточные слои обозначаются как «conv<pазмер рецептивного поля>-<количество каналов>». Термин «maxpool» указывает на использование максимального пула с окном 2x2 и шагом 2. «FC» обозначает полностью связанные слои с определенным количеством единиц, а «RC» представляет повторяющиеся слои с указанным количеством единиц. На выходе сверточной нейронной сети присутствует слой размером 64, все веса сохраняются и в таком виде данные подаются на вход одной из трех моделей: STPANet, RNN, STPNet. Входные данные для модели представлялись в виде матрицы, обозначенной как M:

$$M(k \times n \times m), \tag{6.27}$$

где k описывает количество проведенных экспериментов, n описывает собой время, затраченное на завершение одного эксперимента, деленное на время отображения одного изображения (один временной шаг), а m определяет размер выходного слоя, полученного из сверточной нейронной сети.

Чтобы повысить биологическую достоверность, к выходным данным сети кодировщика и скрытым элементам был добавлен независимый мультипликативный гауссов шум (среднее значение 0, стандартное отклонение 0,5), создающий недетерминированные ответы [663]. На рисунке 6.35 показаны выходные данные слоя FC-64 до и после применения динамического синапса для различных изображений.

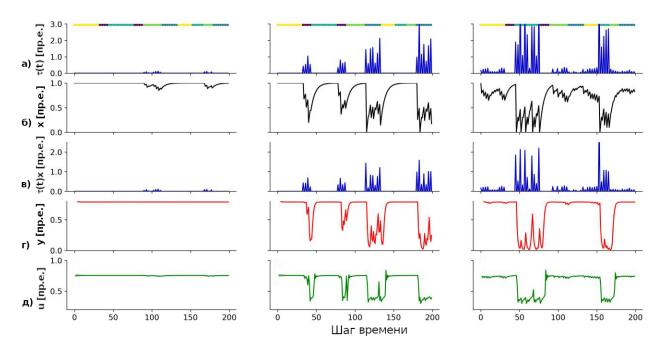


Рисунок 6.35 — (а) На рисунке показана входная активность («нейронная активность») во время задачи обнаружения изменений. Каждое изображение предъявлялось 250 мс с перерывом в виде серого экрана длительностью 500 мс. С лева на право показаны соответствующие наборы графиков для одного, двух и четырех предъявляемых изображений. Для отображения времени и последовательности предъявления изображений были использованы цветовые сегменты (точки). (б) Синаптическая активность элементов, показанных на рисунке (а), меняется в зависимости от полученного входа. (в) Входная активность («нейронная активность») модулируется за счет кратковременной синаптической пластичности и активной внеклеточной среды для элементов, показанных на рисунке (а). (г) Изменение концентрации глиотрансмиттера. (д) Изменение вероятности высвобождения нейротрансмиттера.

На Рис. 6.35а показаны паттерны активности, наблюдаемые во время задачи обнаружения изменений в ответ на входные стимулы. Каждое изображение в последовательности было представлено в течение 250 мс, что соответствует одному временному шагу, за которым следовал интервал серого экрана длительностью 500 мс, охватывающий два временных шага. В левом блоке Рис. 6.35а ответ на одно изображение относительно слабый, что указывает на более низкий уровень нейронной активности. Переходя к центральному блоку, показаны ответы на два изображения, причем одно из изображений вызывает более сильный ответ по сравнению с другим. Это несоответствие в силе ответа означает нейронную дискриминацию между предъявляемыми стимулами. Правый блок Рис. 6.35а демонстрирует постепенное увеличение ответов на четыре изображения,

что указывает на постепенное накопление нейронной активности с течением времени. Такой паттерн ответов указывает на интеграцию информации из нескольких подаваемых изображений. Для облегчения интерпретации сегменты с цветовой кодировкой, отображаемые над каждым графиком, указывают конкретные моменты времени представления изображения, помогая визуализировать временные изменения нейронной активности. Изучая эти паттерны активности, можно получить представление о временной обработке и кодировании визуальной информации в нейронной сети, участвующей в задаче обнаружения изменений. Элементы, изображенные на Рис. 6.35а, демонстрируют изменения в синаптической эффективности (Рис. 6.35б), в частности, за счет синаптической пластичности, на которую влияет входная информация. Эти изменения в синаптической эффективности имеют решающее значение для формирования общего функционирования нейронной сети. Когда элементы получают входную информацию, их синаптические связи претерпевают изменения, что приводит к ослаблению или уменьшению силы синаптической передачи. В рассматриваемой модели адаптация активности элементов (Рис. 6.35в) осуществляется за счет синаптической пластичности и управления динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой. На Рис. 6.35г показано изменение концентрации глиотрансмиттера, а на Рис. 6.35д - вероятности высвобождения нейротрансмиттера.

Обучение модели сверточной нейронной сети (CNN) на наборе данных CIFAR-10 происходило с помощью следующих шагов с использованием алгоритма стохастического градиентного спуска (SGD) для оптимизации параметров модели и функции перекрестной энтропийной потери:

- 1. Инициализировать архитектуру и веса модели CNN.
- 2. Загрузить данные и установить параметры обучения.
- 3. Для каждой эпохи в N_epochs :
 - Перевести модель в режим обучения.
 - Для каждого пакета в наборе обучающих данных размером $Batch\ size$:
 - Передать данные и целевые значения на устройство (GPU или CPU).
 - Сбросить градиенты оптимизатора.
 - Обучить модель при прямом распространении.
 - Подсчитать потери.

- Подсчитать градиенты обратного распространения ошибки.
- Обновить веса модели с помощью оптимизатора SGD.

4. Завершить выполнение алгоритма.

Обучение части модели с нейрон-глиальным взаимодействием происходило с использованием оптимизатора Адама и функции потерь BSE с вычислением метрики d-prime.

На основе результатов, полученных в результате обучения модели STPANet, были построены графики точности и ошибок (Рис. 6.36).

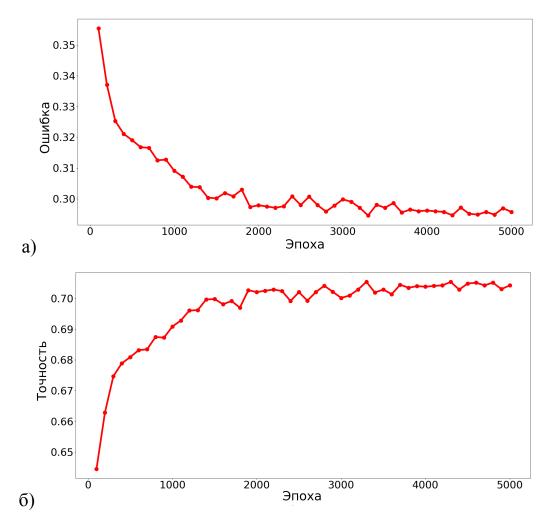


Рисунок 6.36 — Зависимость точности (a) и функции потерь (ошибок) (б) модели от числа эпох.

Из Рис. 6.36 можно сделать вывод, что не наблюдаются перетренированность и недотренированность. В рамках исследуемой задачи лучшие значения точности и ошибки могут быть получены при обучении более чем на 4000 эпох.

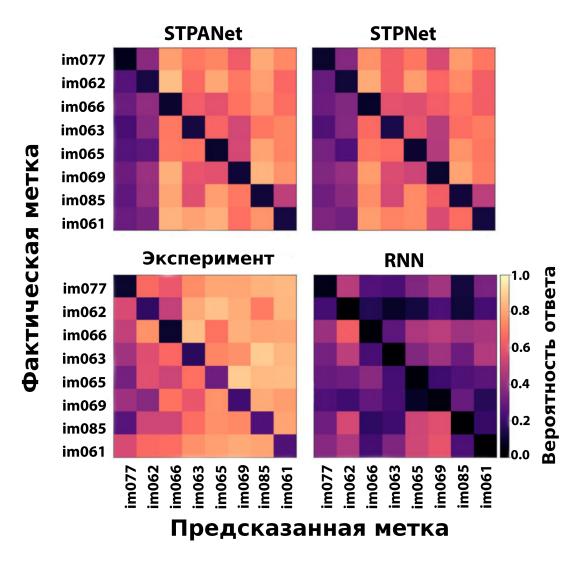


Рисунок 6.37 — Матрицы ошибок, которые иллюстрируют вероятность ответа для каждого из 64 возможных переходов изображений во время выполнения задачи. В матрице значение 1 указывает, что изображение ранее не показывалось, а значение 0 означает, что изображение уже было показано.

Далее были подсчитаны матрицы ошибок средней вероятности ответа, которые иллюстрируют вероятность ответа для каждого из 64 возможных переходов изображений во время выполнения задачи. Матрица ошибок вероятности ответа STPANet обнаруживает асимметрию в обнаруживаемости изображений, которая также частично фиксируется моделью STPNet, но остается неучтенной моделью RNN (Рис. 6.37). Экспериментальные данные для сравнения были взяты из работы [660]. Матрица ошибок служит ценным инструментом для оценки эффективности модели в правильном распознавании различных переходов изображений. Эта информация помогает понять способность модели изучать и запоминать визуальные закономерности, связанные с конкретными переходами изображений.

После построения матриц ошибок для сравнения представленных моделей с экспериментом для каждой модели рассчитывалась асимметрия матриц (методика расчета представлена в подразделе 6.6.1). Результаты расчетов были сведены в Таб. 2.

Таблица 2 — В таблице приведены значения метрики асимметрии матриц

Модели	Среднее	Стандартное отклонение
Эксперимент	-0.066	0.054
RNN	-0.201	0.356
STPNet	-0.034	0.09
STPANet	-0.041	0.09

На основании полученных значений (Таб. 2) можно заметить, что модель STPANet демонстрирует наиболее сильную корреляцию с экспериментом.

Рассчитанная метрика d-prime (методика расчета описана в подразделе 6.6) для трех типов моделей представлена в Таб. 3 ниже:

Таблица 3 — Средние значения метрики d-prime с соответствующими стандартными отклонениями для трех моделей: RNN, STPNet и STPANet

Модели	Среднее	Стандартное отклонение
RNN	1.33	0.578
STPNet	1.47	0.127
STPANet	1.52	0.13

Интересный результат получается, если в модели динамического синапса 6.17 не учитывать синаптическую потенциацию. В результате перерасчета метрика d-prime станет чуть лучше и также будет показывать лучший результат нежели без управления динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой (Таб. 4).

Такое изменение метрики может быть связано с тем, что здесь не учитывается влияние потенциации синаптической передачи при кратковременной пластичности, которая существует на временах меньших, чем управление динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой.

Целью использования метрики d-prime было продемонстрировать более высокую точность классификации, достигаемую предложенной архитектурой

Таблица 4 — Средние значения метрики d-prime с соответствующими стандартными отклонениями для трех моделей: RNN, STPNet и STPANet

Модели	Среднее	Стандартное отклонение
RNN	1.33	0.578
STPNet	1.47	0.127
STPANet	1.53	0.125

нейронной сети, которая включает глиальную модуляцию, как для запомненных, так и для новых изображений. Используя эту метрику, была показана высокая производительность модели при точной классификации не только изображений, которые встречались ранее, но и тех, которые были новыми и невидимыми на этапе обучения. Эта способность эффективно обобщать и классифицировать незнакомые изображения является значительным преимуществом предложенной архитектуры. Интеграция управления динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой в модель сети предлагает дополнительные механизмы регулирования, которые способствуют повышению точности классификации за счет тонкой регуляции синаптических связей, тем самым имитируя реальные биологические процессы в мозгу.

В контексте предлагаемого подхода, который предполагает интеграцию искусственной нейронной сети и динамической модели, которую можно использовать для построения спайковой нейронной сети, уместно углубиться в различия между искусственной нейронной сетью и спайковой нейронной сетью. Спайковые нейронные сети (SNN) отличаются тем, что в них используются модели спайковых нейронов, которые передают информацию через дискретные импульсы. Эти спайки несут временную информацию и хорошо подходят для задач, требующих точного расчета времени, таких как компьютерное зрение на основе событий. SNN часто используют для обучения пластичность, зависящую от времен возникновения спайков (STDP) [664—666]. С другой стороны, искусственные нейронные сети (ИНС) широко используются для различных задач обработки изображений (классификация изображений, обнаружение объектов и сегментация изображений). ИНС для обучения полагаются на функции непрерывной активации и методы градиентной оптимизации [652]. Это позволяет им фиксировать сложные функции и закономерности на изображениях, но им может не хватать временной точности, присущей SNN. SNN, в свою очередь,

обладают преимуществом в обработке временной информации и энергоэффективности, но при масштабировании требуют специализированное оборудование для эффективных вычислений [231]. С другой стороны, ИНС более устоялись и практичны благодаря своей известности и широкому распространению. Кроме того, разрабатываются подходы к использованию контролируемого, биологически правдоподобного обучения на основе перцептрона для спайковых нейронных сетей (SNN). Эти подходы направлены на создание глубоких SNN и гибридных моделей, сочетающих сверточные нейронные сети (CNN) со спайковыми нейронными сетями [664]. Предложенная архитектура позволяет включить эффект кратковременной памяти в сверточную нейронную сеть, тем самым расширяя возможности этих моделей.

6.6.3 Выводы и результаты

В главе были исследованы прикладные аспекты использования разработанных моделей в нейроморфных технических системах. Была разработана и исследована импульсная нейронная сеть с конкурирующими механизмами управлениям пачечной активности с учетом мемристивной пластичности и активной внеклеточной среды. В отсутствие мемристивной пластичности связи между нейронами приводят нейронную сети в пачечный режим, как это наблюдается во многих экспериментах с участием диссоциированных нейрональных культур. Однако включение мемристивной пластичности, которая в данной модели имитирует синаптическую пластичность тормозных синапсов, приводит к сдвигу динамического режима сети в сторону единственного асинхронного режима активации. Последующее включение управления динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой позволяет восстановить пачечную активность. Было проведено исследование управляющих параметров влияния управления динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой на формирование пачечной активности нейронной сети. Эти результаты вносят значительный вклад в понимание механизмов, управляющих динамическими режимами нейронных сетей, что имеет огромное значение для проблем, связанных с кодированием информации и разработкой нейроморфных вычислительных систем. Также была разработана модель спайковой нейронной сети с мемристивной пластичностью, имитирующая обоняние. Мемристивная пластичность снабдила нейронную сеть возможностью специфически активироваться на разные запахи с разной концентрацией после обучения, что имитирует механизм синаптической пластичности, лежащий в основе подобной когнитивной функции в биологической системе. Были исследованы эффекты кратковременной памяти, опосредованные активной внеклеточной средой, в модели искусственной нейронной сети для задачи классификации изображений. Была разработана новая гибридная модель с кратковременной памятью, которая сочетает в себе кратковременную синаптическую пластичность, управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой и сверточную нейронную сеть. Было показано, что предложенная модель позволяет эффективно имитировать кратковременную память по сравнению с рекуррентной сетью.

В шестой главе диссертационной работы получен следующий основной результат:

Активная внеклеточная среда и мемристивная пластичность выступают конкурирующими механизмами управления пачечной активности импульсной нейронной сети. Пачечная активность подавляется за счет мемристивной пластичности, имитирующей синаптическую пластичность в тормозных синапсах и восстанавливается за счет синаптической потенциации, вызванной глиотрансмиттерами. Включение мемристивной пластичности в модель обоняния позволяет эффективно обучить нейронную сеть распознавать тип и концентрацию запаха. Учет управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой позволяет реализовать эффект кратковременной памяти в искусственной нейронной сети, имитируя результаты нейробиологического эксперимента.

Заключение

Работа посвящена исследованию с использованием математического моделирования эффектов управления динамическими режимами синапсов на разных временных масштабах активной внеклеточной средой в реализации когнитивных процессов, в частности обучения и памяти, для перехода от биологических к техническим системам.

В ходе работы были выполнены все поставленные задачи, в частности, в **первой** главе изучены эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной среды на временах порядка секунд в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. Пачечная активность в мозгу характеризуется короткими последовательностями высокочастотных импульсов, связанными как с физиологическими, так и с патологическими процессами [471; 484]. Она также активно изучается с целью создания функциональных нейрочипов [491]. Разработаны математические модели, включающие различные механизмы формирования пачечной активности, в том числе с участием синаптической пластичности STSP [492]. Экспериментально было показано, что глиотрансмиттер, высвобождаемый глиальные клетками в ответ на активацию нейротрансмиттером [93; 103; 104], участвует в регуляции синаптической динамики, что привело к формированию концепции «трехчастного синапса» и рассмотрению нейрон-глиального взаимодействия как механизма формирования пачечной активности.

Разработанная модель расширила классическую модель Цодыкса-Маркрама, позволяя учесть важные особенности механизма модуляции вероятности выброса нейротрансмиттера, вызванного влиянием активной внеклеточной среды и приводящего к пачечной активности.

Во второй главе исследована функциональная роль активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, внеклеточным матриксом мозга, в формировании и управлении различных режимов в среднеполевых моделях популяционной активности нейронов. Недавние исследования показали, что молекулы внеклеточного матрикса мозга (ВКМ) влияют на синаптическую передачу и возбудимость нейронов, играя ключевую роль в гомеостатической регуляции их активности [34; 36]. Это помогает предотвращать патологическую гипо- и гипервозбудимость, поддерживая частоту возбуждения нейронов в определенном диапазоне [245;

246]. Изменения концентрации ВКМ регулируют эффективность синаптической передачи [34]. Также взаимодействие с гепарансульфатными протеогликанами и кальциевыми каналами L типа модулирует возбудимость нейронов [247]. Регулирование концентрации ВКМ включает не только высвобождение ВКМ и его диффузию во внеклеточное пространство, но также активность протеаз, высвобождающихся как пресинаптически, так и постсинаптически, и разрушающих молекулы ВКМ. Взаимодействие между ВКМ и нейронами, включая участие нейрональных калиевых каналов, эффективно модулирует порог генерации потенциала действия, в то время как удаление ВКМ может способствовать возбуждению нейронов [500]. Как показывают экспериментальные исследования, характерный временной масштаб изменение концентрации рецепторов к ВКМ и их вклад относительно малы по сравнению с изменением концентрации протеаз и ВКМ, что позволяет рассматривать его константным [36] для перехода к двумерной системе дифференциальных уравнений.

Показано, что для наблюдения базовых эффектов (возбуждения и торможения нейронной активности) нейрон-ВКМ взаимодействия достаточно лишь учитывать изменение концентрации ВКМ и протеаз в рамках двумерной модели. Независимо от типа регуляции (возбуждение или торможение нейронной активности) будет наблюдаться бистабильный динамический режим ВКМ с сосуществованием осцилляторного и устойчивого стационарного состояний. В случае расширения трехчастного синапса нейрон-ВКМ взаимодействием появляется дополнительный механизм модуляции пачечного режима популяционной активности нейронов.

В третьей главе было исследовано влияние активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами, на формирование и поддержание пачечной активности нейронной сети в норме и при патологии. Нейронные сети с множественными устойчивыми состояниями активности играют важную роль в нейробиологии и в нейровычислительных задачах, особенно для изучения когнитивных функций, таких как долговременная и кратковременная память, а также других когнитивных процессов [503; 504]. Бистабильность, приводящая к селективной стационарной активности нейронов в ответ на специфичные стимулы, и временное распределение нейронных импульсов в периоды такой активности характеризуются высокой нерегулярностью [506; 507]. Синаптическая мультистабильность, связанная с влиянием глиотрансмиттера на динамический режим синапса может объяснить появление персистентной активности, связанной

с рабочей памятью и другими когнитивными функциями. Для того, чтобы продемонстрировать, как трехчастный синаптический контакт влияет на динамические режимы нейронной сети было проведено моделирование активности нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, сформированную, в частности, глиотрансмиттерами.

Модель нейронной сети состояла из 1000 нейронов модели Ижикевича [5] (800 возбуждающих и 200 тормозных) со случайными синаптическими весами. Динамический режим каждого синапса описывался представленной выше моделью трехчастного синапса. Было обнаружено, что возникающая синаптическая бистабильность приводит к спонтанным переходам между паттернами активности в нейронной сети. При этом повышение концентрации глиотрансмиттера ассоциировалось с возникновением синхронизации в сети, что соответствует экспериментальным гипотезам и другим теоретическим работам [510].

Недавние исследования показали, что коронавирусная инфекция, заражая глиальные клетки в центральной нервной системе, приводит к метаболическим нарушениям, включая снижение синтеза глиотрансмиттера (глутамата) и ГАМК [200]. У пациентов с постковидным состоянием также наблюдаются симптомы тревоги и нарушения когнитивных функций [201]. Для объяснения этих эффектов была разработана математическая модель, описывающая влияние нарушения высвобождения глиотрансмиттера на способность синхронизации нейронной сети и формирование ритмогенеза при заражении клеток мозга. В модели нейронной сети использовались 125 нейронов модели Ижикевича (100 возбуждающих и 25 тормозных) с случайными синаптическими весами, описанными моделью трехчастного синапса. Уровень заражения глиальных клеток локально уменьшал количество высвобождаемого глиотрансмиттера [200].

Показано, что возникающая синаптическая бистабильность приводит к спонтанным переходам между паттернами активности в нейронной сети. В случае нарушения высвобождения глиотрансмиттера, в частности, за счет инфицирования глиальных клеток вирусом COVID-19, нарушается когерентность, что выражается в изменении пачечной активности нейронной сети. Найдена прямая корреляция между уровнем вирусной нагрузки и продолжительностью патологических интервалов в пачечной активности.

В четвёртой главе исследовано формирование ритмогенеза нейронной сети под воздействием активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, внеклеточным матриксом мозга (ВКМ). Экспериментальные данные на клеточных

культурах нейронов показали, что ВКМ усиливает связи и ускоряет развитие нейронных сетей в зрелом мозгу, включая регуляцию пачечной активности [257; 258]. Этот эффект ВКМ также имеет прикладное значение для ускоренного формирования зрелых нейронных сетей в медицинских исследованиях. Для моделирования изменения мембранного потенциала нейронов в сети использовалась модель Ижикевича. Поскольку ВКМ действует на более длительных временных масштабах, чем генерация спайков на нейронах, была введена переменная, описывающая среднюю активность нейрона [36]. В модели рассматривается воздействие только на возбуждающие нейроны из 300 нейронов в соотношении 4:1. Связи между нейронами представлены типом связи «все со всеми» с вероятностью для глутаматергических синапсов 5% и для ГАМКергических 20%. Показано, что спайки нейронов появляются асинхронно и нерегулярно. При воздействии ВКМ начинает формироваться пачечная активность: сначала нерегулярная при слабом воздействии, а затем регулярная при сильном воздействии.

Учет отрицательной обратной связи ВКМ на нейронную активность, изменяя порог генерации спайка (гомеостатический эффект), в сочетании с положительной обратной связью глиотрансмиттера, может эффективно модулировать ритмогенез. Потенциация синаптической передачи глиотрансмиттером формирует пачечную нейронную активность. Гомеостатическая регуляция нейронной активности за счет ВКМ приводит к исчезновению синхронизации нейронов и формированию асинхронной активности.

На основе сетевой модели изучены эффекты положительных и обратных связей, формируемых между активной внеклеточной средой, представленной, в частности, глиотрансмиттером и ВКМ, и нейронами. В случае только положительной обратной связи между ВКМ и нейронами будет наблюдаться формирование пачечной активности в нейронной сети. При этом сила связи будет определять степень регулярности и синхронизации нейронной активности. В тоже время учет одновременно нейрон-глиального и нейрон-ВКМ взаимодействия в сетевой модели позволяет наблюдать совместный эффект модуляции пачечной активности за счет балансирования отрицательной и положительной обратных связей взаимодействий разных клеток и структур мозга.

В **пятой** главе исследованы сетевые эффекты влияния активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами, на кодирование информации в импульсной (спайковой) нейронной сети (SNN). Участие глиотрансмиттера в информационных процессах мозга активно изучается как в экс-

периментальных, так и в теоретических работах. В частности, было показано, что глиотрансмиттер, изменение концентрации которого происходит на более медленном временном масштабе, чем изменение мембранного потенциала нейронов, может помогать SNN различать сильно перекрывающиеся изображения. Для демонстрации роли глиотрансмиттера в процессе кодирования информации в нейронной сети были исследованы два случая: 1) кодирование изображения в тоническом режиме в присутствии шумового сигнала и 2) кодирование изображения в нейронной сети, воспроизводящей пачечную активность в ответ на сенсорный стимул. В первом случае была разработана модель нейронной сети, состоящая из 900 нейронов (в соотношении 4:1 возбуждающих к тормозным) с полносвязными связями. Для описания изменения мембранного потенциала нейрона использовалась модель Ходжкина-Хаксли. Изображения кодировались матрицами $n \times k$ со значениями от 0 до 1 для каждого пикселя, где 0 обозначал отсутствие цвета. Далее матрица преобразовывалась в вектор, соответствующий индексу нейрона в сети.

На примере изображения цифры 0 из базы данных MNIST было показано, что управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттером, улучшает качество представления изображения спайковой нейронной сетью в присутствии шумового сигнала различной амплитуды. Дополнительно также были проведены исследования с другими изображения, в том числе с другими изображениями из баз данных MNIST, Fashion-MNIST и SVHN, а также рассчитаны метрики сходства изображений (MSE, RMSE, UQI, PSNR, SSIM, SCC, VIFP, PSNRB) при сравнении декодированного изображения в присутствии и отсутствии активной внеклеточной среды и шумового сигнала.

Исследовано кодирование информации в нейронной сети, демонстрирующей пачечную активность, в присутствии активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глиотрансмиттером. Экспериментально известно, что таламические нейроны способны формировать тоническую и пачечную активность, что может быть основой кодирования информации в мозгу [547]. Механизмы модуляции пачечной активности и перехода между режимами тонического и пачечного возбуждения остаются недостаточно исследованными. Недавние исследования показали, что глиотрансмиттер регулирует пачечную активность в корковых нейронах и модулирует сенсорную обработку таламуса [667]. Была разработана модель нейронной сети, погруженной в активную

внеклеточную среду и демонстрирующей регуляцию режимов тонической и пачечной активности в ответ на сенсорный стимул. Изменение мембранного потенциала нейрона в модели описывалось моделью Ижикевича с учетом внешнего тока, синаптического тока и тока стимуляции.

Используя метрики сходства изображений (MSE, RMSE, PSNR, SSIM), исследовано влияние глиотрансмитеров на синаптическую передачу при декодировании изображения цифры 0 в спайковой нейронной сети. При изменении параметра γ_Y , управляющего глиальной депрессией синаптической передачи, изображение сначала исчезает во время формирования непериодической пачечной активности, но затем постепенно проявляется при увеличении параметра γ_Y . Начиная с $\gamma_Y = 0.8$, изображение начинает искажаться из-за чрезмерного подавления активности синаптической передачи, но остается визуально распознаваемым, что подтверждается значениями метрики SSIM.

Предложенные модели первичной обработки визуальной информации в импульсной нейронной сети воспроизводят экспериментально наблюдаемое представление визуальной информации в нейронной активности мозга. Было получено, что включение влияния глиотрансмиттера на синаптическую передачу может сделать нейронную сеть устойчивой к шумовым возмущениям, сохраняя форму исходного декодированного изображения. Использование метрик схожести изображений MSE, RMSE, PSNR, SSIM, показало, что активная внеклеточная среда эффективно улучшает качество декодирования изображений. Было также показано, что модуляция активной внеклеточной средой активности нейронов через управление динамическими режимами синапсов может предотвратить вызванное сенсорной стимуляцией гипервозбуждение и непериодическую пачечную активность в SNN. Такая модуляция служит одним из адаптивных механизмов регулирования активности нейронов между пачечным и тоническим режимами в ответ на сенсорный стимул, что является важным для формирования сенсорных кортикальных представлений.

Шестая глава посвящена прикладным аспектам использования разработанных моделей управления динамическими режимами синапсов в реализации обучения и памяти нейроморфных технических систем. Из механизмов управления динамическими режимами синапсов были рассмотрены активная внеклеточная среда и мемристивная пластичность. Мемристор - пассивный электронный компонент, изменяющий своё сопротивление под воздействием электрического тока. Он обеспечивает компактную, многоуровневую и энергонезависимую память.

Исследования показали, что мемристивные устройства способны эмулировать правила обучения нейронных сетей, основанные на синаптической пластичности, что важно для разработки нейроморфных устройств. Мемристоры, используемые как синапсы вместе с нейронами на базе КМОП или мемристоров, могут значительно продвинуть нейровычисления. Разработка нейроморфного устройства, имитирующего обонятельную систему для распознавания запахов, важна для улучшения качества и точности детекции таких сигналов. Была предложена модель процесса распознавания запахов, основанная на синхронизации нейронов, где запахи активируют обонятельные нейроны, синхронизируя их, и кодируются группами активированных постсинаптических нейронов. В результате симуляции модели с мемристивными синапсами нейронная сеть успешно распознала два запаха разной концентрации, в отличие от сети с фиксированными весами без пластичности. Подача запахов вызывала избирательный ответ постсинаптических нейронов с отчетливыми паттернами активации, причем с увеличением концентрации запахов увеличивалось число активированных нейронов.

В следующей задаче была разработана и исследована модель импульсной нейронной сети с конкурирующими механизмами управлениям пачечной активности с учетом мемристивной пластичности и активной внеклеточной среды. Изменение мембранного потенциала нейронов описывалось моделью «сброса и накопления» с возбуждающими и тормозными зависимыми от проводимости синапсами. Для описания мемристивной пластичности, имитирующей в нашем случае синаптическую пластичность, зависящую от времен возникновения спайков, на тормозных синапсах [575] была использована модель нанокомпозитного мемристора $(CoFeB)_x (LiNbO_3)_{1-x}$ [38]. Нейронная сеть включала 8000 возбуждающих и 2000 тормозных нейронов, связанных между собой по принципу «все со всеми» с вероятностью связи 2 %. Тормозно-возбуждающие связи устанавливались с помощью синапсов с мемристивной пластичностью. Остальные виды связей формировались с помощью простых синапсов, основанных на проводимости. В течение симуляции модели (примерно 10 с) происходит постепенный переход динамического режима нейронной сети от синхронизации нейронов к формированию пачечной активности, а затем к неоднородной динамике и постепенному разрушению синхронизации нейронов. Исследовано управление динамическими режимами возбуждающих синапсов активной внеклеточной средой, сформированной, в частности, глиотрансмиттером, при наличии мемристивной пластичности. Было получено, что пачечная активность

подавляется за счет мемристивной пластичности, имитирующей синаптическую пластичность в тормозных синапсах и восстанавливается за счет синаптической потенциации, вызванной глиотрансмиттерами.

Далее была исследована реализация эффекта кратковременной памяти, опосредованной активной внеклеточной средой, в модели искусственной нейронной сети для задачи классификации изображений. Кратковременная память играет ключевую роль в функциях внимания, обучения и принятия решений. Её механизмы, в частности, включают постоянную нейронную активность, кратковременную синаптическую потенциацию и депрессию, а также модуляцию активной внеклеточной средой. Из экспериментальных работ известно, что активная внеклеточная среда, сформированная, в частности, глиотрансмиттерами, регулирует синаптическую передачу, метаболические процессы долговременной памяти и модулирует кратковременную память, участвуя в её формировании и поддержании. Разработка технических решений для нейронных сетей нацелена на имитацию функций мозга, однако часто приводит к результатам, трудным для интерпретации. Более перспективными направлениями являются спайковые нейронные сети и гибридные подходы, которые сочетают в себе искусственные нейронные сети и модели вычислительной нейронауки. Была разработана гибридная архитектура нейронной сети с моделью динамического синапса для воспроизведения эффекта кратковременной памяти.

В предложенной архитектуре использовались модели динамического синапса, включая кратковременную синаптическую пластичность и управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой. Модель Цодыкса-Маркрама [506] применялась для моделирования кратковременной синаптической пластичности. Для предобученной свёрточной нейронной сети, содержащей два полносвязных и два свёрточных слоя, выходные данные последнего слоя использовались как вход для модели, имитирующей кратковременную память. Архитектура нейронной сети была протестирована на задаче определения ранее запомненных и новых изображений из датасета CIFAR-10. Сравнение с моделями STPNet и RNN показало, что предложенная архитектура достигает более высокой точности в классификации ранее запомненных и новых изображений, оцененной метрикой (d-prime) [660]. Был представлен новый подход к моделированию кратковременной памяти, объединяющий кратковременную синаптическую пластичность, управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой и сверточную нейронную сеть. Сравнительный

анализ с рекуррентной нейронной сетью показал, что предложенная модель обладает более высокой эффективностью в моделировании кратковременной памяти и может быть использована для классификации изображений.

Была разработана модель импульсной нейронной сети с конкурирующими механизмами управлениям пачечной активности с учетом мемристивной пластичности и активной внеклеточной среды. Было получено, что пачечная активность подавляется за счет мемристивной пластичности, имитирующей синаптическую пластичность в тормозных синапсах и восстанавливается за счет синаптической потенциации, вызванной глиотрансмиттерами. Было показано, что учет мемристивной пластичности в модели обоняния позволяет эффективно обучить нейронную сеть распознавать тип и концентрацию предъявляемого запаха. Был представлен новый подход к моделированию кратковременной памяти, объединяющий кратковременную синаптическую пластичность, управление динамикой синапса активной внеклеточной средой и сверточную нейронную сеть. Сравнительный анализ с рекуррентной нейронной сетью показал, что предложенная модель обладает более высокой эффективностью в моделировании кратковременной памяти и может быть использована для классификации изображений.

Выводы

Основные результаты работы заключаются в следующем.

- 1. С помощью математического моделирования показано, что синаптическая потенциация, вызванная влиянием активной внеклеточной среды на вероятность высвобождения нейротрансмиттера, приводит к появлению динамических режимов популяционной активности нейронов, лежащих в основе физиологических когнитивных процессов (в частности, обучения и памяти), а также выступает механизмом модуляции ритмогенеза в нейронной сети.
- 2. Показано, что структурное и синаптическое управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на разных временных масштабах позволяет не только формировать ритмогенез, но и управлять периодом и частотой наблюдаемых пачек.
- 3. Показано, что управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд приводит к мультиста-бильной синаптической динамике, частным проявлением которой является формирование бистабильного динамического режима импульсной нейронной сети с существованием асинхронной и синхронной активности нейронов. Патологические изменения активной внеклеточной среды, в частности при инфекции COVID-19, приводят к нарушению синхронизации нейронов и поддержания ритмогенеза.
- 4. Синаптическое масштабирование, вызванное активностью внеклеточной среды на временах порядка минут, выступает новым механизмом формирования пачечной активности импульсной нейронной сети. Сила влияния активной внеклеточной среды будет определять степень регулярности и синхронизации нейронов. Активная внеклеточная среда выступает эффективным механизмом управления пачечной активности в нейронной сети за счет синаптической потенциации возбуждающих синапсов глиотрансмиттерами и изменения порога возбуждения нейронов молекулами внеклеточного матрикса мозга.
- 5. Получено, что нейронная сеть, погруженная в активную внеклеточную среду, становится устойчива к шумовым возмущениям, сохраняя форму исходного декодированного изображения. Активная внеклеточная среда

- выступает одним из механизмов переключения тонической и пачечной активности в таламо-кортикальной системе при сенсорном входе.
- 6. Активная внеклеточная среда и мемристивная пластичность выступают конкурирующими механизмами управления пачечной активности импульсной нейронной сети. Пачечная активность подавляется за счет мемристивной пластичности, имитирующей синаптическую пластичность в тормозных синапсах и восстанавливается за счет синаптической потенциации, вызванной глиотрансмиттерами. Включение мемристивной пластичности в модель обоняния позволяет эффективно обучить нейронную сеть распознавать тип и концентрацию запаха. Учет управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой позволяет реализовать эффект кратковременной памяти в искусственной нейронной сети, имитируя результаты нейробиологического эксперимента.

Благодарности

Выражаю особую благодарность своему научному руководителю Казанцеву Виктору Борисовичу, поддержавшему мой интерес в области вычислительной нейробилогии и математической биофизики. Благодарю Александра Николаевича Горбаня за совместную работу и многочисленные обсуждения научных вопросов. Благодарю всех своих коллег за поддержку и участие в совместных междисциплинарных исследованиях, в особенности: Яхно Владимира Григорьевича, Полевую Софью Александровну, Ведунову Марию Валерьевну, Леванову Татьяну Александровну и Гордлееву Сусанну Юрьевну. Искренне признателен своей семье за поддержку и помощь в работе. Отдельно хочу поблагодарить свою жену за терпение и поддержку.

Работа выполнялась при грантовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение №075-15-2022-1123).

Список сокращений и условных обозначений

 IP_3 инозитолтрифосфат;

BDNF нейротрофический фактор головного мозга [от анг. brain-derived

neurotrophic factor];

BOLD уровень кислорода в крови [от анг. blood-oxygen-level];

BSE Binary cross-entropy loss;

CB1 receptor cannabinoid receptor 1;

CNN сверточные нейронные сети;

COVID-19 коронавирусная инфекция 2019 года [от англ. COronaVIrus

Disease 2019];

СРИ центральный процессор;

CSPG хондроитинсульфатпротеогликан [от анг. chondroitin sulfate

proteoglycan];

CV коэффициент вариации;

EPSP возбуждающий постсинаптический потенциал [от анг.

Excitatory postsynaptic potential];

GIRK g protein-coupled inwardly rectifying potassium channel;

GPU графический процессор;

HA гиалуроновая кислота [от анг. hyaluronic acid];

HSV цветовая модель, в которой координатами цвета являются: Hue,

Saturation, Value — тон, насыщенность, значение;

IBI межпачечный интервал;

IP тормозная синаптическая пластичность [от анг. inhibitory

plasticity];

IPSP тормозный постсинаптический потенциал [от анг. Inhibitory

postsynaptic potential];

ISI межспайковый интервал;

Kv-каналы потенциал-зависимые калиевые каналы [от анг. voltage-activated

potassium channels];

L-VDCC кальциевые каналы L типа [от анг. l-type voltage-gated calcium

channel];

LFP локальный полевой потенциал;

LIF leaky integrate-and-fire neuron;

LSTM долгая краткосрочная память [от анг. Long short-term memory];

LTD long-term depression;

LTD долговременная депрессия [от англ. Long-term depression];

LTP long-term potentiation;

LTP долговременная потенциация [от англ. Long-term potentiation];

МЕА микроэлектродная/мультиэлектродная матрица;

mGluRs метаботропные глутаматные рецепторы [от англ. метавотгоріс

glutamate receptor];

MMP9 matrix metalloproteinase 9;

MSE mean squared error;

NMDA N-метил-D-аспартат;

NMDAR NMDA-рецептор;

NO оксид азота (II) [от анг. nitric oxide];

P2Y1Rs purinergic P2Y1 receptors;

PNN перинейрональная сеть [от анг. perineuronal net];

PSNR peak signal-to-noise ratio;

PSNRB peak signal to noise ratio with blocked effect;

PV парвальбумин [от анг. parvalbumin];

RMSE root mean squared error;

RNN рекуррентные нейронные сети;

RRAM резистивная память с произвольным доступом [от анг. Resistive

random-access memory];

SCC spatial correlation coefficient;

SGD стохастический градиентный спуск;

SIC зависимый от астроцитов медленный входящий ток [от англ.

Astrocyte-Dependent Slow Inward Current];

SK-каналы малопроводящие кальций-активируемые калиевые каналы [от

анг. small conductance calcium-activated potassium channels];

SNARE soluble NSF attachment receptor;

SSIM structure similarity;

STDP spike-timing-dependent plasticity;

STSP Кратковременная синаптическая пластичность [от анг. short-

term synaptic plasticity];

Tn-R тенасцина-R [от анг. tenascin-R];

TNF α фактор некроза опухоли-альфа [от англ. TNF α];

UQI universal image quality index;

VIFP visual information fidelity;

WFA wisteria floribunda agglutinin;

WTA победитель получает все [от анг. winner-take-all];

АМРА альфа-аминометилизоксазолпропионовая кислота;

AMPA-рецептор ионотропный рецептор глутамата [от анг. α -amino-3-hydroxy-5-

methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor];

АТФ аденозинтрифосфорная кислота;

ВКМ внеклеточный матрикс мозга;

ВПСТ возбуждающие постсинаптические токи;

ГАМК гамма-аминомасляная кислота; ГАМК гамма-аминомасляная кислота;

ИИ искусственный интеллект;

КМОП комплементарная структура металл — оксид — полупроводник;

МЭГ магнитоэнцефалография;

ЦНС центральная нервная система;

ЭЭГ электроэнцефалография;

фМРТ функциональная магнитно-резонансная томография;

Список литературы

- 1. *Hodgkin*, *A. L.* A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve / A. L. Hodgkin, A. F. Huxley // The Journal of physiology. 1952. Vol. 117, no. 4. P. 500.
- 2. Minimal Hodgkin–Huxley type models for different classes of cortical and thalamic neurons / M. Pospischil [et al.] // Biological cybernetics. 2008. Vol. 99. P. 427—441.
- 3. *Иваницкий*, Г. Р. Математическая биофизика клетки. / Г. Р. Иваницкий. Рипол Классик, 1978.
- 4. *FitzHugh*, *R*. Mathematical models of excitation and propagation in nerve / R. FitzHugh // Biological engineering. 1969. Vol. 9. P. 1—85.
- 5. *Izhikevich*, *E. M.* Simple model of spiking neurons / E. M. Izhikevich // IEEE Transactions on neural networks. 2003. Vol. 14, no. 6. P. 1569—1572.
- 6. *Wilson*, *H. R.* Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons / H. R. Wilson, J. D. Cowan // Biophysical journal. 1972. Vol. 12, no. 1. P. 1—24.
- 7. *Сбитнев*, *В*. Перенос спайков в статистических нейронных ансамблях. І. Концепция фазовых переходов / В. Сбитнев, Г. Драбкин // Биофизика. 1975. Т. 20. С. 669.
- 8. *Кудряшов*, *А*. Распространение областей повышенной импульсной активности в нейронной сети / А. Кудряшов, В. Яхно // Динамика биологических систем. 1978. Т. 2. С. 45.
- 9. *Дунин-Барковский*, *В. Л.* Информационные процессы в нейронных структурах / В. Л. Дунин-Барковский. 1978.
- 10. *Tsodyks*, *M*. Neural networks with dynamic synapses / M. Tsodyks, K. Pawelzik, H. Markram // Neural computation. 1998. Vol. 10, no. 4. P. 821—835.
- 11. *Buchin*, *A. Y.* Firing-rate model of a population of adaptive neurons / A. Y. Buchin, A. Chizhov // Biophysics. 2010. Vol. 55. P. 592—599.
- 12. Firing rate models for gamma oscillations / S. Keeley [et al.] // Journal of neurophysiology. 2019. Vol. 121, no. 6. P. 2181—2190.

- 13. Brain-scale simulation of the neocortex on the IBM Blue Gene/L supercomputer / M. Djurfeldt [et al.] // IBM Journal of Research and Development. 2008. Vol. 52, no. 1.2. P. 31—41.
- 14. *Scorcioni*, *R*. Self-sustaining non-repetitive activity in a large scale neuronal-level model of the hippocampal circuit / R. Scorcioni, D. J. Hamilton, G. A. Ascoli // Neural networks. 2008. Vol. 21, no. 8. P. 1153—1163.
- 15. Single-column thalamocortical network model exhibiting gamma oscillations, sleep spindles, and epileptogenic bursts / R. D. Traub [et al.] // Journal of neurophysiology. 2005. Vol. 93, no. 4. P. 2194—2232.
- 16. *Izhikevich*, *E. M.* Large-scale model of mammalian thalamocortical systems / E. M. Izhikevich, G. M. Edelman // Proceedings of the national academy of sciences. 2008. Vol. 105, no. 9. P. 3593—3598.
- 17. Buzsaki, G. Rhythms of the Brain / G. Buzsaki. Oxford university press, 2006.
- 18. *Corchs*, *S.* A neurodynamical model for selective visual attention using oscillators / S. Corchs, G. Deco // Neural Networks. 2001. Vol. 14, no. 8. P. 981—990.
- 19. *Kazanovich*, *Y. B.* An oscillatory model of attention-guided selection of moving objects / Y. B. Kazanovich, R. M. Borisyuk. —.
- 20. Oscillatory model of novelty detection / R. Borisyuk [et al.] // Network: Computation in neural systems. 2001. Vol. 12, no. 1. P. 1.
- 21. *Nishikawa*, *T.* Oscillatory associative memory network with perfect retrieval / T. Nishikawa, F. C. Hoppensteadt, Y.-C. Lai // Physica D: Nonlinear Phenomena. 2004. Vol. 197, no. 1/2. P. 134—148.
- 22. *Simonov*, *A*. Pattern retrieval in a three-layer oscillatory network with a context dependent synaptic connectivity / A. Simonov, I. Kastalskiy, V. Kazantsev // Neural Networks. 2012. Vol. 33. P. 67—75.
- 23. Нейроинформатика / А. Горбань [и др.] // Новосибирск: Наука. 1998.
- 24. Deep learning in spiking neural networks / A. Tavanaei [et al.] // Neural networks. 2019. Vol. 111. P. 47—63.
- 25. Unsupervised Spiking Neural Network with Dynamic Learning of Inhibitory Neurons / G. Yang [et al.] // Sensors. 2023. Vol. 23, no. 16. P. 7232.

- 26. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner / A. Araque [et al.] // Trends in neurosciences. 1999. Vol. 22, no. 5. P. 208—215.
- 27. *Kettenmann*, *H.* Neuroglia / H. Kettenmann, B. R. Ransom. Oxford University Press, 2005.
- 28. *Volterra*, *A*. Release of transmitters from glial cells / A. Volterra, P. Bezzi // The tripartite synapse: glia in synaptic transmission. 2002. P. 164—182.
- 29. *Semyanov*, *A*. Astrocytic processes: from tripartite synapses to the active milieu / A. Semyanov, A. Verkhratsky // Trends in neurosciences. 2021. Vol. 44, no. 10. P. 781—792.
- 30. Dynamical patterns of calcium signaling in a functional model of neuronastrocyte networks / D. E. Postnov [et al.] // Journal of biological physics. 2009. Vol. 35. P. 425—445.
- 31. *De Pittà*, *M*. Multiple forms of working memory emerge from synapse–astrocyte interactions in a neuron–glia network model / M. De Pittà, N. Brunel // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2022. Vol. 119, no. 43. e2207912119.
- 32. Astrocytes mediate analogous memory in a multi-layer neuron–astrocyte network / Y. Tsybina [et al.] // Neural Computing and Applications. 2022. Vol. 34, no. 11. P. 9147—9160.
- 33. *De Pittà*, *M.* Computational Glioscience / M. De Pittà, H. Berry. Springer, 2019.
- 34. *Dityatev*, *A*. Molecular signals of plasticity at the tetrapartite synapse / A. Dityatev, D. A. Rusakov // Current opinion in neurobiology. 2011. Vol. 21, no. 2. P. 353—359.
- 35. *Song*, *I.* Crosstalk between glia, extracellular matrix and neurons / I. Song, A. Dityatev // Brain research bulletin. 2018. Vol. 136. P. 101—108.
- 36. A homeostatic model of neuronal firing governed by feedback signals from the extracellular matrix / V. Kazantsev [et al.]. 2012.
- 37. Learning with memristive devices: How should we model their behavior? / D. Querlioz [et al.] // 2011 IEEE/ACM International Symposium on Nanoscale Architectures. IEEE. 2011. P. 150—156.

- 38. Necessary conditions for STDP-based pattern recognition learning in a memristive spiking neural network / V. A. Demin [et al.] // Neural Networks. 2021. Vol. 134. P. 64—75.
- 39. Artificial astrocyte memristor with recoverable linearity for neuromorphic computing / C. Cheng [et al.] // Advanced Electronic Materials. 2022. Vol. 8, no. 8. P. 2100669.
- 40. *Makarov*, *V. A.* A method for determining neural connectivity and inferring the underlying network dynamics using extracellular spike recordings / V. A. Makarov, F. Panetsos, O. de Feo // Journal of Neuroscience Methods. 2005. Vol. 144, no. 2. P. 265—279.
- 41. *Yuste*, *R*. From the neuron doctrine to neural networks / R. Yuste // Nature reviews neuroscience. 2015. Vol. 16, no. 8. P. 487—497.
- 42. *Van Den Heuvel*, *M. P.* Rich-club organization of the human connectome / M. P. Van Den Heuvel, O. Sporns // Journal of Neuroscience. 2011. Vol. 31, no. 44. P. 15775—15786.
- 43. *Sporns*, *O*. The human connectome: a complex network / O. Sporns // Annals of the new York Academy of Sciences. 2011. Vol. 1224, no. 1. P. 109—125.
- 44. *Friston*, *K. J.* Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis / K. J. Friston // Human brain mapping. 1994. Vol. 2, no. 1/2. P. 56—78.
- 45. *Sporns*, *O*. Graph theory methods for the analysis of neural connectivity patterns / O. Sporns // Neuroscience databases: A practical guide. 2003. P. 171—185.
- 46. *Kleinfeld*, *D*. Controlled outgrowth of dissociated neurons on patterned substrates / D. Kleinfeld, K. Kahler, P. Hockberger // Journal of Neuroscience. 1988. Vol. 8, no. 11. P. 4098—4120.
- 47. An automated microdrop delivery system for neuronal network patterning on microelectrode arrays / E. Macis [et al.] // Journal of Neuroscience Methods. 2007. Vol. 161, no. 1. P. 88—95.
- 48. Emergent functional properties of neuronal networks with controlled topology / E. Marconi [et al.] // PloS one. 2012. Vol. 7, no. 4. e34648.

- Dual-compartment neurofluidic system for electrophysiological measurements in physically segregated and functionally connected neuronal cell culture / T. T. Kanagasabapathi [et al.] // Frontiers in neuroengineering. 2011. Vol. 4. P. 13.
- 50. An in vitro method to manipulate the direction and functional strength between neural populations / L. Pan [et al.] // Frontiers in neural circuits. 2015. Vol. 9. P. 32.
- 51. *Poli*, *D*. Functional connectivity in in vitro neuronal assemblies / D. Poli, V. P. Pastore, P. Massobrio // Frontiers in neural circuits. 2015. Vol. 9. P. 57.
- 52. *Potter*, *S. M.* A new approach to neural cell culture for long-term studies / S. M. Potter, T. B. DeMarse // Journal of neuroscience methods. 2001. Vol. 110, no. 1/2. P. 17—24.
- 53. Active pixel sensor array for high spatio-temporal resolution electrophysiological recordings from single cell to large scale neuronal networks / L. Berdondini [et al.] // Lab on a Chip. 2009. Vol. 9, no. 18. P. 2644—2651.
- 54. Controlling bursting in cortical cultures with closed-loop multi-electrode stimulation / D. A. Wagenaar [et al.] // Journal of Neuroscience. 2005. Vol. 25, no. 3. P. 680—688.
- 55. *Levy*, *O*. Enhancement of neural representation capacity by modular architecture in networks of cortical neurons / O. Levy, N. E. Ziv, S. Marom // European Journal of Neuroscience. 2012. Vol. 35, no. 11. P. 1753—1760.
- 56. Multiscale functional connectivity estimation on low-density neuronal cultures recorded by high-density CMOS Micro Electrode Arrays / A. Maccione [et al.] // Journal of neuroscience methods. 2012. Vol. 207, no. 2. P. 161—171.
- 57. *Massobrio*, *P.* Self-organized criticality in cortical assemblies occurs in concurrent scale-free and small-world networks / P. Massobrio, V. Pasquale, S. Martinoia // Scientific reports. 2015. Vol. 5, no. 1. P. 10578.
- 58. *Wagenaar*, *D. A.* An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures / D. A. Wagenaar, J. Pine, S. M. Potter // BMC neuroscience. 2006. Vol. 7, no. 1. P. 1—18.

- 59. *Marom*, *S.* Development, learning and memory in large random networks of cortical neurons: lessons beyond anatomy / S. Marom, G. Shahaf // Quarterly reviews of biophysics. 2002. Vol. 35, no. 1. P. 63—87.
- 60. *Abbott*, *L*. A simple growth model constructs critical avalanche networks / L. Abbott, R. Rohrkemper // Progress in brain research. 2007. Vol. 165. P. 13—19.
- 61. Self-organization and neuronal avalanches in networks of dissociated cortical neurons / V. Pasquale [et al.] // Neuroscience. 2008. Vol. 153, no. 4. P. 1354—1369.
- 62. Information capacity and transmission are maximized in balanced cortical networks with neuronal avalanches / W. L. Shew [et al.] // Journal of neuroscience. 2011. Vol. 31, no. 1. P. 55—63.
- 63. *Hesse*, *J*. Self-organized criticality as a fundamental property of neural systems / J. Hesse, T. Gross // Frontiers in systems neuroscience. 2014. Vol. 8. P. 166.
- 64. Criticality as a signature of healthy neural systems / P. Massobrio [et al.]. 2015.
- 65. Functional connectivity estimation over large networks at cellular resolution based on electrophysiological recordings and structural prior / S. Ullo [et al.] // Frontiers in neuroanatomy. 2014. Vol. 8. P. 137.
- 66. *Sporns*, *O*. The human connectome: a structural description of the human brain / O. Sporns, G. Tononi, R. Kötter // PLoS computational biology. 2005. Vol. 1, no. 4. e42.
- 67. *Sporns*, O. Structure and function of complex brain networks / O. Sporns // Dialogues in clinical neuroscience. 2013. Vol. 15, no. 3. P. 247—262.
- 68. *Feldt*, *S.* Dissecting functional connectivity of neuronal microcircuits: experimental and theoretical insights / S. Feldt, P. Bonifazi, R. Cossart // Trends in neurosciences. 2011. Vol. 34, no. 5. P. 225—236.
- 69. *Bullmore*, *E.* Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems / E. Bullmore, O. Sporns // Nature reviews neuroscience. 2009. Vol. 10, no. 3. P. 186—198.

- 70. Emergence of rich-club topology and coordinated dynamics in development of hippocampal functional networks in vitro / M. S. Schroeter [et al.] // Journal of Neuroscience. 2015. Vol. 35, no. 14. P. 5459—5470.
- 71. Engineered neuronal circuits shaped and interfaced with carbon nanotube microelectrode arrays / M. Shein [et al.] // Biomedical microdevices. 2009. Vol. 11. P. 495—501.
- 72. Longterm stability and developmental changes in spontaneous network burst firing patterns in dissociated rat cerebral cortex cell cultures on multielectrode arrays / J. Van Pelt [et al.] // Neuroscience letters. 2004. Vol. 361, no. 1—3. P. 86—89.
- 73. *Wagenaar*, *D. A.* Persistent dynamic attractors in activity patterns of cultured neuronal networks / D. A. Wagenaar, Z. Nadasdy, S. M. Potter // Physical Review E. 2006. Vol. 73, no. 5. P. 051907.
- 74. Dynamics and plasticity in developing neuronal networks in vitro / J. Van Pelt [et al.] // Progress in brain research. 2005. Vol. 147. P. 171—188.
- 75. Dissociated cortical networks show spontaneously correlated activity patterns during in vitro development / M. Chiappalone [et al.] // Brain research. 2006. Vol. 1093, no. 1. P. 41—53.
- 76. *Beggs*, *J. M.* Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for many hours in cortical slice cultures / J. M. Beggs, D. Plenz // Journal of neuroscience. 2004. Vol. 24, no. 22. P. 5216—5229.
- 77. *Plenz*, *D*. The organizing principles of neuronal avalanches: cell assemblies in the cortex? / D. Plenz, T. C. Thiagarajan // Trends in neurosciences. 2007. Vol. 30, no. 3. P. 101—110.
- 78. *Beggs*, *J. M.* Neuronal avalanches in neocortical circuits / J. M. Beggs, D. Plenz // Journal of neuroscience. 2003. Vol. 23, no. 35. P. 11167—11177.
- 79. *Stewart*, *C. V.* Inverted-U profile of dopamine–NMDA-mediated spontaneous avalanche recurrence in superficial layers of rat prefrontal cortex / C. V. Stewart, D. Plenz // Journal of neuroscience. 2006. Vol. 26, no. 31. P. 8148—8159.
- 80. *Teramae*, *J.-n*. Local cortical circuit model inferred from power-law distributed neuronal avalanches / J.-n. Teramae, T. Fukai // Journal of computational neuroscience. 2007. Vol. 22. P. 301—312.

- 81. *Kinouchi*, *O*. Optimal dynamical range of excitable networks at criticality / O. Kinouchi, M. Copelli // Nature physics. 2006. Vol. 2, no. 5. P. 348—351.
- 82. *Haldeman*, *C*. Critical branching captures activity in living neural networks and maximizes the number of metastable states / C. Haldeman, J. M. Beggs // Physical review letters. 2005. Vol. 94, no. 5. P. 058101.
- 83. *Rolston*, *J. D.* Precisely timed spatiotemporal patterns of neural activity in dissociated cortical cultures / J. D. Rolston, D. A. Wagenaar, S. M. Potter // Neuroscience. 2007. Vol. 148, no. 1. P. 294—303.
- 84. *Krahe*, *R*. Burst firing in sensory systems / R. Krahe, F. Gabbiani // Nature Reviews Neuroscience. 2004. Vol. 5, no. 1. P. 13—23.
- 85. Memory formation by neuronal synchronization / N. Axmacher [et al.] // Brain research reviews. 2006. Vol. 52, no. 1. P. 170—182.
- 86. *Wagenaar*, *D. A.* An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures / D. A. Wagenaar, J. Pine, S. M. Potter // BMC neuroscience. 2006. Vol. 7. P. 1—18.
- 87. The influence of neuronal density and maturation on network activity of hippocampal cell cultures: a methodological study / E. Biffi [et al.] // Plos one. 2013. Vol. 8, no. 12. e83899.
- 88. *Penn*, *Y.* Network synchronization in hippocampal neurons / Y. Penn, M. Segal, E. Moses // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. Vol. 113, no. 12. P. 3341—3346.
- 89. Self-regulated complexity in cultured neuronal networks / E. Hulata [et al.] // Physical review letters. 2004. Vol. 92, no. 19. P. 198105.
- 90. *Baruchi, I.* Towards neuro-memory-chip: imprinting multiple memories in cultured neural networks / I. Baruchi, E. Ben-Jacob // Physical Review E. 2007. Vol. 75, no. 5. P. 050901.
- 91. *Masquelier*, *T.* Network bursting dynamics in excitatory cortical neuron cultures results from the combination of different adaptive mechanism / T. Masquelier, G. Deco // PloS one. 2013. Vol. 8, no. 10. e75824.
- 92. Astroglial calcium signaling displays short-term plasticity and adjusts synaptic efficacy / J. Sibille [et al.] // Frontiers in cellular neuroscience. 2015. Vol. 9. P. 189.

- 93. *Haydon*, *P. G.* How do astrocytes participate in neural plasticity? / P. G. Haydon, M. Nedergaard // Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2015. Vol. 7, no. 3. a020438.
- 94. *Halassa*, *M. M.* Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior / M. M. Halassa, P. G. Haydon // Annual review of physiology. 2010. Vol. 72. P. 335.
- 95. Multi-timescale modeling of activity-dependent metabolic coupling in the neuron-glia-vasculature ensemble / R. Jolivet [et al.] // PLoS computational biology. 2015. Vol. 11, no. 2. e1004036.
- 96. Adult neural progenitor cells reactivate superbursting in mature neural networks / C. L. Stephens [et al.] // Experimental neurology. 2012. Vol. 234, no. 1. P. 20—30.
- 97. *Czarnecki*, *A*. Network activity and spike discharge oscillations in cortical slice cultures from neonatal rat / A. Czarnecki, A. Tscherter, J. Streit // European journal of neuroscience. 2012. Vol. 35, no. 3. P. 375—388.
- 98. Emergent bursting and synchrony in computer simulations of neuronal cultures / N. Maheswaranathan [et al.] // Frontiers in computational neuroscience. 2012. Vol. 6. P. 15.
- 99. Short-term synaptic plasticity in the deterministic Tsodyks–Markram model leads to unpredictable network dynamics / J. M. Cortes [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013. Vol. 110, no. 41. P. 16610—16615.
- 100. *Hennig*, *M. H.* Theoretical models of synaptic short term plasticity / M. H. Hennig // Frontiers in computational neuroscience. 2013. Vol. 7. P. 45.
- 101. Connectivities and synchronous firing in cortical neuronal networks / L. Jia [et al.] // Physical review letters. 2004. Vol. 93, no. 8. P. 088101.
- 102. *Gritsun*, *T. A.* Growth dynamics explain the development of spatiotemporal burst activity of young cultured neuronal networks in detail / T. A. Gritsun, J. le Feber, W. L. Rutten. 2012.
- 103. Glutamate-dependent astrocyte modulation of synaptic transmission between cultured hippocampal neurons / A. Araque [et al.] // European Journal of Neuroscience. 1998. Vol. 10, no. 6. P. 2129—2142.

- 104. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner / A. Araque [et al.] // Trends in neurosciences. 1999. Vol. 22, no. 5. P. 208—215.
- 105. *Wittenberg*, *G*. Synaptic reentry reinforcement based network model for long-term memory consolidation / G. Wittenberg, M. Sullivan, J. Tsien // Hippocampus. 2002. Vol. 12. P. 637—647.
- 106. *Wang*, *X*. Synaptic basis of cortical persistent activity: The importance of NMDA receptors to working memory / X. Wang // J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. 1999. Vol. 19. P. 9587—9603.
- 107. *Haydon*, *P. G.* GLIA: Listening and talking to the synapse / P. G. Haydon // Nat. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 2. P. 185—193.
- 108. Application of an optogenetic byway for perturbing neuronal activity via glial photostimulation / T. Sasaki [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012. Vol. 109, no. 50. P. 20720—20725.
- 109. Lactate-Mediated Glianeuronal Signalling in the Mammalian Brain / F.-L. Tang [et al.] // Nat Commun. 2014. Vol. 5. P. 3284.
- 110. Optogenetic Astrocyte Activation Modulates Response Selectivity of Visual Cortex Neurons in Vivo / G. Perea [et al.] // Nat Commun. 2014. Vol. 5. P. 3262.
- 111. Optogenetic Countering of Glial Acidosis Suppresses Glial Glutamate Release and Ischemic Brain Damage / K. Beppu [et al.] // Neuron. 2014. Vol. 81, no. 2. P. 314—320.
- 112. Astrocytes Control Breathing Through pH-Dependent Release of ATP / A. V. Gourine [et al.] // Science. 2010. Vol. 329, no. 5991. P. 571—575.
- 113. *Xie*, *A. X.* Molecular Approaches for Manipulating Astrocytic Signaling in Vivo / A. X. Xie, J. Petravicz, K. D. McCarthy // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2015. Vol. 9. P. 144.
- 114. Modulation of the autonomic nervous system and behaviour by acute glial cell Gq protein-coupled receptor activation in vivo / C. Agulhon [et al.] // The Journal of physiology. 2013. Vol. 591, no. 22. P. 5599—5609.
- 115. Gq-DREADD selectively initiates glial glutamate release and inhibits cue-induced cocaine seeking / M. D. Scofield [et al.] // Biological psychiatry. 2015. Vol. 78, no. 7. P. 441—451.

- 116. Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry / V. Gradinaru [et al.] // Science. 2009. Vol. 324, no. 5925. P. 354—359.
- 117. Comparative Analysis of Optogenetic Actuators in Cultured Astrocytes / M. Figueiredo [et al.] // Cell Calcium. 2014. Vol. 56, no. 3. P. 208—214.
- 118. Na+-Ca2+ exchanger mediates ChR2-induced Ca2+ i elevation in astrocytes / J. Yang [et al.] // Cell Calcium. 2015. Vol. 58, no. 3. P. 307—316.
- 119. *Jahn*, *H. M.* Genetic Control of Astrocyte Function in Neural Circuits / H. M. Jahn, A. Scheller, F. Kirchhoff // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2015. Vol. 9. P. 310.
- 120. *Perea*, *G*. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information / G. Perea, M. Navarrete, A. Araque // Trends in neurosciences. 2009. Vol. 32, no. 8. P. 421—431.
- 121. Astroglial excitability and gliotransmission: an appraisal of Ca2+ as a signalling route / R. Zorec [et al.] // ASN neuro. 2012. Vol. 4, no. 2. AN20110061.
- 122. *Volterra*, *A.* Release of Transmitters from Glial Cells / A. Volterra, P. Bezzi // The Tripartite Synapse: Glia in Synaptic Transmission / ed. by A. Volterra, P. J. Magistretti, P. G. Haydon. Oxford University Press, 2002. P. 164—184.
- 123. Santello, M. Gliotransmission and the Tripartite Synapse / M. Santello, C. Cali,
 P. Bezzi // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2012. —
 Vol. 970. P. 307—331.
- 124. *Yoon, B.-S.* GABA as a Rising Gliotransmitter / B.-S. Yoon, C. J. Lee // Frontiers in Neural Circuits. 2014. Vol. 8. P. 141.
- 125. Channel-Mediated Tonic GABA Release from Glia / S. Lee [et al.] // Science. 2010. Vol. 330, no. 6005. P. 790—806.
- 126. *Hamilton*, *N. B.* Do Astrocytes Really Exocytose Neurotransmitters? / N. B. Hamilton, D. Attwell // Nature Reviews Neuroscience. 2010. Vol. 11, no. 4. P. 227—238.
- 127. Prostaglandins Stimulate Calcium-Dependent Glutamate Release in Astrocytes / P. Bezzi [et al.] // Nature. 1998. Vol. 391, no. 6664. P. 281—285.

- 128. Glutamate Receptor Activation Triggers a Calcium-Dependent and SNARE Protein-Dependent Release of the Gliotransmitter D-Serine / J.-P. Mothet [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005. Vol. 102, no. 15. P. 5606—5611.
- 129. *Navarrete*, *M*. Endocannabinoids Mediate Neuron-Astrocyte Communication / M. Navarrete, A. Araque // Neuron. 2008. Vol. 57, no. 6. P. 883—893.
- 130. Astrocytic Purinergic Signaling Coordinates Synaptic Networks / O. Pascual [et al.] // Science. 2005. Vol. 310, no. 5745. P. 113—116.
- 131. Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength / P. Jourdain [et al.] // Nature neuroscience. 2007. Vol. 10, no. 3. P. 331—339.
- 132. *Perea*, *G*. Astrocytes potentiate transmitter release at single hippocampal synapses / G. Perea, A. Araque // Science. 2007. Vol. 317, no. 5841. P. 1083—1086.
- 133. *Santello*, *M*. TNF Alpha Controls Glutamatergic Gliotransmission in the Hippocampal Dentate Gyrus / M. Santello, P. Bezzi, A. Volterra // Neuron. 2011. Vol. 69, no. 5. P. 988—1001.
- 134. SNARE Protein-Dependent Glutamate Release from Astrocytes / A. Araque [et al.] // Journal of Neuroscience: Official Journal of the Society for Neuroscience. 2000. Vol. 20, no. 2. P. 666—673.
- 135. P2Y1 Receptor-Evoked Glutamate Exocytosis from Astrocytes: Control by Tumor Necrosis Factor-Alpha and Prostaglandins / M. Domercq [et al.] // Journal of Biological Chemistry. 2006. Vol. 281, no. 41. P. 30684—30696.
- 136. *Bowser*, *D. N.* Vesicular ATP Is the Predominant Cause of Intercellular Calcium Waves in Astrocytes / D. N. Bowser, B. S. Khakh // Journal of General Physiology. 2007. Vol. 129, no. 6. P. 485—491.
- 137. Astrocytes contribute to gamma oscillations and recognition memory / H. S. Lee [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014. Vol. 111, no. 32. E3343—E3352.
- 138. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss / M. M. Halassa [et al.] // Neuron. 2009. Vol. 61, no. 2. P. 213—219.

- 139. Selective Stimulation of Astrocyte Calcium In Situ Does Not Affect Neuronal Excitatory Synaptic Activity / T. A. Fiacco [et al.] // Neuron. 2007. Vol. 54, no. 4. P. 611—626.
- 140. *Agulhon*, *C*. Hippocampal short-and long-term plasticity are not modulated by astrocyte Ca2+ signaling / C. Agulhon, T. A. Fiacco, K. D. McCarthy // Science. 2010. Vol. 327, no. 5970. P. 1250—1254.
- 141. Volterra, A. Astrocyte Ca2+ signalling: an unexpected complexity / A. Volterra,
 N. Liaudet, I. Savtchouk // Nature Reviews Neuroscience. 2014. Vol. 15,
 no. 5. P. 327—335.
- 142. *Perea*, G. Neuron-Glia Networks: Integral Gear of Brain Function / G. Perea,
 M. Sur, A. Araque // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2014. Vol. 8. —
 P. 378.
- 143. *Navarrete*, *M*. Endocannabinoids Potentiate Synaptic Transmission through Stimulation of Astrocytes / M. Navarrete, A. Araque // Neuron. 2010. Vol. 68, no. 1. P. 113—126.
- 144. Glutamate released from glial cells synchronizes neuronal activity in the hippocampus / M. C. Angulo [et al.] // Journal of Neuroscience. 2004. Vol. 24, no. 31. P. 6920—6927.
- 145. *Min*, *R*. Astrocyte Signaling Controls Spike Timing-Dependent Depression at Neocortical Synapses / R. Min, T. Nevian // Nature Neuroscience. 2012. Vol. 15, no. 5. P. 746—753.
- 146. Neuronal Synchrony Mediated by Astrocytic Glutamate through Activation of Extrasynaptic NMDA Receptors / T. Fellin [et al.] // Neuron. 2004. Vol. 43, no. 5. P. 729—743.
- 147. Long-Term Potentiation Depends on Release of D-Serine from Astrocytes / C. Henneberger [et al.] // Nature. 2010. Vol. 463, no. 7278. P. 232—236.
- 148. Glia-Derived D-Serine Controls NMDA Receptor Activity and Synaptic Memory / A. Panatier [et al.] // Cell. 2006. Vol. 125, no. 4. P. 775—784.
- 149. Role of NMDA Receptor Subtypes in Governing the Direction of Hippocampal Synaptic Plasticity / L. Liu [et al.] // Science. 2004. Vol. 304, no. 5673. P. 1021—1024.

- 150. *Mothet*, *J.-P.* Time and Space Profiling of NMDA Receptor Co-agonist Functions / J.-P. Mothet, M. Le Bail, J.-M. Billard // Journal of Neurochemistry. 2015. Vol. 135, no. 2. P. 210—225.
- 151. Glutamate Released Spontaneously from Astrocytes Sets the Threshold for Synaptic Plasticity / C. Bonansco [et al.] // European Journal of Neuroscience. 2011. Vol. 33, no. 8. P. 1483—1492.
- 152. GABAergic Network Activation of Glial Cells Underlies Hippocampal Heterosynaptic Depression / A. Serrano [et al.] // Journal of Neuroscience. 2006. Vol. 26, no. 20. P. 5370—5382.
- 153. Astrocytes are Endogenous Regulators of Basal Transmission at Central Synapses / A. Panatier [et al.] // Cell. 2011. Vol. 146, no. 5. P. 785—798.
- 154. Protoplasmic Astrocytes in CA1 Stratum Radiatum Occupy Separate Anatomical Domains / E. A. Bushong [et al.] // Journal of Neuroscience: Official Journal of the Society for Neuroscience. 2002. Vol. 22, no. 1. P. 183—192.
- 155. Synaptic Islands Defined by the Territory of a Single Astrocyte / M. M. Halassa [et al.] // Journal of Neuroscience: Official Journal of the Society for Neuroscience. 2007. Vol. 27, no. 24. P. 6473—6477.
- Local Ca2+ Detection and Modulation of Synaptic Release by Astrocytes / M. A. Di Castro [et al.] // Nature Neuroscience. 2011. Vol. 14, no. 10. P. 1276—1284.
- 157. *Haber*, *M*. Cooperative Astrocyte and Dendritic Spine Dynamics at Hippocampal Excitatory Synapses / M. Haber, L. Zhou, K. K. Murai // Journal of Neuroscience: Official Journal of the Society for Neuroscience. 2006. Vol. 26, no. 35. P. 8881—8891.
- 158. Structural and Functional Plasticity of Astrocyte Processes and Dendritic Spine Interactions / A. Perez-Alvarez [et al.] // Journal of Neuroscience: Official Journal of the Society for Neuroscience. 2014. Vol. 34, no. 38. P. 12738—12744.
- 159. Activity-Dependent Structural Plasticity of Perisynaptic Astrocytic Domains Promotes Excitatory Synapse Stability / Y. Bernardinelli [et al.] // Current Biology. 2014. Vol. 24, no. 15. P. 1679—1688.

- 160. Optogenetic Interrogation of Neural Circuits: Technology for Probing Mammalian Brain Structures / F. Zhang [et al.] // Nature Protocols. 2010. Vol. 5, no. 3. P. 439—456.
- 161. *Kim*, *T.-K*. Mammalian Cell Transfection: The Present and the Future / T.-K. Kim, J. H. Eberwine // Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2010. Vol. 397, no. 8. P. 3173—3178.
- 162. Astrocytes Mediate In Vivo Cholinergic-Induced Synaptic Plasticity / M. Navarrete [et al.] // PLoS Biology. 2012. Vol. 10, no. 2. e1001259.
- 163. Imaging Activity in Neurons and Glia with a Polr2a-based and Cre-dependent GCaMP5G-IRES-tdTomato Reporter Mouse / J. M. Gee [et al.] // Neuron. 2014. Vol. 83, no. 5. P. 1058—1072.
- 164. Nucleus Basalis-Enabled Stimulus-Specific Plasticity in the Visual Cortex Is Mediated by Astrocytes / N. Chen [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. Vol. 109, no. 41. E2832—E2841.
- 165. Astrocytic Ca2+ Signaling Evoked by Sensory Stimulation In Vivo / X. Wang [et al.] // Nature Neuroscience. 2006. Vol. 9, no. 6. P. 816—823.
- 166. Astrocyte Calcium Signaling Transforms Cholinergic Modulation to Cortical Plasticity In Vivo / N. Takata [et al.] // Journal of Neuroscience: Official Journal of the Society for Neuroscience. 2011. Vol. 31, no. 49. P. 18155—18165.
- 167. Imaging Large-Scale Neural Activity with Cellular Resolution in Awake, Mobile Mice / D. A. Dombeck [et al.] // Neuron. 2007. Vol. 56, no. 1. P. 43—57.
- 168. Norepinephrine Controls Astroglial Responsiveness to Local Circuit Activity / M. Paukert [et al.] // Neuron. 2014. Vol. 82, no. 6. P. 1263—1270.
- 169. α1-Adrenergic receptors mediate coordinated Ca2+ signaling of cortical astrocytes in awake, behaving mice / F. Ding [et al.] // Cell calcium. 2013. Vol. 54, no. 6. P. 387—394.
- 170. Acetylcholine in Mind: A Neurotransmitter Correlate of Consciousness? / E. Perry [et al.] // Trends in Neurosciences. 1999. Vol. 22, no. 6. P. 273—280.
- 171. The memory orchestra: Contribution of astrocytes / Y.-H. Chen [et al.] // Neuroscience Bulletin. 2023. Vol. 39, no. 3. P. 409—424.

- 172. Impact of Astrocytic Coverage of Synapses on the Short-Term Memory of a Computational Neuron-Astrocyte Network / Z. Li [et al.] // Mathematics. 2022. Vol. 10, no. 18. P. 3275.
- 173. *Tsybina*, *Y. A.* Information Processing in Spiking Neuron-Astrocyte Network in Ageing / Y. A. Tsybina, A. A. Zaikin, S. Y. Gordleeva // International Conference on Neuroinformatics. Springer. 2022. P. 436—447.
- 174. *Bohmbach*, *K.* Astrocytes in memory formation and maintenance / K. Bohmbach, C. Henneberger, J. Hirrlinger // Essays in Biochemistry. 2023. Vol. 67, no. 1. P. 107—117.
- 175. *Covelo*, *A*. Stimulating astrocytes to remember / A. Covelo, A. Araque // Cell. 2018. Vol. 174, no. 1. P. 12—13.
- 176. Memory formation shaped by astroglia / R. Zorec [et al.] // Frontiers in integrative neuroscience. 2015. Vol. 9. P. 56.
- 177. Astrocyte glycogen and lactate: New insights into learning and memory mechanisms / C. M. Alberini [et al.] // Glia. 2018. Vol. 66, no. 6. P. 1244—1262.
- 178. Role of astrocytes in memory and psychiatric disorders / R. Moraga-Amaro [et al.] // Journal of Physiology-Paris. 2014. Vol. 108, no. 4—6. P. 240—251.
- 179. Glial biology in learning and cognition / R. D. Fields [et al.] // The neuroscientist. 2014. Vol. 20, no. 5. P. 426—431.
- 180. *Khaspekov*, *L. G.* Molecular Mechanisms of Astrocyte Involvement in Synaptogenesis and Brain Synaptic Plasticity / L. G. Khaspekov, L. E. Frumkina // Biochemistry (Moscow). 2023. Vol. 88, no. 4. P. 502—514.
- 181. Steinman, M. Q. The role of lactate-mediated metabolic coupling between astrocytes and neurons in long-term memory formation / M. Q. Steinman, V. Gao, C. M. Alberini // Frontiers in integrative neuroscience. 2016. Vol. 10. P. 10.
- 182. Endogenous nonneuronal modulators of synaptic transmission control cortical slow oscillations in vivo / T. Fellin [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009. Vol. 106, no. 35. P. 15037—15042.
- 183. A deficit in the ability to form new human memories without sleep / S.-S. Yoo [et al.] // Nature neuroscience. 2007. Vol. 10, no. 3. P. 385—392.

- 184. Bergmann glial AMPA receptors are required for fine motor coordination / A. S. Saab [et al.] // Science. 2012. Vol. 337, no. 6095. P. 749—753.
- 185. The inhibitory neurotransmitter GABA evokes long-lasting Ca2+ oscillations in cortical astrocytes / L. Mariotti [et al.] // Glia. 2016. Vol. 64, no. 3. P. 363—373.
- 186. Enhanced astrocytic Ca2+ signals contribute to neuronal excitotoxicity after status epilepticus / S. Ding [et al.] // Journal of Neuroscience. 2007. Vol. 27, no. 40. P. 10674—10684.
- 187. Neuroinflammatory TNFalpha impairs memory via astrocyte signaling / S. Habbas [et al.] // Cell. 2015. Vol. 163, no. 7. P. 1730—1741.
- 188. GABA from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease / S. Jo [et al.] // Nature medicine. 2014. Vol. 20, no. 8. P. 886—896.
- 189. Deletion of adenosine A2A receptors from astrocytes disrupts glutamate homeostasis leading to psychomotor and cognitive impairment: relevance to schizophrenia / M. Matos [et al.] // Biological psychiatry. 2015. Vol. 78, no. 11. P. 763—774.
- 190. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors / X. Cao [et al.] // Nature medicine. 2013. Vol. 19, no. 6. P. 773—777.
- 191. Astrocyte pathology in the prefrontal cortex impairs the cognitive function of rats / A. Lima [et al.] // Molecular psychiatry. 2014. Vol. 19, no. 7. P. 834—841.
- 192. *Zorec*, *R*. Astrocytes in the pathophysiology of neuroinfection / R. Zorec, A. Verkhratsky // Essays in Biochemistry. 2023. Vol. 67, no. 1. P. 131—145.
- 193. Neuropathobiology of COVID-19: the role for glia / M.-E. Tremblay [et al.] // Frontiers in cellular neuroscience. 2020. Vol. 14. P. 592214.
- 194. Dialogue between neuroinflammation and neurodegenerative diseases in COVID-19 / B. Chowdhury [et al.] // Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. 2021. Vol. 40, no. 3.

- 195. *Steardo Jr*, *L*. Astrocytes and the psychiatric sequelae of covid-19: What we learned from the pandemic / L. Steardo Jr, L. Steardo, C. Scuderi // Neurochemical Research. 2023. Vol. 48, no. 4. P. 1015—1025.
- 196. Inflammatory response leads to neuronal death in human post-mortem cerebral cortex in patients with COVID-19 / M. E. Boroujeni [et al.] // ACS chemical neuroscience. 2021. Vol. 12, no. 12. P. 2143—2150.
- 197. COVID, complement, and the brain / S. I. Vlaicu [et al.] // Frontiers in Immunology. 2023. Vol. 14.
- 198. *Lavi*, *E*. Type I astrocytes and microglia induce a cytokine response in an encephalitic murine coronavirus infection / E. Lavi, L. Cong // Experimental and Molecular Pathology. 2020. Vol. 115. P. 104474.
- 199. Myoclonus in patients with COVID-19: Findings of autoantibodies against brain structures in cerebrospinal fluid / I. Lindqvist [et al.] // European Journal of Neurology. 2023. Vol. 30, no. 10. P. 3142—3148.
- 200. Morphological, cellular and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients / F. Crunfli [et al.] // medRxiv. 2022. P. 2020—10.
- 201. Plasma Biomarkers of Neuropathogenesis in Hospitalized Patients With COVID-19 and Those With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection / B. A. Hanson [et al.] // Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation. 2022. Vol. 9, no. 3.
- 202. *Linne*, *M.-L*. Computational modeling of neuron–glia signaling interactions to unravel cellular and neural circuit functioning / M.-L. Linne // Current Opinion in Neurobiology. 2024. Vol. 85. P. 102838.
- 203. *Nadkarni*, *S.* Dressed neurons: modeling neural–glial interactions / S. Nadkarni, P. Jung // Physical biology. 2004. Vol. 1, no. 1. P. 35.
- 204. *Nadkarni*, *S.* Modeling synaptic transmission of the tripartite synapse / S. Nadkarni, P. Jung // Physical biology. 2007. Vol. 4, no. 1. P. 1.
- 205. *Volman*, *V*. The astrocyte as a gatekeeper of synaptic information transfer / V. Volman, E. Ben-Jacob, H. Levine // Neural computation. 2007. Vol. 19, no. 2. P. 303—326.

- 206. A tale of two stories: astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation / M. De Pittà [et al.] // PLoS computational biology. 2011. Vol. 7, no. 12. e1002293.
- 207. An investigation on neuroglial interaction effect on Izhikevich neuron behaviour / S. Haghiri [et al.] // 2014 22nd Iranian Conference on Electrical Engineering (ICEE). IEEE. 2014. P. 88—92.
- 208. *Abed*, *B. A.-R.* Real time astrocyte in spiking neural network / B. A.-R. Abed, A. R. Ismail, N. A. Aziz // 2015 SAI Intelligent Systems Conference (IntelliSys). IEEE. 2015. P. 565—570.
- 209. Extracellular GABA assisting in organizing dynamic cell assemblies to shorten reaction time to sensory stimulation / R. Sakamoto [et al.] // Biological Cybernetics. 2019. Vol. 113. P. 257—271.
- 210. *Postnov*, *D. E.* Functional modeling of neural-glial interaction / D. E. Postnov, N. A. Brazhe, O. V. Sosnovtseva. Springer, 2012.
- 211. *Amiri*, *M*. Functional contributions of astrocytes in synchronization of a neuronal network model / M. Amiri, F. Bahrami, M. Janahmadi // Journal of theoretical biology. 2012. Vol. 292. P. 60—70.
- 212. Bidirectional coupling between astrocytes and neurons mediates learning and dynamic coordination in the brain: a multiple modeling approach / J. J. Wade [et al.] // PloS one. 2011. Vol. 6, no. 12. e29445.
- 213. Astrocyte-neuron interaction as a mechanism responsible for generation of neural synchrony: a study based on modeling and experiments / M. Amiri [et al.] // Journal of Computational Neuroscience. 2013. Vol. 34. P. 489—504.
- 214. *Gordleeva*, *S. Y.* Bi-directional astrocytic regulation of neuronal activity within a network / S. Y. Gordleeva // Frontiers in computational neuroscience. 2012. Vol. 6. P. 92.
- 215. *De Pittà*, *M*. Gliotransmitter exocytosis and its consequences on synaptic transmission / M. De Pittà // Computational Glioscience. 2019. P. 245—287.
- 216. A computational model of interactions between neuronal and astrocytic networks: the role of astrocytes in the stability of the neuronal firing rate / K. Lenk [et al.] // Frontiers In Computational Neuroscience. 2020. Vol. 13. P. 92.

- 217. Modeling working memory in a spiking neuron network accompanied by astrocytes / S. Y. Gordleeva [et al.] // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2021. Vol. 15. P. 631485.
- 218. From in silico astrocyte cell models to neuron-astrocyte network models: A review / F. Oschmann [et al.] // Brain Research Bulletin. 2018. Vol. 136. P. 76—84.
- 219. *Blum Moyse*, *L*. Modelling the modulation of cortical Up-Down state switching by astrocytes / L. Blum Moyse, H. Berry // PLoS Computational Biology. 2022. Vol. 18. e1010296.
- 220. *Manninen*, *T.* Computational models for calcium-mediated astrocyte functions / T. Manninen, R. Havela, M.-L. Linne // Frontiers in computational neuroscience. 2018. Vol. 12. P. 14.
- 221. Controlling effects of astrocyte on neuron behavior in tripartite synapse using vhdl–ams / O. Taylan [et al.] // Mathematics. 2021. Vol. 9, no. 21. P. 2700.
- 222. Digital implementation of a biological astrocyte model and its application / H. Soleimani [et al.] // IEEE transactions on neural networks and learning systems. 2014. Vol. 26, no. 1. P. 127—139.
- 223. *Haghiri*, S. VLSI implementable neuron-astrocyte control mechanism / S. Haghiri, A. Ahmadi, M. Saif // Neurocomputing. 2016. Vol. 214. P. 280—296.
- 224. *Haghiri*, *S.* Complete neuron-astrocyte interaction model: Digital multiplierless design and networking mechanism / S. Haghiri, A. Ahmadi, M. Saif // IEEE transactions on biomedical circuits and systems. 2016. Vol. 11, no. 1. P. 117—127.
- 225. A digital realization of astrocyte and neural glial interactions / M. Hayati [et al.] // IEEE transactions on biomedical circuits and systems. 2015. Vol. 10, no. 2. P. 518—529.
- 226. Scalable networks-on-chip interconnected architecture for astrocyte-neuron networks / J. Liu [et al.] // IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers. 2016. Vol. 63, no. 12. P. 2290—2303.
- 227. *Nazari*, *S.* Empowering the impaired astrocytes in the tripartite synapses to improve accuracy of pattern recognition / S. Nazari, K. Faez // Soft Computing. 2019. Vol. 23. P. 8307—8319.

- 228. Information transmitted from bioinspired Neuron–Astrocyte network improves cortical spiking Network's pattern recognition performance / S. Nazari [et al.] // IEEE transactions on neural networks and learning systems. 2019. Vol. 31, no. 2. P. 464—474.
- 229. *Irizarry-Valle*, *Y.* An astrocyte neuromorphic circuit that influences neuronal phase synchrony / Y. Irizarry-Valle, A. C. Parker // IEEE transactions on biomedical circuits and systems. 2015. Vol. 9, no. 2. P. 175—187.
- 230. Introducing astrocytes on a neuromorphic processor: Synchronization, local plasticity and edge of chaos / G. Tang [et al.] // Proceedings of the 7th Annual Neuro-inspired Computational Elements Workshop. 2019. P. 1—9.
- 231. Loihi: A neuromorphic manycore processor with on-chip learning / M. Davies [et al.] // IEEE Micro. 2018. Vol. 38. P. 82—99.
- 232. Artificial astrocytes improve neural network performance / A. B. Porto-Pazos [et al.] // PloS one. 2011. Vol. 6, no. 4. e19109.
- 233. Artificial neuron–glia networks learning approach based on cooperative coevolution / P. Mesejo [et al.] // International journal of neural systems. 2015. Vol. 25, no. 04. P. 1550012.
- 234. On the self-repair role of astrocytes in STDP enabled unsupervised SNNs / M. Rastogi [et al.] // Frontiers in Neuroscience. 2021. Vol. 14. P. 603796.
- 235. Exploring self-repair in a coupled spiking astrocyte neural network / J. Liu [et al.] // IEEE transactions on neural networks and learning systems. 2018. Vol. 30, no. 3. P. 865—875.
- 236. Polykretis, I. An astrocyte-modulated neuromorphic central pattern generator for hexapod robot locomotion on intel's loihi / I. Polykretis, G. Tang, K. P. Michmizos // International Conference on Neuromorphic Systems 2020. 2020. P. 1—9.
- 237. A glial perspective on the extracellular matrix and perineuronal net remodeling in the central nervous system / B. P. Tewari [et al.] // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2022. Vol. 16. P. 1022754.
- 238. Synaptic dysfunction in early phases of Alzheimer's Disease / S. Pelucchi [et al.] // Handbook of Clinical Neurology. 2022. Vol. 184. P. 417—438.

- 239. Demystifying the extracellular matrix and its proteolytic remodeling in the brain: structural and functional insights / V. R. Krishnaswamy [et al.] // Cellular and molecular life sciences. 2019. Vol. 76. P. 3229—3248.
- 240. *Gati*, *G*. "Dress" makes the neuron–different forms of the extracellular matrix in the vertebrate central nervous system / G. Gati, D. Lendvai // Orvosi hetilap. 2013. Vol. 154, no. 27. P. 1067—1073.
- 241. *Pinter*, *P*. The role of extracellular matrix in human neurodegenerative diseases / P. Pinter, A. Alpar // International journal of molecular sciences. 2022. Vol. 23, no. 19. P. 11085.
- 242. *Reed*, *M. J.* The extracellular matrix of the blood–brain barrier: structural and functional roles in health, aging, and Alzheimer's disease / M. J. Reed, M. Damodarasamy, W. A. Banks // Tissue Barriers. 2019. Vol. 7, no. 4. P. 1651157.
- 243. Extracellular matrix in the central nervous system / I. N. Dominova [et al.] // Journal of pharmaceutical sciences and research. 2018. Vol. 10, no. 4. P. 768—776.
- 244. Extracellular matrix protein expression is brain region dependent / S. Dauth [et al.] // Journal of Comparative Neurology. 2016. Vol. 524, no. 7. P. 1309—1336.
- 245. *Rich*, *M*. *M*. Sensing and expressing homeostatic synaptic plasticity / M. M. Rich, P. Wenner // Trends in neurosciences. 2007. Vol. 30, no. 3. P. 119—125.
- 246. *Turrigiano*, *G*. Homeostatic signaling: the positive side of negative feedback / G. Turrigiano // Current opinion in neurobiology. 2007. Vol. 17, no. 3. P. 318—324.
- 247. The extracellular matrix molecule hyaluronic acid regulates hippocampal synaptic plasticity by modulating postsynaptic L-type Ca 2+ channels / G. Kochlamazashvili [et al.] // Neuron. 2010. Vol. 67, no. 1. P. 116—128.
- 248. The extracellular matrix and perineuronal nets in memory / J. W. Fawcett [et al.] // Molecular Psychiatry. 2022. Vol. 27, no. 8. P. 3192—3203.
- 249. *Dityatev*, A. Remodeling of extracellular matrix and epileptogenesis / A. Dityatev // Epilepsia. 2010. Vol. 51. P. 61—65.

- 250. *Dityatev*, *A*. Extracellular matrix in plasticity and epileptogenesis / A. Dityatev, T. Fellin // Neuron Glia Biology. 2008. Vol. 4, no. 3. P. 235—247.
- 251. Altered Extracellular Matrix as an Alternative Risk Factor for Epileptogenicity in Brain Tumors / J. M. de Jong [et al.] // Biomedicines. 2022. Vol. 10, no. 10. P. 2475.
- 252. *Kepecs*, *A*. Information encoding and computation with spikes and bursts / A. Kepecs, J. Lisman // Network: Computation in neural systems. 2003. Vol. 14, no. 1. P. 103.
- 253. Spatial memory in a spiking neural network with robot embodiment / S. A. Lobov [et al.] // Sensors. 2021. Vol. 21, no. 8. P. 2678.
- 254. Encoding information into autonomously bursting neural network with pairs of time-delayed pulses / J. H. Kim [et al.] // Scientific reports. 2019. Vol. 9, no. 1. P. 1394.
- 255. Gamma and beta bursts underlie working memory / M. Lundqvist [et al.] // Neuron. 2016. Vol. 90, no. 1. P. 152—164.
- 256. *Prince*, *D. A.* Neurophysiology of epilepsy / D. A. Prince // Annual review of neuroscience. 1978. Vol. 1, no. 1. P. 395—415.
- 257. *Bikbaev*, *A.* Brain extracellular matrix retains connectivity in neuronal networks / A. Bikbaev, R. Frischknecht, M. Heine // Scientific Reports. 2015. Vol. 5, no. 1. P. 14527.
- 258. Tissue-specific extracellular matrix accelerates the formation of neural networks and communities in a neuron-glia co-culture on a multi-electrode array / D. Lam [et al.] // Scientific reports. 2019. Vol. 9, no. 1. P. 4159.
- 259. *Dityatev*, *A*. Extracellular matrix molecules and synaptic plasticity / A. Dityatev, M. Schachner // Nat. Rev. Neurosci. 2003. Vol. 4. P. 456—468.
- 260. *Dityatev*, *A.* Preface. Brain extracellular matrix in health and disease / A. Dityatev, B. Wehrle-Haller, A. Pitkanen // Prog. Brain Res. 2014. Vol. 214. P. xiii—xvii.
- 261. *Fawcett*, *J*. The extracellular matrix in plasticity and regeneration after CNS injury and neurodegenerative disease / J. Fawcett // Prog. Brain Res. 2015. Vol. 218. P. 213—226.

- 262. Perineuronal nets provide a polyanionic, glia-associated form of microenvironment around certain neurons in many parts of the rat brain / G. Bruckner [et al.] // Glia. 1993. Vol. 8. P. 183—200.
- 263. Live Mapping of the Brain Extracellular Matrix and Remodeling in Neurological Disorders / X. Ge [et al.] // Small Methods. 2023. P. 2301117.
- 264. Alternative splicing in the aggrecan G3 domain influences binding interactions with tenascin-C and other extracellular matrix proteins / J. M. Day [et al.] // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 12511—12518.
- 265. Versican V2 assembles the extracellular matrix surrounding the nodes of Ranvier in the CNS / M. T. Dours-Zimmermann [et al.] // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. P. 7731—7742.
- 266. Versican V2 is a major extracellular matrix component of the mature bovine brain / M. Schmalfeldt [et al.] // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. P. 15758—15764.
- 267. Brevican, a chondroitin sulfate proteoglycan of rat brain, occurs as secreted and cell surface glycosylphosphatidylinositol-anchored isoforms / C. Seidenbecher [et al.] // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. P. 27206—27212.
- 268. *Watanabe*, *H*. Chondrodysplasia of gene knockout mice for aggrecan and link protein / H. Watanabe, Y. Yamada // Glycoconj. J. 2002. Vol. 19. P. 269—273.
- 269. Brevican-deficient mice display impaired hippocampal CA1 long-term potentiation but show no obvious deficits in learning and memory / C. Brakebusch [et al.] // Mol. Cell. Biol. 2002. Vol. 22. P. 7417—7427.
- 270. Neurocan is dispensable for brain development / X. Zhou [et al.] // Mol. Cell. Biol. 2001. Vol. 21. P. 5970—5978.
- 271. *Giamanco*, *K*. Perineuronal net formation and structure in aggrecan knockout mice / K. Giamanco, M. Morawski, R. Matthews // Neuroscience. 2010. Vol. 170. P. 1314—1327.
- 272. Norenberg, U. Structural and functional characterization of tenascin-R (restrictin), an extracellular matrix glycoprotein of glial cells and neurons / U. Norenberg, M. Hubert, F. Rathjen // Int. J. Dev. Neurosci. 1996. Vol. 14. P. 217—231.

- 273. *Joester*, A. The structure and function of tenascins in the nervous system / A. Joester, A. Faissner // Matrix Biol. 2001. Vol. 20. P. 13—22.
- 274. Mice deficient for tenascin-R display alterations of the extracellular matrix and decreased axonal conduction velocities in the CNS / P. Weber [et al.] // Journal of Neuroscience. 1999. Vol. 19, no. 11. P. 4245—4262.
- 275. Hyaluronan expression in primary and secondary brain tumors / L. Jadin [et al.] // Annals of translational medicine. 2015. Vol. 3, no. 6.
- 276. Chondroitin sulfate proteoglycan tenascin-R regulates glutamate uptake by adult brain astrocytes / H. Okuda [et al.] // Journal of Biological Chemistry. 2014. Vol. 289, no. 5. P. 2620—2631.
- 277. Postnatal development of perineuronal nets in wild-type mice and in a mutant deficient in tenascin-R / G. Bruckner [et al.] // Journal of Comparative Neurology. 2000. Vol. 428, no. 4. P. 616—629.
- 278. Morphology of perineuronal nets in tenascin-R and parvalbumin single and double knockout mice / A. Haunso [et al.] // Brain research. 2000. Vol. 864, no. 1. P. 142—145.
- 279. Genetic ablation of tenascin-C expression leads to abnormal hippocampal CA1 structure and electrical activity in vivo / K. Gurevicius [et al.] // Hippocampus. 2009. Vol. 19, no. 12. P. 1232—1246.
- 280. Impairment of L-type Ca2+ channel-dependent forms of hippocampal synaptic plasticity in mice deficient in the extracellular matrix glycoprotein tenascin-C / M. R. Evers [et al.] // Journal of Neuroscience. 2002. Vol. 22, no. 16. P. 7177—7194.
- 281. Chondroitin sulfate proteoglycans regulate astrocyte-dependent synaptogenesis and modulate synaptic activity in primary embryonic hippocampal neurons / M. Pyka [et al.] // European journal of neuroscience. 2011. Vol. 33, no. 12. P. 2187—2202.
- 282. Correlation of versican expression, accumulation, and degradation during embryonic development by quantitative immunohistochemistry / J. M. Snyder [et al.] // Journal of Histochemistry and Cytochemistry. 2015. Vol. 63, no. 12. P. 952—967.
- 283. Construction of perineuronal net-like structure by cortical neurons in culture / S. Miyata [et al.] // Neuroscience. 2005. Vol. 136, no. 1. P. 95—104.

- 284. *Ikeshima-Kataoka*, *H*. Tenascin-C is required for proliferation of astrocytes in primary culture / H. Ikeshima-Kataoka, S. Saito, S. Yuasa // in vivo. 2007. Vol. 21, no. 4. P. 629—633.
- 285. Primary hippocampal neurons, which lack four crucial extracellular matrix molecules, display abnormalities of synaptic structure and function and severe deficits in perineuronal net formation / M. Geissler [et al.] // Journal of neuroscience. 2013. Vol. 33, no. 18. P. 7742—7755.
- 286. *Rauch*, *U*. Extracellular matrix alterations in brains lacking four of its components / U. Rauch, X.-H. Zhou, G. Roos // Biochemical and biophysical research communications. 2005. Vol. 328, no. 2. P. 608—617.
- 287. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors / N. J. Allen [et al.] // Nature. 2012. Vol. 486, no. 7403. P. 410—414.
- 288. Aggrecan glycoforms contribute to the molecular heterogeneity of perineuronal nets / R. T. Matthews [et al.] // Journal of Neuroscience. 2002. Vol. 22, no. 17. P. 7536—7547.
- 289. *Yamada*, *J*. Molecular heterogeneity of aggrecan-based perineuronal nets around five subclasses of parvalbumin-expressing neurons in the mouse hippocampus / J. Yamada, S. Jinno // J. Comp. Neurol. 2017. Vol. 525. P. 1234—1249.
- 290. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex / T. Pizzorusso [et al.] // Science. 2002. Vol. 298, no. 5596. P. 1248—1251.
- 291. *Ye*, *Q*. Experience-dependent development of perineuronal nets and chondroitin sulfate proteoglycan receptors in mouse visual cortex / Q. Ye, Q. Miao // Matrix Biol. 2013. Vol. 32. P. 352—363.
- 292. Cortical fast-spiking parvalbumin interneurons enwrapped in the perineuronal net express the metallopeptidases Adamts8, Adamts15 and Neprilysin / J. Rossier [et al.] // Molecular psychiatry. 2015. Vol. 20, no. 2. P. 154—161.
- 293. Experience-dependent plasticity and modulation of growth regulatory molecules at central synapses / S. Foscarin [et al.] // PloS one. 2011. Vol. 6, no. 1. e16666.

- 294. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-C and matrix metalloproteinases modify cerebellar structural plasticity by exposure to an enriched environment / V. Stamenkovic [et al.] // Brain Structure and Function. 2017. Vol. 222. P. 393—415.
- 295. Animals lacking link protein have attenuated perineuronal nets and persistent plasticity / D. Carulli [et al.] // Brain. 2010. Vol. 133, no. 8. P. 2331—2347.
- 296. Perineuronal nets protect fear memories from erasure / N. Gogolla [et al.] // science. 2009. Vol. 325, no. 5945. P. 1258—1261.
- 297. Otx2 binding to perineuronal nets persistently regulates plasticity in the mature visual cortex / M. Beurdeley [et al.] // Journal of Neuroscience. 2012. Vol. 32, no. 27. P. 9429—9437.
- 298. *Yamada*, *J*. Perineuronal nets affect parvalbumin expression in GABAergic neurons of the mouse hippocampus / J. Yamada, T. Ohgomori, S. Jinno // Eur. J. Neurosci. 2015. Vol. 41. P. 368—378.
- 299. Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity / S. Sugiyama [et al.] // Cell. 2008. Vol. 134. P. 508—520.
- 300. Activity-dependent formation and functions of chondroitin sulfate-rich extracellular matrix of perineuronal nets / A. Dityatev [et al.] // Developmental neurobiology. 2007. Vol. 67, no. 5. P. 570—588.
- 301. Involvement of perineuronal and perisynaptic extracellular matrix in Alzheimer's disease neuropathology / M. Morawski [et al.] // Brain pathology. 2012. Vol. 22, no. 4. P. 547—561.
- 302. The neuronal extracellular matrix restricts distribution and internalization of aggregated Tau-protein / A. Suttkus [et al.] // Neuroscience. 2016. Vol. 313. P. 225—235.
- 303. Early-life insults impair parvalbumin interneurons via oxidative stress: reversal by N-acetylcysteine / J.-H. Cabungcal [et al.] // Biological psychiatry. 2013. Vol. 73, no. 6. P. 574—582.
- 304. Perineuronal nets protect fast-spiking interneurons against oxidative stress / J.-H. Cabungcal [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013. Vol. 110, no. 22. P. 9130—9135.

- 305. Distribution of pyramidal cells associated with perineuronal nets in the neocortex of rat / A. Alpar [et al.] // Brain research. 2006. Vol. 1120, no. 1. P. 13—22.
- 306. Perineuronal nets suppress plasticity of excitatory synapses on CA2 pyramidal neurons / K. E. Carstens [et al.] // Journal of Neuroscience. 2016. Vol. 36, no. 23. P. 6312—6320.
- 307. Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and short-term synaptic plasticity / R. Frischknecht [et al.] // Nature neuroscience. 2009. Vol. 12, no. 7. P. 897—904.
- 308. *Bukalo*, *O*. Hippocampal metaplasticity induced by deficiency in the extracellular matrix glycoprotein tenascin-R / O. Bukalo, M. Schachner, A. Dityatev // J. Neurosci. 2007. Vol. 27. P. 6019—6028.
- 309. Recognition molecule associated carbohydrate inhibits postsynaptic GABAB receptors: a mechanism for homeostatic regulation of GABA release in perisomatic synapses / A. K. Saghatelyan [et al.] // Molecular and Cellular Neuroscience. 2003. Vol. 24, no. 2. P. 271—282.
- 310. *Shi*, *Y*. Integrins control dendritic spine plasticity in hippocampal neurons through NMDA receptor and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II-mediated actin reorganization / Y. Shi, I. Ethell // J. Neurosci. 2006. Vol. 26. P. 1813—1822.
- 311. Perisynaptic chondroitin sulfate proteoglycans restrict structural plasticity in an integrin-dependent manner / C. Orlando [et al.] // Journal of Neuroscience. 2012. Vol. 32, no. 50. P. 18009—18017.
- 312. Matrix metalloproteinase-9 controls NMDA receptor surface diffusion through integrin beta1 signaling / P. Michaluk [et al.] // Journal of Neuroscience. 2009. Vol. 29, no. 18. P. 6007—6012.
- 313. Increase in matrix metalloproteinase-9 levels in the rat medial prefrontal cortex after cocaine reinstatement of conditioned place preference / T. E. Brown [et al.] // Synapse. 2008. Vol. 62, no. 12. P. 886—889.
- 314. Synaptic plasticity mediating cocaine relapse requires matrix metalloproteinases / A. C. Smith [et al.] // Nature neuroscience. 2014. Vol. 17, no. 12. P. 1655—1657.

- 315. Matrix metalloproteinase-9 and synaptic plasticity in the central amygdala in control of alcohol-seeking behavior / M. Stefaniuk [et al.] // Biological psychiatry. 2017. Vol. 81, no. 11. P. 907—917.
- 316. *Pike*, *C*. Early association of reactive astrocytes with senile plaques in Alzheimer's disease / C. Pike, B. Cummings, C. Cotman // Exp. Neurol. 1995. Vol. 132. P. 172—179.
- 317. *Wiese*, *S.* Astrocytes as a source for extracellular matrix molecules and cytokines / S. Wiese, M. Karus, A. Faissner // Front. Pharmacol. 2012. Vol. 3. P. 120.
- 318. *Apostolova*, *I.* Tenascin-R restricts posttraumatic remodeling of motoneuron innervation and functional recovery after spinal cord injury in adult mice / I. Apostolova, A. Irintchev, M. Schachner // J. Neurosci. 2006. Vol. 26. P. 7849—7859.
- 319. Functional axonal regeneration through astrocytic scar genetically modified to digest chondroitin sulfate proteoglycans / W. B. Cafferty [et al.] // Journal of Neuroscience. 2007. Vol. 27, no. 9. P. 2176—2185.
- 320. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury / E. J. Bradbury [et al.] // Nature. 2002. Vol. 416, no. 6881. P. 636—640.
- 321. Chondroitinase ABC promotes axonal re-growth and behavior recovery in spinal cord injury / W.-C. Huang [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. 2006. Vol. 349, no. 3. P. 963—968.
- 322. *Sharma*, *K*. Scar-mediated inhibition and CSPG receptors in the CNS / K. Sharma, M. Selzer, S. Li // Exp. Neurol. 2012. Vol. 237. P. 370—378.
- 323. ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 and aggrecanase-generated proteoglycan fragments are induced following spinal cord injury in mouse / K. Demircan [et al.] // Neuroscience letters. 2013. Vol. 544. P. 25—30.
- 324. ADAMTS proteoglycanases in the physiological and pathological central nervous system / S. Lemarchant [et al.] // Journal of neuroinflammation. 2013. Vol. 10. P. 1—8.
- 325. Decomposition and long-lasting downregulation of extracellular matrix in perineuronal nets induced by focal cerebral ischemia in rats / C. Hobohm [et al.] // Journal of neuroscience research. 2005. Vol. 80, no. 4. P. 539—548.

- 326. ADAMTS4 (aggrecanase-1) cleaves human brain versican V2 at Glu405-Gln406 to generate glial hyaluronate binding protein / J. Westling [et al.] // Biochemical Journal. 2004. Vol. 377, no. 3. P. 787—795.
- 327. ADAMTS-4 promotes neurodegeneration in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis / S. Lemarchant [et al.] // Molecular neurodegeneration. 2016. Vol. 11. P. 1—24.
- 328. *Siegelbaum*, *S.* Learning-related synaptic plasticity: LTP and LTD / S. Siegelbaum, E. Kandel // Curr. Opin. Neurobiol. 1991. Vol. 1. P. 113—120.
- 329. *Maffei*, *A*. The many forms and functions of long term plasticity at GABAergic synapses / A. Maffei // Neural Plast. 2011. Vol. 2011. P. 254724.
- 330. *Allene*, *C*. The neuronal identity bias behind neocortical GABAergic plasticity / C. Allene, J. Lourenco, A. Bacci // Trends Neurosci. 2015. Vol. 38. P. 524—534.
- 331. Inhibitory synaptic plasticity: Spike timing-dependence and putative network function / T. Vogels [et al.] // Front. Neural Circuits. 2013. Vol. 18. P. 7.
- 332. *Scanziani*, *M*. Electrophysiology in the age of light / M. Scanziani, M. Hausser // Nature. 2009. Vol. 461. P. 930—939.
- 333. *Lewis*, *D*. Deciphering the disease process of schizophrenia: The contribution of cortical GABA neurons / D. Lewis, T. Hashimoto // Neuron. 2011. Vol. 72. P. 231—243.
- 334. *Isaacson*, *J.* How inhibition shapes cortical activity / J. Isaacson, M. Scanziani // Trends Neurosci. 2015. Vol. 38. P. 524—534.
- 335. *Gaiarsa*, *J.* Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: Mechanisms and functional significance / J. Gaiarsa, O. Caillard, Y. Ben-Ari // Trends Neurosci. 2002. Vol. 25. P. 564—570.
- 336. *Nugent*, *F.* Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses / F. Nugent, E. Penick, J. Kauer // J. Nature. 2007. Vol. 446. P. 1086—1090.
- 337. *Petrini*, *E*. Diffusion dynamics of synaptic molecules during inhibitory postsynaptic plasticity / E. Petrini, A. Barberis // Front. Cell Neurosci. 2014. Vol. 8. P. 300.

- 338. Heterosynaptic GABAergic plasticity bidirectionally driven by the activity of pre- and postsynaptic NMDA receptors / J. Mapelli [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. Vol. 113. P. 9898—9903.
- 339. *Regehr*, *W.* Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers / W. Regehr, M. Carey, A. Best // Neuron. 2009. Vol. 63. P. 154—170.
- 340. *Mathew*, *S*. Presynaptic NMDA receptors mediate IPSC potentiation at GABAergic synapses in developing rat neocortex / S. Mathew, J. Hablitz // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. e17311.
- 341. *Chevaleyre*, *V.* Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses: A novel role of endocannabinoids in regulating excitability / V. Chevaleyre, P. Castillo // Neuron. 2003. Vol. 38. P. 461—472.
- 342. *Komatsu*, *Y.* Long-term modification of inhibitory synaptic transmission in developing visual cortex / Y. Komatsu, M. Iwakiri // Neuroreport. 1993. Vol. 4. P. 907—910.
- 343. *Maffei*, *A*. Selective reconfiguration of layer 4 visual cortical circuitry by visual deprivation / A. Maffei, S. Nelson, G. Turrigiano // Nat. Neurosci. 2004. Vol. 7. P. 1353—1359.
- 344. *Fenselau*, *H*. Heterosynaptic long-term potentiation at GABAergic synapses of spinal lamina I neurons / H. Fenselau, B. Heinke, J. Sandkühler // J. Neurosci. 2011. Vol. 31. P. 17383—17391.
- 345. *Caillard*, *O.* Long-term potentiation of GABAergic synaptic transmission in neonatal rat hippocampus / O. Caillard, Y. Ben-Ari, J. Gaiarsa // J. Physiol. 1999. Vol. 518, Pt 1. P. 109—119.
- 346. Bidirectional modulation of GABA release by presynaptic glutamate receptor 5 kainate receptors in the basolateral amygdala / M. Braga [et al.] // J. Neurosci. 2003. Vol. 23. P. 442—452.
- 347. *Bliss*, *T.* Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path / T. Bliss, T. Lomo // J. Physiol. 1973. Vol. 232. P. 331—356.
- 348. BDNF up-regulates evoked GABAergic transmission in developing hippocampus by potentiating presynaptic N- and P/Q-type Ca2+ channels signaling / P. Baldelli [et al.] // European Journal of Neuroscience. 2002. Vol. 16. P. 2297—2310.

- 349. *Liu*, *Y*. Heterosynaptic scaling of developing GABAergic synapses: Dependence on glutamatergic input and developmental stage / Y. Liu, L. Zhang, H. Tao // Journal of Neuroscience. 2007. Vol. 27. P. 5301—5312.
- 350. *Liu*, *S*. The activation of excitatory glutamate receptors evokes a long-lasting increase in the release of GABA from cerebellar stellate cells / S. Liu, P. Lachamp // Journal of Neuroscience. 2006. Vol. 26. P. 9332—9339.
- 351. Cholecystokinin Switches the Plasticity of GABA Synapses in the Dorsomedial Hypothalamus via Astrocytic ATP Release / K. Crosby [et al.] // Journal of Neuroscience. 2018. Vol. 38. P. 8515—8525.
- 352. *Castillo*, *P.* Long-term plasticity at inhibitory synapses / P. Castillo, C. Chiu, R. Carroll // Current Opinion in Neurobiology. 2011. Vol. 21. P. 328—338.
- 353. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories / G. Marsicano [et al.] // Nature. 2002. Vol. 418. P. 530—534.
- 354. *Adermark*, *L*. Frequency-dependent inversion of net striatal output by endocannabinoid-dependent plasticity at different synaptic inputs / L. Adermark, D. Lovinger // Journal of Neuroscience. 2009. Vol. 29. P. 1375—1380.
- 355. *Henneberger*, *C*. Cortical efferent control of subcortical sensory neurons by synaptic disinhibition / C. Henneberger, S. Redman, R. Grantyn // Cerebral Cortex. 2007. Vol. 17. P. 2039—2049.
- 356. The maturation of GABAergic transmission in visual cortex requires endocannabinoid-mediated LTD of inhibitory inputs during a critical period / B. Jiang [et al.] // Neuron. 2010. Vol. 66. P. 248—259.
- 357. Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signaling / S. Azad [et al.] // Journal of Neuroscience. 2004. Vol. 24. P. 9953—9961.
- 358. Long-term depression of inhibitory synaptic transmission induced by spike-timing dependent plasticity requires coactivation of endocannabinoid and muscarinic receptors / J. Ahumada [et al.] // Hippocampus. 2013. Vol. 23. P. 1439—1452.
- 359. Dopaminergic modulation of endocannabinoid-mediated plasticity at GABAergic synapses in the prefrontal cortex / C. Chiu [et al.] // Journal of Neuroscience. 2010. Vol. 30. P. 7236—7248.

- 360. *Pan*, *B*. D2 dopamine receptor activation facilitates endocannabinoid-mediated long-term synaptic depression of GABAergic synaptic transmission in midbrain dopamine neurons via cAMP-protein kinase A signaling / B. Pan, C. Hillard, Q. Liu // Journal of Neuroscience. 2008. Vol. 28. P. 14018—14030.
- 361. Visual stimuli-induced LTD of GABAergic synapses mediated by presynaptic NMDA receptors / C. Lien [et al.] // Nature Neuroscience. 2006. Vol. 9. P. 372—380.
- 362. Potentiation of cortical inhibition by visual deprivation / A. Maffei [et al.] // Nature. 2006. Vol. 443. P. 81—84.
- 363. *Holmgren*, *C*. Coincident spiking activity induces long-term changes in inhibition of neocortical pyramidal cells / C. Holmgren, Y. Zilberter // Journal of Neuroscience. 2001. Vol. 21. P. 8270—8277.
- 364. *Barberis*, A. Postsynaptic plasticity of GABAergic synapses / A. Barberis // Neuropharmacology. 2019. P. 107643.
- 365. *Kittler*, *J.* Modulation of GABAA receptor activity by phosphorylation and receptor trafficking: Implications for the efficacy of synaptic inhibition / J. Kittler, S. Moss // Current Opinion in Neurobiology. 2003. Vol. 13. P. 341—347.
- 366. State-dependent bidirectional modification of somatic inhibition in neocortical pyramidal cells / T. Kurotani [et al.] // Neuron. 2008. Vol. 57. P. 905—916.
- 367. *Chiu*, *C*. Preserving the balance: Diverse forms of long-term GABAergic synaptic plasticity / C. Chiu, A. Barberis, M. Higley // Nature Reviews Neuroscience. 2019. Vol. 20. P. 272—281.
- 368. Regulation of GABAergic synapse formation and plasticity by GSK3beta-dependent phosphorylation of gephyrin / S. Tyagarajan [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2011. Vol. 108. P. 379—384.
- 369. Activity-dependent tuning of inhibitory neurotransmission based on GABAAR diffusion dynamics / H. Bannai [et al.] // Neuron. 2009. Vol. 62. P. 670—682.
- 370. *Arancibia-Carcamo*, *I.* Regulation of GABA(A) receptor membrane trafficking and synaptic localization / I. Arancibia-Carcamo, J. Kittler // Pharmacology and Therapeutics. 2009. Vol. 123. P. 17—31.

- 371. *Fiumelli*, *H*. Role of activity-dependent regulation of neuronal chloride homeostasis in development / H. Fiumelli, M. Woodin // Current Opinion in Neurobiology. 2007. Vol. 17. P. 81—86.
- 372. *Farrant*, *M*. Variations on an inhibitory theme: Phasic and tonic activation of GABAA receptors / M. Farrant, Z. Nusser // Nature Reviews Neuroscience. 2005. Vol. 6. P. 215—229.
- 373. *Jiang*, *L*. Potentiation of tonic GABAergic inhibition by activation of postsynaptic kainate receptors / L. Jiang, D. Kang, J. Kang // Neuroscience. 2015. Vol. 298. P. 448—454.
- 374. *Gu*, *X*. An NMDA receptor-dependent mechanism underlies inhibitory synapse development / X. Gu, L. Zhou, W. Lu // Cell Reports. 2016. Vol. 14. P. 471—478.
- 375. Reduced tonic inhibition after stroke promotes motor performance and epileptic seizures / N. Jaenisch [et al.] // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. P. 26173.
- 376. The major central endocannabinoid directly acts at GABAA receptors / E. Sigel [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2011. Vol. 108. P. 18150—18155.
- 377. *Dominguez*, *S.* Muscarinic long-term enhancement of tonic and phasic GABAA inhibition in rat CA1 pyramidal neurons / S. Dominguez, D. Fernandez de Sevilla, W. Buno // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2016. Vol. 10. P. 244.
- 378. *Gasulla*, *J.* Enhancement of tonic and phasic GABAergic currents following nitric oxide synthase inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons / J. Gasulla, D. Calvo // Neuroscience Letters. 2015. Vol. 590. P. 29—34.
- 379. Plasticity of GABAB receptor-mediated heterosynaptic interactions at mossy fibers after status epilepticus / K. Chandler [et al.] // Journal of Neuroscience. 2003. Vol. 23. P. 11382—11391.
- 380. *Lecca*, *S.* Footshock-induced plasticity of GABAB signalling in the lateral habenula requires dopamine and glucocorticoid receptors / S. Lecca, M. Trusel, M. Mameli // Synapse. 2017. Vol. 71. e21948.
- 381. G protein-activated inwardly rectifying potassium channels mediate depotentiation of long-term potentiation / H. Chung [et al.] // PNAS. 2009. Vol. 106. P. 635—640.

- 382. Role of Girk Channels in Long-Term Potentiation of Synaptic Inhibition in an In Vivo Mouse Model of Early Amyloid-beta Pathology / I. Sanchez-Rodriguez [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Vol. 20. P. 1168.
- 383. *Abbott, L.* Synaptic plasticity: Taming the beast / L. Abbott, S. Nelson // Nature Neuroscience. 2000. Vol. 3. P. 1178—1183.
- 384. *Markram*, *H*. A history of spike-timing-dependent plasticity / H. Markram, W. Gerstner, P. Sjostrom // Frontiers in Synaptic Neuroscience. 2011. Vol. 3. P. 1—24.
- 385. *Hennequin*, *G*. Inhibitory Plasticity: Balance, Control, and Codependence / G. Hennequin, E. Agnes, T. Vogels // Annual Review of Neuroscience. 2017. Vol. 25. P. 557—579.
- 386. *Fiumelli*, *H*. Modulation of GABAergic transmission by activity via postsynaptic Ca2+-dependent regulation of KCC2 function / H. Fiumelli, L. Cancedda, M. Poo // Neuron. 2005. Vol. 48. P. 773—786.
- 387. *Gubellini*, *P.* Activity- and age-dependent GABAergic synaptic plasticity in the developing rat hippocampus / P. Gubellini, Y. Ben-Ari, J. Gaiarsa // European Journal of Neuroscience. 2001. Vol. 14. P. 1937—1946.
- 388. Common molecular pathways mediate long-term potentiation of synaptic excitation and slow synaptic inhibition / C. Huang [et al.] // Cell. 2005. Vol. 123. P. 105—118.
- 389. *Haas*, *J.* Spike-timing-dependent plasticity of inhibitory synapses in the entorhinal cortex / J. Haas, T. Nowotny, H. Abarbanel // Journal of Neurophysiology. 2006. Vol. 96. P. 3305—3313.
- 390. *D'amour*, *J.* Inhibitory and excitatory spike-timing-dependent plasticity in the auditory cortex / J. D'amour, R. Froemke // Neuron. 2015. Vol. 86. P. 514—528.
- 391. Parvalbumin-Interneuron Output Synapses Show Spike-Timing-Dependent Plasticity that Contributes to Auditory Map Remodeling / E. Vickers [et al.] // Neuron. 2018. Vol. 99. 720—735.e6.
- 392. *Turrigiano*, *G*. Homeostatic synaptic plasticity: Local and global mechanisms for stabilizing neuronal function / G. Turrigiano // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2012. Vol. 4. a005736.

- 393. Parallel regulation of feedforward inhibition and excitation during whisker map plasticity / D. House [et al.] // Neuron. 2011. Vol. 72. P. 819—831.
- 394. *Wang*, *L*. Inhibitory plasticity dictates the sign of plasticity at excitatory synapses / L. Wang, A. Maffei // Journal of Neuroscience. 2014. Vol. 34. P. 1083—1093.
- 395. Enhanced intrinsic excitability in basket cells maintains excitatory-inhibitory balance in hippocampal circuits / E. Campanac [et al.] // Neuron. 2013. Vol. 77. P. 712—722.
- 396. Supralinear increase of recurrent inhibition during sparse activity in the somatosensory cortex / C. Kapfer [et al.] // Nature Neuroscience. 2007. Vol. 10. P. 743—753.
- 397. *Atallah*, *B*. Instantaneous modulation of gamma oscillation frequency by balancing excitation with inhibition / B. Atallah, M. Scanziani // Neuron. 2009. Vol. 62. P. 566—577.
- 398. *Froemke*, *R*. A synaptic memory trace for cortical receptive field plasticity / R. Froemke, M. Merzenich, C. Schreiner // Nature. 2007. Vol. 450. P. 425—429.
- 399. *Gambino*, *F.* Spike-timing-dependent potentiation of sensory surround in the somatosensory cortex is facilitated by deprivation-mediated disinhibition / F. Gambino, A. Holtmaat // Neuron. 2012. Vol. 75. P. 490—502.
- 400. *Gandolfi*, *D*. Long-Term Spatiotemporal Reconfiguration of Neuronal Activity Revealed by Voltage-Sensitive Dye Imaging in the Cerebellar Granular Layer / D. Gandolfi, J. Mapelli, E. D'Angelo // Neural Plasticity. 2015. Vol. 2015. P. 284986.
- 401. The effect of desflurane on neuronal communication at a central synapse / J. Mapelli [et al.] // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. e0123534.
- 402. *Silver*, *R*. Neuronal Arithmetic / R. Silver // Nature Reviews Neuroscience. 2010. Vol. 11. P. 474—489.
- 403. *Buszaki*, *G*. Neural syntax: Cell assemblies, synapsembles, and reader / G. Buszaki // Neuron. 2010. Vol. 68. P. 362—385.
- 404. A neural circuit for spatial summation in visual cortex / H. Adesnik [et al.] // Nature. 2012. Vol. 490. P. 226—231.

- 405. *Tsodyks*, *M*. Rapid state switching in balanced cortical network models / M. Tsodyks, T. Sejnowski // Network: Computation in Neural Systems. 1995. Vol. 6. P. 111—124.
- 406. Inhibitory plasticity balances excitation and inhibition in sensory pathways and memory networks / T. Vogels [et al.] // Science. 2011. Vol. 334. P. 1569—1573.
- 407. *Litwin-Kumar*, *A.* Slow dynamics and high variability in balanced cortical networks with clustered connections / A. Litwin-Kumar, B. Doiron // Nature Neuroscience. 2012. Vol. 15. P. 1498—1505.
- 408. *Vogels*, *T*. Gating multiple signals through detailed balance of excitation and inhibition in spiking networks / T. Vogels, L. Abbott // Nature Neuroscience. 2009. Vol. 12. P. 483—491.
- 409. *Wilmes*, *K*. Inhibitory microcircuits for top-down plasticity of sensory representations / K. Wilmes, C. Clopath // Nature Communications. 2019. Vol. 10. P. 5055.
- 410. *Soloduchin*, *S.* Rhythmogenesis evolves as a consequence of long-term plasticity of inhibitory synapses / S. Soloduchin, M. Shamir // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. P. 13050.
- 411. *Weber*, *S.* Learning place cells, grid cells and invariances with excitatory and inhibitory plasticity / S. Weber, H. Sprekeler // eLife. 2018. Vol. 7. e34560.
- 412. *Hopfield*, *J*. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities / J. Hopfield // PNAS. 1982. Vol. 79. P. 2554—2558.
- 413. *Maass*, *W.* Real-time computing without stable states: A new framework for neural computation based on perturbations / W. Maass, T. Natschläger, H. Markram // Neural Computation. 2002. Vol. 14. P. 2531—2560.
- 414. *Gilra*, *A*. Predicting non-linear dynamics by stable local learning in a recurrent spiking neural network / A. Gilra, W. Gerstner // eLife. 2017. Vol. 6. e28295.
- 415. Distributed Cerebellar Motor Learning: A Spike-Timing-Dependent Plasticity Model / N. Luque [et al.] // Frontiers in Computational Neuroscience. 2016. Vol. 10. P. 17.

- 416. *Widloski*, *J*. A model of grid cell development through spatial exploration and spike time-dependent plasticity / J. Widloski, I. Fiete // Neuron. 2014. Vol. 83. P. 481—495.
- 417. *Marous*, *J*. Artificial Intelligence Needs a Strong Data Foundation / J. Marous // The Financial Brand. 2017.
- 418. *Mead*, *C*. Neuromorphic Electronic Systems / C. Mead // Proceedings of the IEEE. 1990. Vol. 78. P. 1629.
- 419. Neuromorphic Accelerators: A Comparison Between Neuroscience and Machine-Learning Approaches / Z. Du [et al.] // Proceedings of 48th International Symposium on Microarchitecture (MICRO). Waikiki, HI: IEEE, 2015. P. 494—507.
- 420. A Survey of Neuromorphic Computing and Neural Networks in Hardware / C. D. Schuman [et al.]. e-print arXiv:1705.06963.
- 421. Dot-Product Engine for Neuromorphic Computing: Programming 1T1M Crossbar to Accelerate Matrix-Vector Multiplication / M. Hu [et al.] // Proceedings of the 53rd Annual Design Automation Conference (DAC). Austin, TX : ACM, 2016. P. 1—6.
- 422. Nanoscale memristor device as synapse in neuromorphic systems / S. H. Jo [et al.] // Nano Letters. 2010. Vol. 10, no. 4. P. 1297—1301.
- 423. Using Fast Weights to Attend to the Recent Past / J. Ba [et al.] // Advances in Neural Information Processing Systems. 2016. Vol. 29. P. 4331—4339.
- 424. *Yu*, *S.* Neuro-Inspired Computing with Emerging Nonvolatile Memory / S. Yu // Proceedings of the IEEE. 2018. Vol. 88. P. 260.
- 425. *Kuzum*, *D*. Synaptic Electronics: Materials, Devices and Applications / D. Kuzum, S. Yu, H.-S. P. Wong // Nanotechnology. 2013. Vol. 24. P. 382001.
- 426. Neuromorphic Computing Using Non-Volatile Memory / G. W. Burr [et al.] // Advances in Physics X. 2017. Vol. 2. P. 89.
- 427. *Chua*, *L*. Memristor—The Missing Circuit Element / L. Chua // IEEE Transactions on Circuits and Systems. 1971. Vol. 18. P. 507.

- 428. *Biolek*, *D*. SPICE Modeling of Memristive, Memcapacitative and Meminductive Systems / D. Biolek, Z. Biolek, V. Biolkova // Circuit Theory and Design. Antalya, Turkey: IEEE, 2009. P. 249—252.
- 429. STDP and STDP Variations with Memristors for Spiking Neuromorphic Learning Systems / T. Serrano-Gotarredona [et al.] // Frontiers in Neuroscience. 2013. Vol. 7. P. 2.
- 430. Threshold and Memory Switching in Oxides of Molybdenum, Niobium, Tungsten, and Titanium / V. P. Malinenko [et al.] // Journal of Selected Topics in Nano Electronics and Computing. 2014. Vol. 2. P. 45.
- 431. Interpretation of Nanoscale Conducting Paths and Their Control in Nickel Oxide (NiO) Thin Films / I. K. Yoo [et al.] // Applied Physics Letters. 2008. Vol. 92. P. 202112.
- 432. *Wu*, *X*. A CMOS Spiking Neuron for Dense Memristor-Synapse Connectivity for Brain-Inspired Computing / X. Wu, V. Saxena, K. Zhu // Proceedings of the International Joint Conference on Neural Network (IJCNN). Killarney, 2015.
- 433. *Sung*, *C*. Perspective: A review on memristive hardware for neuromorphic computation / C. Sung, H. Hwang, I. K. Yoo // Journal of Applied Physics. 2018. Vol. 124, no. 15.
- 434. *Ebong*, *I. E.* CMOS and Memristor-Based Neural Network Design for Position Detection / I. E. Ebong, P. Mazumder // Proceedings of the IEEE. 2012. Vol. 100. P. 2050.
- 435. *Zheng*, *N*. Online Supervised Learning for Hardware-Based Multilayer Spiking Neural Networks through the Modulation of Weight-Dependent Spike-Timing-Dependent Plasticity / N. Zheng, P. Mazumder // IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems. 2017. Vol. 29. P. 4287.
- 436. *Zheng*, *N*. Learning in Memristor Crossbar-Based Spiking Neural Networks through Modulation of Weight-Dependent Spike-Timing-Dependent Plasticity / N. Zheng, P. Mazumder // IEEE Transactions on Nanotechnology. 2018. Vol. 17. P. 520.
- 437. SiGe Epitaxial Memory for Neuromorphic Computing with Reproducible High Performance Based on Engineered Dislocations / S. Choi [et al.] // Nature Materials. 2018. Vol. 17. P. 335.

- 438. Interpretation of Set and Reset Switching in Nickel Oxide Thin Films / I. Yoo [et al.] // Applied Physics Letters. 2014. Vol. 104. P. 222902.
- 439. Synaptic Plasticity and Memory Functions Achieved in a WO_{3-x}-Based Nanoionics Device by Using the Principle of Atomic Switch Operation / R. Yang [et al.] // Nanotechnology. 2013. Vol. 24. P. 384003.
- 440. Neuromorphic Computing with Multi-Memristive Synapses / I. Boybat [et al.] // Nature Communications. 2018. Vol. 9. P. 2514.
- 441. *Irmanova*, *A.* Neuron Inspired Data Encoding Memristive Multi-Level Memory Cell / A. Irmanova, A. P. James // Analog Integrated Circuits and Signal Processing. 2018. Vol. 95. P. 429.
- 442. Analog Memristive Synapse in Spiking Networks Implementing Unsupervised Learning / E. Covi [et al.] // Frontiers in Neuroscience. 2016. Vol. 10. P. 482.
- 443. *Hasan*, *R*. On-Chip Training of Memristor Based Deep Neural Networks / R. Hasan, T. M. Taha, C. Yakopcic // International Joint Conference on Neural Network (IJCNN). Anchorage, AK, 2017.
- 444. Ziksa: On-Chip Learning Accelerator with Memristor Crossbars for Multilevel Neural Networks / A. Zyarah [et al.] // IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS). Baltimore, MD, 2017.
- 445. Memristive Neural Network for On-line Learning and Tracking with Braininspired Spike Timing Dependent Plasticity / G. Pedretti [et al.] // Scientific Reports. 2017. Vol. 7. P. 5288.
- 446. Role of synaptic variability in spike-based neuromorphic circuits with unsupervised learning / D. R. B. Ly [et al.] // IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS). Florence, Italy, 2018.
- 447. *Nishitani*, *Y.* Supervised learning using spike-timing-dependent plasticity of memristive synapses / Y. Nishitani, Y. Kaneko, M. Ueda // IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst. 2015. Vol. 26. P. 2999.
- 448. The missing memristor found / D. B. Strukov [et al.] // nature. 2008. Vol. 453, no. 7191. P. 80—83.
- 449. Two-terminal carbon nanotube programmable devices for adaptive architectures / G. Agnus [et al.] // Adv. Mater. 2010. Vol. 6. P. 702—706.

- 450. A functional hybrid memristor crossbar-array/CMOS system for data storage and neuromorphic applications / K. Kim [et al.] // Nano Lett. 2012. Vol. 12. P. 389—395.
- 451. *Marder*, *E.* Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function / E. Marder, J. Goaillard // Nat. Rev. Neurosci. 2006. Vol. 7. P. 563—574.
- 452. *Arthur*, *J*. Learning in silicon: Timing is everything / J. Arthur, K. Boahen // Adv. Neural Inf. Process. Syst. 2005. Vol. 18. P. 75—90.
- 453. *Indiveri*, *G*. A VLSI array of low-power spiking neurons and bistable synapses with spike-timing dependent plasticity / G. Indiveri, E. Chicca, R. Douglas // IEEE Trans. Neural Netw. 2006. Vol. 17. P. 211—221.
- 454. *Querlioz*, *D*. Simulation of a memristor-based spiking neural network immune to device variations / D. Querlioz, O. Bichler, C. Gamrat // Proceedings of the 2011 International Joint Conference On Neural Networks. San Jose, CA, USA, 2011. P. 1775—1781.
- 455. Stochastic memristive interface for neural signal processing / S. Gerasimova [et al.] // Sensors. 2021. Vol. 21. P. 5587.
- 456. Necessary conditions for STDP-based pattern recognition learning in a memristive spiking neural network / V. A. Demin [et al.] // Neural Networks. 2021. Vol. 134. P. 64—75.
- 457. Inverted spike-rate-dependent plasticity due to charge traps in a metal-oxide memristive device / M. Mishchenko [et al.] // Journal of Physics D: Applied Physics. 2022. Vol. 55, no. 39. P. 394002.
- 458. Mathematical and Experimental Model of Neuronal Oscillator Based on Memristor-Based Nonlinearity / I. Kipelkin [et al.] // Mathematics. 2023. Vol. 11, no. 5. P. 1268.
- 459. *Yang*, *J*. Memristive devices for computing / J. Yang, D. Strukov, D. Stewart // Nature Nanotechnology. 2013. Vol. 8. P. 13—24.
- 460. *Pershin*, *Y.* Memory effects in complex materials and nanoscale systems / Y. Pershin, M. Di Ventra // Advances In Physics. 2011. Vol. 60. P. 145—227.
- 461. Neuromorphic silicon neuron circuits / G. Indiveri [et al.] // Frontiers In Neuroscience. 2011. Vol. 5. P. 73.

- 462. From synapses to circuitry: Using memristive memory to explore the electronic brain / G. Snider [et al.] // Computer. 2011. Vol. 44. P. 21—28.
- 463. Classifying Beers with Memristor Neural Network Algorithm in a Portable Electronic Nose System / I. Zafar [et al.] // Front. Phys. 2022. Vol. 10. P. 403.
- 464. An artificial olfactory inference system based on memristive devices / T. Wang [et al.] // InfoMat. 2021. Vol. 3. P. 804—813.
- 465. Neurohybrid memristive CMOS-integrated systems for biosensors and neuroprosthetics / A. Mikhaylov [et al.] // Frontiers In Neuroscience. 2020. Vol. 14. P. 358.
- 466. *Bessa*, *W.* Intelligent Control of Seizure-Like Activity in a Memristive Neuromorphic Circuit Based on the Hodgkin–Huxley Model / W. Bessa, G. Lima // Journal Of Low Power Electronics And Applications. 2022. Vol. 12. P. 54.
- 467. Epilepsy detection with artificial neural network based on as-fabricated neuromorphic chip platform / Y. Liu [et al.] // AIP Advances. 2022. Vol. 12.
- 468. Neural signal analysis with memristor arrays towards high-efficiency brain—machine interfaces / Z. Liu [et al.] // Nature Communications. 2020. Vol. 11. P. 4234.
- 469. The Brainweb: Phase Synchronization and Large-Scale Integration / F. Varela [et al.] // Nature Reviews Neuroscience. 2001. Vol. 2. P. 229—239.
- 470. *Uhlhaas*, *P.* Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology / P. Uhlhaas, W. Singer // Neuron. 2006. Vol. 52. P. 155—168.
- 471. Hidden neuronal correlations in cultured networks / R. Segev [et al.] // Physical Review Letters. 2004. Vol. 92, no. 11. P. 118102.
- 472. Self-regulated complexity in cultured neuronal networks / E. Hulata [et al.] // Physical review letters. 2004. Vol. 92, no. 19. P. 198105.
- 473. *Dingledine*, *R*. When and How Do Seizures Kill Neurons, and Is Cell Death Relevant to Epileptogenesis? / R. Dingledine, N. Varvel, F. Dudek // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2014. Vol. 813. P. 109—122.
- 474. Glia and epilepsy: excitability and inflammation / O. Devinsky [et al.] // Trends in Neurosciences. 2013. Vol. 36. P. 174—184.

- 475. A potential role for glia-derived extracellular matrix remodeling in postinjury epilepsy / S. Kim [et al.] // Journal of Neuroscience Research. 2016. Vol. 94. P. 794—803.
- 476. Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy / D. Patel [et al.] // Nature Reviews Neuroscience. 2019. Vol. 20. P. 282—297.
- 477. Can Glial Cells Save Neurons in Epilepsy? / W. Shen [et al.] // Neural Regeneration Research. 2022. Vol. 18. P. 1417—1422.
- 478. An Astrocytic Basis of Epilepsy / G. Tian [et al.] // Nature Medicine. 2005. Vol. 11. P. 973—981.
- 479. *Seifert*, *G*. Neuron–Astrocyte Signaling and Epilepsy / G. Seifert, C. Steinhäuser // Experimental Neurology. 2013. Vol. 244. P. 4—10.
- 480. Overview Article: Astrocytes as Initiators of Epilepsy / L. Henning [et al.] // Neurochemical Research. 2023. Vol. 48. P. 1091—1099.
- 481. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina / M. Meister [et al.] // Science. 1991. Vol. 252, no. 5008. P. 939—943.
- 482. *Krahe*, *R*. Burst firing in sensory systems / R. Krahe, F. Gabbiani // Nature Reviews Neuroscience. 2004. Vol. 5, no. 1. P. 13—23.
- 483. *Salinas*, *E.* Correlated neuronal activity and the flow of neural information / E. Salinas, T. J. Sejnowski // Nature reviews neuroscience. 2001. Vol. 2, no. 8. P. 539—550.
- 484. Memory formation by neuronal synchronization / N. Axmacher [et al.] // Brain research reviews. 2006. Vol. 52, no. 1. P. 170—182.
- 485. Minimum neuron density for synchronized bursts in a rat cortical culture on multi-electrode arrays / D. Ito [et al.] // Neuroscience. 2010. Vol. 171, no. 1. P. 50—61.
- 486. *Ivenshitz*, *M*. Neuronal density determines network connectivity and spontaneous activity in cultured hippocampus / M. Ivenshitz, M. Segal // Journal of neurophysiology. 2010. Vol. 104, no. 2. P. 1052—1060.
- 487. Synaptic reorganization in scaled networks of controlled size / N. R. Wilson [et al.] // Journal of Neuroscience. 2007. Vol. 27, no. 50. P. 13581—13589.

- 488. The influence of neuronal density and maturation on network activity of hippocampal cell cultures: a methodological study / E. Biffi [et al.] // Plos one. 2013. Vol. 8, no. 12. e83899.
- 489. Long-term characterization of firing dynamics of spontaneous bursts in cultured neural networks / J. Van Pelt [et al.] // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2004. Vol. 51, no. 11. P. 2051—2062.
- 490. *Penn*, *Y.* Network synchronization in hippocampal neurons / Y. Penn, M. Segal, E. Moses // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. Vol. 113, no. 12. P. 3341—3346.
- 491. *Baruchi*, *I*. Towards neuro-memory-chip: imprinting multiple memories in cultured neural networks / I. Baruchi, E. Ben-Jacob // Physical Review E. 2007. Vol. 75, no. 5. P. 050901.
- 492. *Markram*, *H*. Redistribution of synaptic efficacy between neocortical pyramidal neurons / H. Markram, M. Tsodyks // Nature. 1996. Vol. 382, no. 6594. P. 807—810.
- 493. *Blitz*, *D. M.* Short-term synaptic plasticity: a comparison of two synapses / D. M. Blitz, K. A. Foster, W. G. Regehr // Nature Reviews Neuroscience. 2004. Vol. 5, no. 8. P. 630—640.
- 494. *Tsodyks*, *M. V.* The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability / M. V. Tsodyks, H. Markram // Proceedings of the national academy of sciences. 1997. Vol. 94, no. 2. P. 719—723.
- 495. *Thomson*, *A. M.* Temporal and spatial properties of local circuits in neocortex / A. M. Thomson, J. Deuchars // Trends in neurosciences. 1994. Vol. 17, no. 3. P. 119—126.
- 496. *Citri*, *A*. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms / A. Citri, R. C. Malenka // Neuropsychopharmacology. 2008. Vol. 33, no. 1. P. 18—41.
- 497. Short-term synaptic plasticity / R. S. Zucker, W. G. Regehr, [et al.] // Annual review of physiology. 2002. Vol. 64, no. 1. P. 355—405.
- 498. *Buzsáki*, *G*. Mechanisms of gamma oscillations / G. Buzsáki, X.-J. Wang // Annual review of neuroscience. 2012. Vol. 35. P. 203—225.

- 499. *Poskanzer*, *K. E.* Astrocytes regulate cortical state switching in vivo / K. E. Poskanzer, R. Yuste // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. Vol. 113, no. 19. E2675—E2684.
- 500. Attenuation of the extracellular matrix increases the number of synapses but suppresses synaptic plasticity through upregulation of SK channels / Y. Dembitskaya [et al.] // Cell Calcium. 2021. Vol. 96. P. 102406.
- 501. *Frischknecht*, *R*. The brain's extracellular matrix and its role in synaptic plasticity / R. Frischknecht, E. D. Gundelfinger // Synaptic Plasticity. Springer, 2012. P. 153—171.
- 502. Dynamics of the brain extracellular matrix governed by interactions with neural cells / I. Lazarevich [et al.] // arXiv preprint arXiv:1807.05740. 2018.
- 503. *Wittenberg*, *G. M.* Synaptic reentry reinforcement based network model for long-term memory consolidation / G. M. Wittenberg, M. R. Sullivan, J. Z. Tsien // Hippocampus. 2002. Vol. 12, no. 5. P. 637—647.
- 504. *Wang*, *X.-J.* Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of NMDA receptors to working memory / X.-J. Wang // The Journal of Neuroscience. 1999. Vol. 19, no. 21. P. 9587—9603.
- 505. *Wang*, *X.-J.* Neural dynamics and circuit mechanisms of decision-making / X.-J. Wang // Current opinion in neurobiology. 2012. Vol. 22, no. 6. P. 1039—1046.
- 506. *Mongillo*, G. Synaptic theory of working memory / G. Mongillo, O. Barak, M. Tsodyks // Science. 2008. Vol. 319, no. 5869. P. 1543—1546.
- 507. Temporally irregular mnemonic persistent activity in prefrontal neurons of monkeys during a delayed response task / A. Compte [et al.] // Journal of neurophysiology. 2003. Vol. 90, no. 5. P. 3441—3454.
- 508. *Dayan*, *P.* Theoretical neuroscience. Vol. 10 / P. Dayan, L. F. Abbott. Cambridge, MA: MIT Press, 2001.
- 509. *Rusakov*, *D. A.* Extrasynaptic glutamate diffusion in the hippocampus: ultrastructural constraints, uptake, and receptor activation / D. A. Rusakov, D. M. Kullmann // The Journal of neuroscience. 1998. Vol. 18, no. 9. P. 3158—3170.

- 510. *Pereira Jr*, *A*. On the role of synchrony for neuron–astrocyte interactions and perceptual conscious processing / A. Pereira Jr, F. A. Furlan // Journal of Biological Physics. 2009. Vol. 35, no. 4. P. 465—480.
- 511. *Fiacco*, *T. A.* Intracellular astrocyte calcium waves in situ increase the frequency of spontaneous AMPA receptor currents in CA1 pyramidal neurons / T. A. Fiacco, K. D. McCarthy // Journal of Neuroscience. 2004. Vol. 24, no. 3. P. 722—732.
- 512. Astrocyte as spatiotemporal integrating detector of neuronal activity / S. Y. Gordleeva [et al.] // Frontiers in physiology. 2019. Vol. 10. P. 294.
- 513. Adult neural progenitor cells reactivate superbursting in mature neural networks / C. L. Stephens [et al.] // Experimental neurology. 2012. Vol. 234, no. 1. P. 20—30.
- 514. Emergence of bursting activity in connected neuronal sub-populations / M. Bisio [et al.] // PloS one. 2014. Vol. 9, no. 9. e107400.
- 515. *Johnson*, *E. L.* Clinical neurophysiology of altered states of consciousness: encephalopathy and coma / E. L. Johnson, P. W. Kaplan // Handbook of clinical neurology. 2019. Vol. 161. P. 73—88.
- 516. *Sokolov*, *I.* Patterns of spiking activity of neuronal networks in vitro as memory traces / I. Sokolov, A. Azieva, M. Burtsev // Biologically Inspired Cognitive Architectures (BICA) for Young Scientists: Proceedings of the First International Early Research Career Enhancement School (FIERCES 2016). Springer. 2016. P. 241—247.
- 517. *Izhikevich*, *E. M.* Dynamical systems in neuroscience / E. M. Izhikevich. MIT press, 2007.
- 518. *Duarte*, *M*. detecta: A Python module to detect events in data / M. Duarte. 2020. https://github.com/demotu/detecta.
- 519. Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition / W. Gerstner [et al.]. Cambridge University Press, 2014.
- 520. The matrix metalloproteinase inhibitor IPR-179 has antiseizure and antiepileptogenic effects / D. W. Broekaart [et al.] // The Journal of clinical investigation. 2021. Vol. 131, no. 1.

- 521. *Bonneh-Barkay*, *D*. Brain extracellular matrix in neurodegeneration / D. Bonneh-Barkay, C. A. Wiley // Brain pathology. 2009. Vol. 19, no. 4. P. 573—585.
- 522. Microvascular damage, neuroinflammation and extracellular matrix remodeling in Col18a1 knockout mice as a model for early cerebral small vessel disease / M. Khoshneviszadeh [et al.]. 2023.
- 523. Interplay between perivascular and perineuronal extracellular matrix remodelling in neurological and psychiatric diseases / P. Ulbrich [et al.] // European Journal of Neuroscience. 2021. Vol. 53, no. 12. P. 3811—3830.
- 524. Principles of computational modelling in neuroscience / D. Sterratt [et al.]. Cambridge university press, 2023.
- 525. *Dityatev*, *A*. The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis / A. Dityatev, M. Schachner, P. Sonderegger // Nature Reviews Neuroscience. 2010. Vol. 11, no. 11. P. 735—746.
- 526. *Halassa*, *M. M.* Tripartite synapses: roles for astrocytic purines in the control of synaptic physiology and behavior / M. M. Halassa, T. Fellin, P. G. Haydon // Neuropharmacology. 2009. Vol. 57, no. 4. P. 343—346.
- 527. Adenosine released by astrocytes contributes to hypoxia-induced modulation of synaptic transmission / E. D. Martín [et al.] // Glia. 2007. Vol. 55, no. 1. P. 36—45.
- 528. *Sara*, *U*. Image quality assessment through FSIM, SSIM, MSE and PSNR—a comparative study / U. Sara, M. Akter, M. S. Uddin // Journal of Computer and Communications. 2019. Vol. 7, no. 3. P. 8—18.
- 529. *Wang*, *Z*. A universal image quality index / Z. Wang, A. C. Bovik // IEEE signal processing letters. 2002. Vol. 9, no. 3. P. 81—84.
- 530. *Haydon*, *P. G.* GLIA: listening and talking to the synapse / P. G. Haydon // Nature Reviews Neuroscience. 2001. Vol. 2, no. 3. P. 185—193.
- 531. *Wang*, *Y*. Instructive roles of astrocytes in hippocampal synaptic plasticity: neuronal activity-dependent regulatory mechanisms / Y. Wang, A. K. Fu, N. Y. Ip // The FEBS Journal. 2022. Vol. 289, no. 8. P. 2202—2218.

- 532. *Manninen*, *T.* Astrocytic modulation of cortical synaptic plasticity: Integrating biological knowledge and computational modeling / T. Manninen, A. Saudargienė, M.-L. Linne // Glia: XV European Meeting on Glial Cells in Health and Disease Online-GLIA: abstract book: July 5-9, 2021. New York: Wiley-Liss, 2021, vol. 69, suppl. 1. 2021.
- 533. *Noriega-Prieto*, *J. A.* Sensing and regulating synaptic activity by astrocytes at tripartite synapse / J. A. Noriega-Prieto, A. Araque // Neurochemical research. 2021. Vol. 46, no. 10. P. 2580—2585.
- 534. *Santello*, *M*. Gliotransmission and the tripartite synapse / M. Santello, C. Calì, P. Bezzi // Synaptic Plasticity: Dynamics, Development and Disease. 2012. P. 307—331.
- 535. *Santello*, *M*. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment / M. Santello, N. Toni, A. Volterra // Nat. Neurosci. 2019. Vol. 22. P. 154—166.
- 536. Astrocytes contribute to remote memory formation by modulating hippocampal-cortical communication during learning / A. Kol [et al.] // Nat. Neurosci. 2020. Vol. 23. P. 1229—1239.
- 537. A roadmap to integrate astrocytes into Systems Neuroscience / K. Kastanenka [et al.] // Glia. 2020. Vol. 68. P. 5—26.
- 538. *Oliveira*, *J.* Astrocyte regulation of neural circuit activity and network states / J. Oliveira, A. Araque // Glia. 2022. Vol. 70. P. 1455—1466.
- 539. *Feinerman*, *O*. Identification and dynamics of spontaneous burst initiation zones in unidimensional neuronal cultures / O. Feinerman, M. Segal, E. Moses // Journal of neurophysiology. 2007. Vol. 97, no. 4. P. 2937—2948.
- 540. Spiking signatures of spontaneous activity bursts in hippocampal cultures / A. Pimashkin [et al.] // Frontiers in computational neuroscience. 2011. Vol. 5. P. 46.
- 541. Information coding through adaptive gating of synchronized thalamic bursting / C. J. Whitmire [et al.] // Cell reports. 2016. Vol. 14, no. 4. P. 795—807.
- 542. Thalamic bursting and the role of timing and synchrony in thalamocortical signaling in the awake mouse / P. Y. Borden [et al.] // Neuron. 2022. Vol. 110, no. 17. P. 2836—2853.

- 543. *Suzuki*, *S.* T-type calcium channels mediate the transition between tonic and phasic firing in thalamic neurons. / S. Suzuki, M. A. Rogawski // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1989. Vol. 86, no. 18. P. 7228—7232.
- 544. *Crick*, *F*. Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis / F. Crick // Proceedings Of The National Academy Of Sciences. 1984. Vol. 81. P. 4586—4590.
- 545. *Lesica*, *N*. Encoding of natural scene movies by tonic and burst spikes in the lateral geniculate nucleus / N. Lesica, G. Stanley // Journal Of Neuroscience. 2004. Vol. 24. P. 10731—10740.
- 546. *Sherman*, *S.* Dual response modes in lateral geniculate neurons: mechanisms and functions / S. Sherman // Visual Neuroscience. 1996. Vol. 13. P. 205—213.
- 547. Feedforward excitation and inhibition evoke dual modes of firing in the cat's visual thalamus during naturalistic viewing / X. Wang [et al.] // Neuron. 2007. Vol. 55, no. 3. P. 465—478.
- 548. *Mukherjee*, *P*. Dynamics of neurons in the cat lateral geniculate nucleus: in vivo electrophysiology and computational modeling / P. Mukherjee, E. Kaplan // Journal Of Neurophysiology. 1995. Vol. 74. P. 1222—1243.
- 549. Synaptic background activity controls spike transfer from thalamus to cortex / J. Wolfart [et al.] // Nature Neuroscience. 2005. Vol. 8. P. 1760—1767.
- 550. Adaptive filtering enhances information transmission in visual cortex / T. Sharpee [et al.] // Nature. 2006. Vol. 439. P. 936—942.
- 551. Astrocytic regulation of synchronous bursting in cortical cultures: From local to global / R. Kumar [et al.] // Cerebral Cortex Communications. 2020. Vol. 1, no. 1. tgaa053.
- 552. Astrocytes modulate thalamic sensory processing via mGlu2 receptor activation / C. Copeland [et al.] // Neuropharmacology. 2017. Vol. 121. P. 100—110.
- 553. Astrocytes control sensory acuity via tonic inhibition in the thalamus / H. Kwak [et al.] // Neuron. 2020. Vol. 108, no. 4. P. 691—706.
- 554. *Postnov*, *D*. Noise-induced coherent firing patterns in small neural ensembles with ionic coupling / D. Postnov, R. Zhirin, Y. Serdobintseva // Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics. 2008. Vol. 16. P. 83—100.

- 555. *Izhikevich*, *E*. Which model to use for cortical spiking neurons? / E. Izhikevich // IEEE Transactions On Neural Networks. 2004. Vol. 15. P. 1063—1070.
- 556. *Lecarme*, O. The Book of GIMP: A Complete Guide to Nearly Everything / O. Lecarme, K. Delvare. No Starch Press, 2013.
- 557. *Winer*, *J.* Populations of GABAergic neurons and axons in layer I of rat auditory cortex / J. Winer, D. Larue // Neuroscience. 1989. Vol. 33. P. 499—515.
- 558. *Ouellet*, *L*. Trajectory of the main GABAergic interneuron populations from early development to old age in the rat primary auditory cortex / L. Ouellet, E. Villers-Sidani // Frontiers In Neuroanatomy. 2014. Vol. 8. P. 40.
- 559. *Braitenberg*, *V.* Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity / V. Braitenberg, A. Schüz. Springer Science & Business Media, 2013.
- 560. *Binzegger*, *T.* A quantitative map of the circuit of cat primary visual cortex / T. Binzegger, R. Douglas, K. Martin // Journal Of Neuroscience. 2004. Vol. 24. P. 8441—8453.
- 561. Neuron densities vary across and within cortical areas in primates / C. Collins [et al.] // Proceedings Of The National Academy Of Sciences. 2010. Vol. 107. P. 15927—15932.
- 562. *Alreja*, *A*. Constrained brain volume in an efficient coding model explains the fraction of excitatory and inhibitory neurons in sensory cortices / A. Alreja, I. Nemenman, C. Rozell // PLOS Computational Biology. 2022. Vol. 18. e1009642.
- 563. Modeling neuron–glia interactions with the Brian 2 simulator / M. Stimberg [et al.] // Computational glioscience. 2019. P. 471—505.
- 564. *Lu*, *Y*. The level weighted structural similarity loss: A step away from MSE / Y. Lu // Proceedings Of The AAAI Conference On Artificial Intelligence. Vol. 33. 2019. P. 9989—9990.
- 565. Applicability of existing objective metrics of perceptual quality for adaptive video streaming / J. Søgaard [et al.] // Electronic Imaging, Image Quality And System Performance XIII. 2016.

- 566. *Deshpande*, *R*. Video quality assessment through PSNR estimation for different compression standards / R. Deshpande, L. Ragha, S. Sharma // Indonesian Journal Of Electrical Engineering And Computer Science. 2018. Vol. 11. P. 918—924.
- 567. *Hore*, *A*. Image quality metrics: PSNR vs. SSIM / A. Hore, D. Ziou // 2010 20th International Conference On Pattern Recognition. 2010. P. 2366—2369.
- 568. *Khalel*, *A*. sewar: A Python package for image quality assessment using different metrics / A. Khalel. 2020. https://github.com/andrewekhalel/sewar.
- 569. Reconstructing visual experiences from brain activity evoked by natural movies / S. Nishimoto [et al.] // Current biology. 2011. Vol. 21, no. 19. P. 1641—1646.
- 570. *Engel*, *S. A.* Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional MRI. / S. A. Engel, G. H. Glover, B. A. Wandell // Cerebral cortex (New York, NY: 1991). 1997. Vol. 7, no. 2. P. 181—192.
- 571. Identifying natural images from human brain activity / K. N. Kay [et al.] // Nature. 2008. Vol. 452, no. 7185. P. 352—355.
- 572. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex / J. V. Haxby [et al.] // Science. 2001. Vol. 293, no. 5539. P. 2425—2430.
- 573. *Markram*, *H*. A history of spike-timing-dependent plasticity / H. Markram, W. Gerstner, P. J. Sjöström // Frontiers In Synaptic Neuroscience. 2011. Vol. 3. P. 4.
- 574. *Song*, *S*. Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity / S. Song, K. D. Miller, L. F. Abbott // Nature Neuroscience. 2000. Vol. 3. P. 919—926.
- 575. Inhibitory plasticity balances excitation and inhibition in sensory pathways and memory networks / T. P. Vogels [et al.] // Science. 2011. Vol. 334, no. 6062. P. 1569—1573.
- 576. *Chua*, *L*. Memristor-the missing circuit element / L. Chua // IEEE Transactions On Circuit Theory. 1971. T. 18. C. 507—519.

- 577. *Indiveri*, *G*. Spike-based learning with a generalized integrate and fire silicon neuron / G. Indiveri, F. Stefanini, E. Chicca // Proceedings Of 2010 IEEE International Symposium On Circuits And Systems. 2010. P. 1951—1954.
- 578. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation / A. Suzuki [et al.] // Cell. 2011. Vol. 144, no. 5. P. 810—823.
- 579. *Izhikevich*, E. Bursting / E. Izhikevich // Scholarpedia. 2006. Vol. 1. P. 1300.
- 580. Bursts as a unit of neural information: selective communication via resonance / E. Izhikevich [et al.] // Trends In Neurosciences. 2003. Vol. 26. P. 161—167.
- 581. *Shi*, *X*. Firing Synchronization and Temporal Order in Noisy Neuronal Networks / X. Shi, Q. Wang, Q. Lu // Cognitive Neurodynamics. 2008. Vol. 2. P. 195—206.
- 582. *Gerstner*, *W.* Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity / W. Gerstner, W. Kistler. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2002.
- 583. *Sjöström*, *P*. A Cooperative Switch Determines the Sign of Synaptic Plasticity in Distal Dendrites of Neocortical Pyramidal Neurons / P. Sjöström, M. Häusser // Neuron. 2006. Vol. 51. P. 227—238.
- 584. *Van Vreeswijk*, *C.* Chaos in Neuronal Networks with Balanced Excitatory and Inhibitory Activity / C. Van Vreeswijk, H. Sompolinsky // Science. 1996. Vol. 274. P. 1724—1726.
- 585. *Buzsáki*, *G*. Feed-Forward Inhibition in the Hippocampal Formation / G. Buzsáki // Progress In Neurobiology. 1984. Vol. 22. P. 131—153.
- 586. *Abeles*, *M*. Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex / M. Abeles. Cambridge University Press, 1991.
- 587. *Pfister*, *J.* Triplets of Spikes in a Model of Spike Timing-Dependent Plasticity / J. Pfister, W. Gerstner // Journal Of Neuroscience. 2006. Vol. 26. P. 9673—9682.
- 588. Effects of Burst-Timing-Dependent Plasticity on Synchronous Behaviour in Neuronal Network / J. Silveira [et al.] // Neurocomputing. 2021. Vol. 436. P. 126—135.

- 589. *Dayan*, *P.* Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems / P. Dayan, L. Abbott. MIT press, 2005.
- 590. *Brunel*, *N*. Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons / N. Brunel // Journal of computational neuroscience. 2000. Vol. 8. P. 183—208.
- 591. Fast Homeostatic Plasticity of Inhibition via Activity-Dependent Vesicular Filling / K. Hartmann [et al.] // PLoS One. 2008. Vol. 3, no. 8. e2979.
- 592. *Maffei*, *A*. Network Homeostasis: A Matter of Coordination / A. Maffei, A. Fontanini // Current Opinion in Neurobiology. 2009. Vol. 19, no. 2. P. 168—173.
- 593. *Izhikevich*, *E*. Neural Excitability, Spiking and Bursting / E. Izhikevich // International Journal Of Bifurcation And Chaos. 2000. Vol. 10. P. 1171—1266.
- 594. *Bi*, *Q*. The Mechanism of Bursting Phenomena in Belousov-Zhabotinsky (BZ) Chemical Reaction with Multiple Time Scales / Q. Bi // Science China Technological Sciences. 2010. Vol. 53. P. 748—760.
- 595. *Yalin, M.* River Mechanics / M. Yalin. Cambridge University Press, 2015.
- 596. Bursting During Intermittency Route to Thermoacoustic Instability: Effects of Slow-Fast Dynamics / S. Tandon [et al.] // Chaos: An Interdisciplinary Journal Of Nonlinear Science. 2020. Vol. 30.
- 597. Collective Dynamics of a Coupled Hindmarsh-Rose Neurons with Locally Active Memristor / S. Kanagaraj [et al.] // Biosystems. 2023. Vol. 105010.
- 598. *Asir*, *M*. Complex Mixed-Mode Oscillations in Oscillators Sharing Nonlinearity / M. Asir, D. Premraj, K. Sathiyadevi // The European Physical Journal Plus. 2022. Vol. 137. P. 282.
- 599. *Wen*, *Z.* Bursting Oscillations and Bifurcation Mechanism in Memristor-Based Shimizu-Morioka System with Two Time Scales / Z. Wen, Z. Li, X. Li // Chaos, Solitons & Fractals. 2019. Vol. 128. P. 58—70.
- 600. *Hindmarsh*, *J.* A model of neuronal bursting using three coupled first-order differential equations / J. Hindmarsh, R. Rose // Proceedings Of The Royal Society Of London. Series B. Biological Sciences. 1984. Vol. 221. P. 87—102.

- 601. *Li*, *X*. Bursting dynamics remarkably improve the performance of neural networks on liquid computing / X. Li, Q. Chen, F. Xue // Cognitive Neurodynamics. 2016. Vol. 10. P. 415—421.
- 602. *Asghar*, *M*. A low-power spiking neural network chip based on a compact LIF neuron and binary exponential charge injector synapse circuits / M. Asghar, S. Arslan, H. Kim // Sensors. 2021. Vol. 21. P. 4462.
- 603. *Khosravi*, *A*. A new real-time analog circuit of Ca2+ Li-Rinzel astrocyte model based on analytical method / A. Khosravi, G. Karimi // Journal Of Theoretical Biology. 2022. Vol. 547. P. 111164.
- 604. Engineering calcium signaling of astrocytes for neural–molecular computing logic gates / M. Barros [et al.] // Scientific Reports. 2021. Vol. 11. P. 595.
- 605. A Power-Efficient Neuromorphic Digital Implementation of Neural-Glial Interactions / A. Bicaku [et al.] // Journal Of Low Power Electronics And Applications. 2023. Vol. 13. P. 10.
- 606. *Menini*, A. Olfaction: From Odorant Molecules to the Olfactory Cortex / A. Menini, L. Lagostena, A. Boccaccio // Physiology. 2004. Vol. 19. P. 101—104.
- 607. Evolving the Olfactory System with Machine Learning / P. Wang [et al.] // Neuron. 2021. Vol. 109. P. 3879—3892.
- 608. *Hildebrand*, *J.* Mechanisms of Olfactory Discrimination: Converging Evidence for Common Principles Across Phyla / J. Hildebrand, G. Shepherd // Annual Review Of Neuroscience. 1997. Vol. 20. P. 595—631.
- 609. *Shepherd*, *G*. Contribution Toward a Theory of Olfaction / G. Shepherd // RH Wright Lectures On Olfaction Simon Fraser University. 1990. P. 61—109.
- 610. *Ressler*, *K*. A Zonal Organization of Odorant Receptor Gene Expression in the Olfactory Epithelium / K. Ressler, S. Sullivan, L. Buck // Cell. 1993. Vol. 73. P. 597—609.
- 611. *Persaud*, *K*. Analysis of Discrimination Mechanisms in the Mammalian Olfactory System Using a Model Nose / K. Persaud, G. Dodd // Nature. 1982. Vol. 299. P. 352—355.
- 612. Combinatorial Receptor Codes for Odors / B. Malnic [et al.] // Cell. 1999. Vol. 96. P. 713—723.

- 613. *Rock*, *F.* Electronic Nose: Current Status and Future Trends / F. Rock, N. Barsan, U. Weimar // Chemical Reviews. 2008. Vol. 108. P. 705—725.
- 614. Detection of Alzheimer's and Parkinson's Disease from Exhaled Breath Using Nanomaterial-Based Sensors / U. Tisch [et al.] // Nanomedicine. 2013. Vol. 8, no. 8. P. 43—56.
- 615. *Hassan*, *M*. Probabilistic Rank Score Coding: A Robust Rank-Order Based Classifier for Electronic Nose Applications / M. Hassan, S. Belhaouari, A. Bermak // IEEE Sensors Journal. 2015. Vol. 15. P. 3934—3946.
- 616. *Karakaya*, *D*. Electronic Nose and Its Applications: A Survey / D. Karakaya, O. Ulucan, M. Turkan // International Journal Of Automation And Computing. 2020. Vol. 17. P. 179—209.
- 617. Electronic Noses as a Powerful Tool for Assessing Meat Quality: A Mini Review / W. Jia [et al.] // Food Analytical Methods. 2018. Vol. 11. P. 2916—2924.
- 618. A Novel Low-Cost Hand-Held Tea Flavor Estimation System / L. Dutta [et al.] // IEEE Transactions On Industrial Electronics. 2017. Vol. 65. P. 4983—4990.
- 619. Development of a Dual MOS Electronic Nose/Camera System for Improving Fruit Ripeness Classification / L. Chen [et al.] // Sensors. 2018. Vol. 18, no. 11. P. 3256.
- 620. *Wang*, *J*. Electrochemical Sensing of Explosives / J. Wang // Electroanalysis: An International Journal Devoted To Fundamental And Practical Aspects Of Electroanalysis. 2007. Vol. 19. P. 415—423.
- 621. Electronic Nose Calibration Process for Monitoring Atmospheric Hazards in Confined Space Applications / M. Bakar [et al.] // Journal Of Telecommunication, Electronic And Computer Engineering (JTEC). 2018. Vol. 10. P. 15—19.
- 622. *Brette*, *R*. Computing with neural synchrony / R. Brette // PLoS computational biology. 2012. Vol. 8, no. 6. e1002561.
- 623. Olfactory navigation and the receptor nonlinearity / J. Victor [et al.] // Journal Of Neuroscience. 2019. Vol. 39. P. 3713—3727.

- 624. *Kleene*, *S. J.* The electrochemical basis of odor transduction in vertebrate olfactory cilia / S. J. Kleene // Chemical Senses. 2008. Vol. 33. P. 839—859.
- 625. *Burkitt*, *A. N.* A review of the integrate-and-fire neuron model: I. Homogeneous synaptic input / A. N. Burkitt // Biological cybernetics. 2006. Vol. 95. P. 1—19.
- 626. *Snider*, *G*. Spike-timing-dependent learning in memristive nanodevices / G. Snider // 2008 IEEE international symposium on nanoscale architectures. IEEE. 2008. P. 85—92.
- 627. Immunity to device variations in a spiking neural network with memristive nanodevices / D. Querlioz [et al.] // IEEE Transactions on Nanotechnology. 2013. Vol. 12, no. 3. P. 288—295.
- 628. Analog memory and spike-timing-dependent plasticity characteristics of a nanoscale titanium oxide bilayer resistive switching device / K. Seo [et al.] // Nanotechnology. 2011. Vol. 22, no. 25. P. 254023.
- 629. Phase change memory as synapse for ultra-dense neuromorphic systems: Application to complex visual pattern extraction / M. Suri [et al.] // 2011 International Electron Devices Meeting. IEEE. 2011. P. 4—4.
- 630. On neuromorphic spiking architectures for asynchronous STDP memristive systems / J. A. Perez-Carrasco [et al.] // Proceedings of 2010 IEEE International Symposium on Circuits and Systems. IEEE. 2010. P. 1659—1662.
- 631. *Afifi*, *A*. Implementation of biologically plausible spiking neural network models on the memristor crossbar-based CMOS/nano circuits / A. Afifi, A. Ayatollahi, F. Raissi // 2009 European Conference on Circuit Theory and Design. IEEE. 2009. P. 563—566.
- 632. An electronic synapse device based on metal oxide resistive switching memory for neuromorphic computation / S. Yu [et al.] // IEEE Transactions on Electron Devices. 2011. Vol. 58, no. 8. P. 2729—2737.
- 633. A neuromorphic visual system using RRAM synaptic devices with sub-pJ energy and tolerance to variability: Experimental characterization and large-scale modeling / S. Yu [et al.] // 2012 International Electron Devices Meeting. IEEE. 2012. P. 10—4.
- 634. *Uchida*, *N*. Odor concentration invariance by chemical ratio coding / N. Uchida, Z. Mainen // Frontiers In Systems Neuroscience. 2008. Vol. 2. P. 1—6.

- 635. *Baddeley*, A. Working Memory / A. Baddeley // Current Biology. 2010. Vol. 20. R136—R140.
- 636. *Miller*, *G*. The Magical Number Seven, Plus or Minus Two: Some Limits on Our Capacity for Processing Information / G. Miller // Psychological Review. 1956. Vol. 63. P. 81.
- 637. *Cowan*, *N*. The Magical Number 4 in Short-Term Memory: A Reconsideration of Mental Storage Capacity / N. Cowan // Behavioral And Brain Sciences. 2001. Vol. 24. P. 87—114.
- 638. *Wager*, *T.* Neuroimaging Studies of Working Memory / T. Wager, E. Smith // Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience. 2003. Vol. 3. P. 255—274.
- 639. *Engle*, *R*. Working Memory Capacity as Executive Attention / R. Engle // Current Directions In Psychological Science. 2002. Vol. 11. P. 19—23.
- 640. Cerebral Aging: Integration of Brain and Behavioral Models of Cognitive Function / D. Park [et al.] // Dialogues In Clinical Neuroscience. 2001. Vol. 3. P. 151—165.
- 641. *Postle*, *B*. Working Memory as an Emergent Property of the Mind and Brain / B. Postle // Neuroscience. 2006. Vol. 139. P. 23—38.
- 642. *Wang*, *X*. Synaptic Reverberation Underlying Mnemonic Persistent Activity / X. Wang // Trends In Neurosciences. 2001. Vol. 24. P. 455—463.
- 643. Maintenance of Persistent Activity in a Frontal Thalamocortical Loop / Z. Guo [et al.] // Nature. 2017. Vol. 545. P. 181—186.
- 644. *Zylberberg*, *J.* Mechanisms of Persistent Activity in Cortical Circuits: Possible Neural Substrates for Working Memory / J. Zylberberg, B. Strowbridge // Annual Review Of Neuroscience. 2017. Vol. 40. P. 603—627.
- 645. Neuronal Correlates of Parametric Working Memory in the Prefrontal Cortex / R. Romo [et al.] // Nature. 1999. Vol. 399. P. 470—473.
- 646. *Barak*, *O*. Working Models of Working Memory / O. Barak, M. Tsodyks // Current Opinion In Neurobiology. 2014. Vol. 25. P. 20—24.
- 647. Sparse Recurrent Excitatory Connectivity in the Microcircuit of the Adult Mouse and Human Cortex / S. Seeman [et al.] // Elife. 2018. Vol. 7. e37349.

- 648. *Grill-Spector*, *K*. Repetition and the Brain: Neural Models of Stimulus-Specific Effects / K. Grill-Spector, R. Henson, A. Martin // Trends In Cognitive Sciences. 2006. Vol. 18. P. 14—23.
- 649. *Whitmire*, *C.* Rapid Sensory Adaptation Redux: A Circuit Perspective / C. Whitmire, G. Stanley // Neuron. 2016. Vol. 92. P. 298—315.
- 650. *Luck*, *S.* The Capacity of Visual Working Memory for Features and Conjunctions / S. Luck, E. Vogel // Nature. 1997. Vol. 390. P. 279—281.
- 651. *Hollingworth*, *A.* Accurate Visual Memory for Previously Attended Objects in Natural Scenes / A. Hollingworth, J. Henderson // Journal Of Experimental Psychology: Human Perception And Performance. 2002. Vol. 28. P. 113.
- 652. *LeCun*, *Y.* Deep learning / Y. LeCun, Y. Bengio, G. Hinton // Nature. 2015. Vol. 521. P. 436—444.
- 653. A survey on deep learning in medical image analysis / G. Litjens [et al.] // Med. Image Anal. 2017. Vol. 42. P. 60—88.
- 654. Lddnet: A deep learning framework for the diagnosis of infectious lung diseases / P. Podder [et al.] // Sensors. 2023. Vol. 23. P. 480.
- 655. End to end learning for self-driving cars / M. Bojarski [et al.] // ArXiv. 2016. eprint: 1604.07316.
- 656. *Kim*, *Y*. Convolutional neural networks for sentence classification / Y. Kim // ArXiv. 2014. eprint: 1408.5882.
- 657. *Gupta*, *V.* Image style transfer using convolutional neural networks based on transfer learning / V. Gupta, R. Sadana, S. Moudgil // Int. J. Comput. Syst. Eng. 2019. Vol. 5. P. 53—60.
- 658. *Goh*, *G*. Deep learning for computational chemistry / G. Goh, N. Hodas, A. Vishnu // J. Comput. Chem. 2017. Vol. 38. P. 1291—1307.
- 659. Deep learning earth observation classification using ImageNet pretrained networks / D. Marmanis [et al.] // IEEE Geosci. Remote Sens. Lett. 2015. Vol. 13. P. 105—109.
- 660. Adaptation supports short-term memory in a visual change detection task / B. Hu [et al.] // PLoS computational biology. 2021. Vol. 17, no. 9. e1009246.
- 661. Experience shapes activity dynamics and stimulus coding of VIP inhibitory cells / M. Garrett [et al.] // Elife. 2020. Vol. 9. e50340.

- 662. *Ho-Phuoc*, *T.* CIFAR10 to compare visual recognition performance between deep neural networks and humans / T. Ho-Phuoc // ArXiv. 2018. Vol. 2018. eprint: arXiv:1811.07270.
- 663. PyTorch: An Imperative Style, High-Performance Deep Learning Library / A. Paszke [et al.] // ArXiv. 2019. Vol. 2019. eprint: arXiv:1912.01703.
- 664. *Tsur*, *E*. Neuromorphic Engineering: The Scientist's, Algorithms Designer's and Computer Architect's Perspectives on Brain-Inspired Computing / E. Tsur. 1st. Boca Raton, USA: CRC Press, 2021. P. 330.
- 665. Principles of Computational Modelling in Neuroscience / D. Sterratt [et al.]. 1st. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2011. P. 390.
- 666. *Caporale*, *N.* Spike timing–dependent plasticity: A Hebbian learning rule / N. Caporale, Y. Dan // Annu. Rev. Neurosci. 2008. Vol. 31. P. 25—46.
- 667. Selective inhibition of excitatory synaptic transmission alters the emergent bursting dynamics of in vitro neural networks / J. S. Weir [et al.] // Frontiers in Neural Circuits. 2023. Vol. 17. P. 1020487.
- 668. *LeCun*, *Y.* MNIST Handwritten Digit Database / Y. LeCun, C. Cortes, C. Burges. 2010. Accessed: 2023-12-26. URL http://yann.lecun.com/exdb/mnist.

Публикации автора по теме диссертации

В изданиях из списка ВАК РФ, входящих в международные базы данных цитирования Web of Science и Scopus

- 669. Neuronal synchronization enhanced by neuron–astrocyte interaction / E. V. Pankratova [et al.] // Nonlinear Dynamics. 2019. Vol. 97. P. 647—662.
- 670. *Stasenko*, *S. V.* Model of Neuromorphic Odorant-Recognition Network / S. V. Stasenko, A. N. Mikhaylov, V. B. Kazantsev // Biomimetics. 2023. Vol. 8, no. 3. P. 277.

- 671. *Barabash*, *N*. Rhythmogenesis in the mean field model of the neuron–glial network / N. Barabash, T. Levanova, S. Stasenko // The European Physical Journal Special Topics. 2023. P. 1—6.
- 672. *Stasenko*, *S.* Mean-Field Model of Brain Rhythms Controlled by Glial Cells / S. Stasenko, T. Levanova // Studies in Computational Intelligence. 2023. Vol. 1120 SCI. P. 293—299.
- 673. *Лазаревич*, *И*. *А*. Синаптическая мультистабильность и сетевая синхронизация, индуцированные нейрон-глиальным взаимодействием в мозге / И. А. Лазаревич, С. В. Стасенко, В. Б. Казанцев // Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики. 2017. Т. 105, № 3. С. 198—201.
- 674. Activity-dependent switches between dynamic regimes of extracellular matrix expression / I. Lazarevich [et al.] // PLoS One. 2020. Vol. 15, no. 1. e0227917.
- 675. Bifurcation analysis of multistability and oscillation emergence in a model of brain extracellular matrix / M. A. Rozhnova [et al.] // Chaos, Solitons and Fractals. 2021. Vol. 151. P. 111253.
- 676. *Stasenko*, *S. V.* Quasi-synchronous neuronal activity of the network induced by astrocytes / S. V. Stasenko, I. A. Lazarevich, V. B. Kazantsev // Procedia Computer Science. 2020. Vol. 169. P. 704—709.
- 677. *Stasenko*, *S. V.* Loss of neuron network coherence induced by virus-infected astrocytes: A model study / S. V. Stasenko, A. E. Hramov, V. B. Kazantsev // Scientific Reports. 2023. Vol. 13, no. 1. P. 6401.
- 678. Using Machine Learning Algorithms to Determine the Post-COVID State of a Person by Their Rhythmogram / S. V. Stasenko [et al.] // Sensors. 2023. Vol. 23, no. 11. P. 5272.
- 679. *Stasenko*, *S. V.* Bursting Dynamics of Spiking Neural Network Induced by Active Extracellular Medium / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // Mathematics. 2023. Vol. 11, no. 9. P. 2109.
- 680. *Stasenko*, *S.* Spiking Neural Network with Tetrapartite Synapse / S. Stasenko, V. Kazantsev // Studies in Computational Intelligence. 2023. Vol. 1120 SCI. P. 83—92.

- 681. *Стасенко*, *С.* Пачечная динамика спайковой нейронной сети, вызванная активностью внеклеточного матрикса мозга / С. Стасенко // Известия саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. 2024. Т. 24, № 2. С. 138—149.
- 682. *Stasenko*, *S. V.* Dynamic image representation in a spiking neural network supplied by astrocytes / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // Mathematics. 2023. Vol. 11, no. 3. P. 561.
- 683. *Stasenko*, *S. V.* Information Encoding in Bursting Spiking Neural Network Modulated by Astrocytes / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // Entropy. 2023. Vol. 25, no. 5. P. 745.
- 684. *Stasenko*, *S.* Astrocytes Enhance Image Representation Encoded in Spiking Neural Network / S. Stasenko, V. Kazantsev // Studies in Computational Intelligence. 2022. Vol. 1064 SCI. P. 200—206.
- 685. Стасенко, С. Регуляция пачечной динамики в нейрон-глиальной сети с синаптической пластичностью / С. Стасенко // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2024. Т. 32, № 5. С. 619—640.
- 686. *Stasenko*, *S. V.* Control of Network Bursting in a Model Spiking Network Supplied with Memristor—Implemented Plasticity / S. V. Stasenko, A. N. Mikhaylov, V. B. Kazantsev // Mathematics. 2023. Vol. 11, no. 18. P. 3888.
- 687. Astrocyte control bursting mode of spiking neuron network with memristor-implemented plasticity / S. V. Stasenko [et al.] // Chaos, Solitons & Fractals. 2024. Vol. 181. P. 114648.
- 688. *Лебедев*, А. Исследование влияния синаптической пластичности на формирование признакового пространства спайковой нейронной сетью / А. Лебедев, В. Казанцев, С. Стасенко // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2024. Т. 32, № 2. С. 253—267.
- 689. *Zimin*, *I. A.* Artificial neural network model with astrocyte-driven short-term memory / I. A. Zimin, V. B. Kazantsev, S. V. Stasenko // Biomimetics. 2023. Vol. 8, no. 5. P. 422.

- 690. Зимин, И. Искусственная нейронная сеть с динамической моделью синапса / И. Зимин, В. Казанцев, С. Стасенко // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2024. Т. 32, № 4. С. 460—471.
- 691. *Rylov*, *A.* Classification of Neuron Type Based on Average Activity / A. Rylov, T. Levanova, S. Stasenko // Studies in Computational Intelligence. 2022. Vol. 1064 SCI. P. 207—213.

Зарегистрированные программы для ЭВМ

- 692. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.Программа моделирования крупномасштабных нейрон-глиальных сетей / С. В. Стасенко, И. А. Лазаревич; ННГУ. № 2017617186; заявл. 30.06.2017; опубл. 30.06.2017, 2017617186 (Рос. Федерация).
- 693. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.Программа построения диаграммы режимов колебаний для параметров модели генерации берстов / С. В. Стасенко; ННГУ. № 2022660314; заявл. 01.06.2022; опубл. 01.06.2022, 2022660314 (Рос. Федерация).
- 694. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ*.Программа симуляции модели спайковой нейронной сети в режиме генерации берстов / С. В. Стасенко; ННГУ. № 2022660312; заявл. 01.06.2022; опубл. 01.06.2022, 2022660312 (Рос. Федерация).
- 695. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.Программа симуляции модели астроцитарной регуляции вероятности высвобождения нейротрансмиттера / С. В. Стасенко; ННГУ. № 2022660313; заявл. 01.06.2022; опубл. 01.06.2022, 2022660313 (Рос. Федерация).
- 696. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.Программное средство классификации типов нейронов на возбуждающие и тормозные по экспериментальным данным / Т. А. Леванова, А. Д. Рылов, С. В. Стасенко; ННГУ. № 2021668038; заявл. 09.11.2021; опубл. 09.11.2021, 2021668038 (Рос. Федерация).
- 697. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.Программа симуляции сверточной нейронной сети с динамическим трехчастным синапсом / И. А. Зимин, С. В. Стасенко; ННГУ. № 2023667814; заявл. 18.08.2023; опубл. 18.08.2023, 2023667814 (Рос. Федерация).

- 698. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.Программа выделения признакового описания изображений с помощью спайковой нейронной сети / А. А. Лебедев, С. В. Стасенко; ННГУ. № 2023667765; заявл. 18.08.2023; опубл. 18.08.2023, 2023667765 (Рос. Федерация).
- 699. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ*.Программа кодирования изображения из базы данных MNIST спайковой нейронной сетью с синаптической пластичностью (STDP) / С. В. Стасенко ; С. В. Стасенко. № 2023681444 ; заявл. 13.10.2023 ; опубл. 13.10.2023, 2023681444 (Рос. Федерация).
- 700. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.Программа симуляции нейроморфной модели нейронной сети в процессе распознавания двух одорантов / С. В. Стасенко, И. А. Кастальский, В. Б. Казанцев ; МФТИ. № 2023683472 ; заявл. 08.11.2023 ; опубл. 08.11.2023, 2023683472 (Рос. Федерация).
- 701. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ*.Программа симуляции синаптической пластичности (STDP) / С. В. Стасенко ; С. В. Стасенко. № 2023682373 ; заявл. 25.10.2023 ; опубл. 25.10.2023, 2023682373 (Рос. Федерация).
- 702. Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.Программа симуляции нейроморфной архитектуры обработки данных, основанной на гибридной схеме с использованием классического подхода машинного обучения и спайковой нейронной сети / С. В. Стасенко ; С. В. Стасенко. № 2023682018 ; заявл. 20.10.2023 ; опубл. 20.10.2023, 2023682018 (Рос. Федерация).

В сборниках трудов конференций

- 703. *Barabash*, *N.* STSP model with neuron-glial interaction produced bursting activity / N. Barabash, T. Levanova, S. Stasenko // 2021 Third International Conference Neurotechnologies And Neurointerfaces (CNN). IEEE. 2021. P. 12—15.
- 704. *Stasenko*, *S.* 3D model of bursting activity generation / S. Stasenko, V. Kazantsev // 2022 Fourth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). IEEE. 2022. P. 176—179.

- 705. *Stasenko*, *S. V.* Mean-Field Model of Glia-Mediated Appearance of Brain Rhythms in Normal and Pathological Conditions / S. V. Stasenko, T. Levanova // 2023 Fifth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). IEEE. 2023. P. 90—95.
- 706. Астроцитарная регуляция постсинаптической клеточной активности в нейроглиальных сетях / А. И. Калякулина [и др.] // Труды XXII научной конференции по радиофизике, посвященной 100-летию Нижегородской радиолаборатории. — 2018. — С. 478—481.
- 707. *Барабаш*, *Н. В.* Пачечная активность в модели нейрон-глиального взаимодействия / Н. В. Барабаш, С. В. Стасенко, Т. А. Леванова // Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. 2021. С. 45—46.
- 708. *Барабаш*, *Н. В.* Ритмогенез в среднеполевой модели нейрон-глиального взаимодействия / Н. В. Барабаш, Т. А. Леванова, С. В. Стасенко // Нелинейные волны-2022. 2022. С. 37—38.
- 709. *Stasenko*, *S.* Mean-field model of tetrapartite synapse / S. Stasenko, V. Kazantsev // 2022 Fourth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). IEEE. 2022. P. 180—184.
- 710. Колебания концентрации внеклеточного матрикса мозга, вызванные взаимодействием с нейронами / С. В. Стасенко [и др.] // Тезисы докладов 74-й Всероссийской с международным участием школы-конференции молодых ученых, посвященной памяти проф. А. П. Веселова «Биосистемы: организация, поведение, управление». Нижний Новгород, 2021. — 2021. — С. 204—204.
- 711. Computational Model of Neural-Glial-ECM Interactions / S. Stasenko [et al.] // Opera Medica et Physiologica: Volga Neuroscience School 2016: Astroglial control of rhythm genesis in the brain. Vol. 2. 2016. P. 108—108.
- 712. Изучение бифуркационных механизмов изменения динамических режимов в двумерной математической модели внеклеточного матрикса мозга / М. А. Рожнова [и др.] // XXIII Нижегородская сессия молодых ученых (технические, естественные, математические науки). 2018. С. 206—207.
- 713. Различные сценарии перехода к бистабильному режиму поведения в двумерной математической модели внеклеточного матрикса мозга / М. А. Рожнова [и др.] // Труды XXII научной конференции по радио-

- физике, посвященной 100-летию Нижегородской радиолаборатории. 2018. C.~485—488.
- 714. Влияние типа бистабильной динамики внеклеточного матрикса мозга на формирование паттерна нейронной активности / М. А. Рожнова [и др.] // Нелинейные волны-2020. 2020. С. 204—204.
- 715. Registration of the post-COVID state using machine-learning approach / S. Stasenko [et al.] // 2022 Fourth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). IEEE. 2022. P. 172—175.
- 716. *Стасенко*, *С. В.* Генерация квазисинхронных пачечных разрядов в модели нейрон-глиальной сети / С. В. Стасенко, И. А. Лазаревич, В. Б. Казанцев // XXI Международная научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2019». 2019. С. 116—124.
- 717. *Stasenko*, *S. V.* Network regulation of neural activity by glial cells / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // Динамические системы. Теория и приложения. 2022. Р. 88—90.
- 718. *Стасенко*, *С. В.* Фильтрация сигнала астроцитами в импульсной (спайковой) нейронной сети / С. В. Стасенко, В. Б. Казанцев // Труды XXVI научной конференции по радиофизике, посвященной 120-летию МТ Греховой. 2022. С. 511—513.
- 719. *Стасенко*, *С. В.* Сетевая регуляция нейронной активности глиальными клетками / С. В. Стасенко // Тезисы докладов 75-й всероссийской с международным участием школе-конференции молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление». Нижний Новгород, 2022. 2022. С. 219—219.
- 720. *Stasenko*, *S.* Regulation of Neural Network Activity by Extracellular Matrix Molecules / S. Stasenko, V. Kazantsev // International Conference on Mathematical Modeling and Supercomputer Technologies. Springer. 2022. P. 167—175.
- 721. *Stasenko*, *S. V.* Astrocyte Controlled SNN Dynamic Induced by Sensor Input / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // International Conference on Mathematical Modeling and Supercomputer Technologies. Springer. 2023. P. 294—301.
- 722. Biomorphic artificial intelligence system for pattern recognition problems with adaptive error correction / S. Stasenko [et al.] // 2022 Fourth International

Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). — IEEE. 2022. — P. 185—189.

Учебно-методические пособия

- 723. *Стасенко*, *С. В.* Моделирование различных типов нейронов с использованием модели нейрона Ижикевича: учебно-методическое пособие / С. В. Стасенко // ННГУ им. Н. И. Лобачевского. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ. 2022. С. 21.
- 724. *Стасенко*, *С. В.* Исследование динамики модели Ходжкина-Хаксли под различными внешними стимулами: учебно-методическое пособие / С. В. Стасенко // ННГУ им. Н. И. Лобачевского. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ. 2022. С. 22.

Приложение А

Примеры кодирования изображений из базы данных MNIST в модели нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, в присутствии шумового сигнала

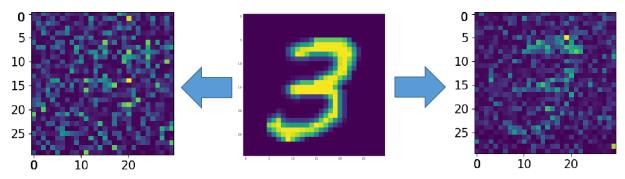


Рисунок А.1 — Среднее изображение — подаваемый паттерн (3 из рукописной базы данных MNIST) [668], слева, закодированный спайковой нейронной сетью без влияния глиотрансмиттера и амплитудой шума $A_{noise}=6$, а справа с модуляцией астроцитов и амплитудой шума $A_{noise}=6$.

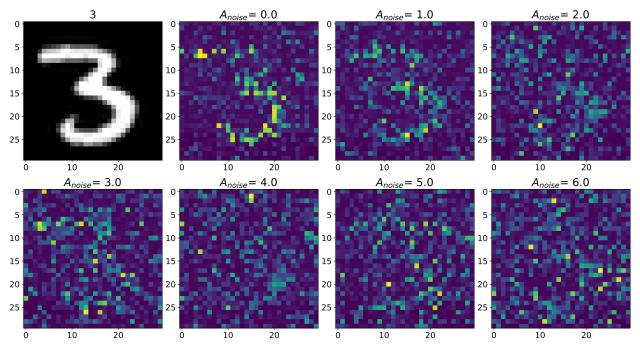


Рисунок А.2 — Изменения пространственной развертки спайковой нейронной сети во время представления подаваемого изображения из Рис. А.1 при изменении амплитуды A_{noise} шумового тока I_{noise} , от 0 до 6 без модуляции активности нейронов глиотрансмиттером.

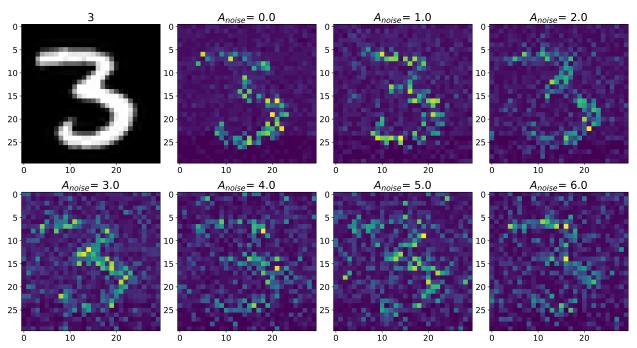


Рисунок А.3 — Изменения пространственной развертки спайковой нейронной сети во время представления подаваемого изображения из Рис. А.1 при изменении амплитуды A_{noise} шумового тока I_{noise} , от 0 до 6 с модуляцией активности нейронов глиотрансмиттером.

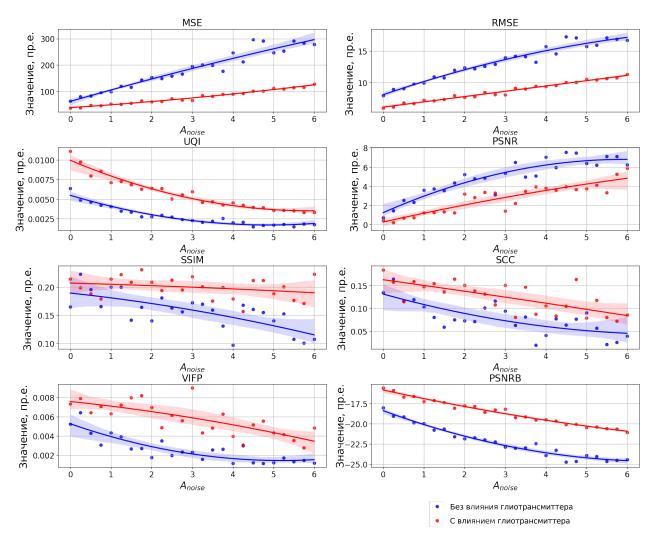


Рисунок A.4 — Случай использования метрик качества — MSE, RMSE, UQI, PSNR, SSIM, SCC, VIFP и PSNRB — для сравнения растровых диаграмм нейронной активности из Рис. A.2 и A.3 с изображением (средняя панель Рис. A.1), подаваемым в спайковую нейронную сеть с увеличением амплитуды A_{noise} подаваемого шумового сигнала от 0 до 6 без (синие точки и кривая) и с влиянием глиотрансмиттера (красные точки и кривая).

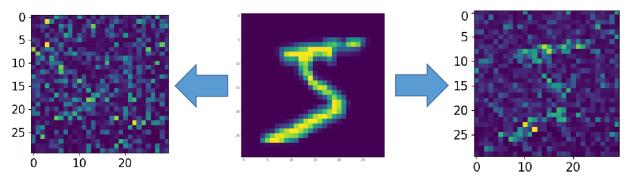


Рисунок А.5 — Среднее изображение — подаваемый паттерн (5 из рукописной базы данных MNIST) [668], слева, закодированный спайковой нейронной сетью без влияния глиотрансмиттера и амплитудой шума $A_{noise}=6$, а справа с влиянием глиотрансмиттера и амплитудой шума $A_{noise}=6$.

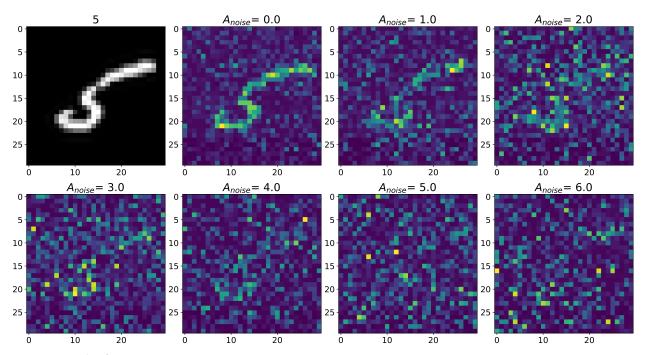


Рисунок А.6 — Изменения пространственной развертки спайковой нейронной сети во время представления подаваемого изображения из Рис. А.5 при изменении амплитуды A_{noise} шумового тока I_{noise} , от 0 до 6 без модуляции активности нейронов глиотрансмиттером.

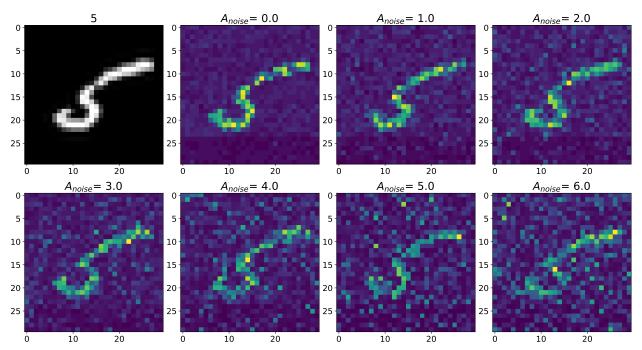


Рисунок А.7 — Изменения пространственной развертки спайковой нейронной сети во время представления подаваемого изображения из Рис. А.5 при изменении амплитуды A_{noise} шумового тока I_{noise} , от 0 до 6 с модуляцией активности нейронов глиотрансмиттером.

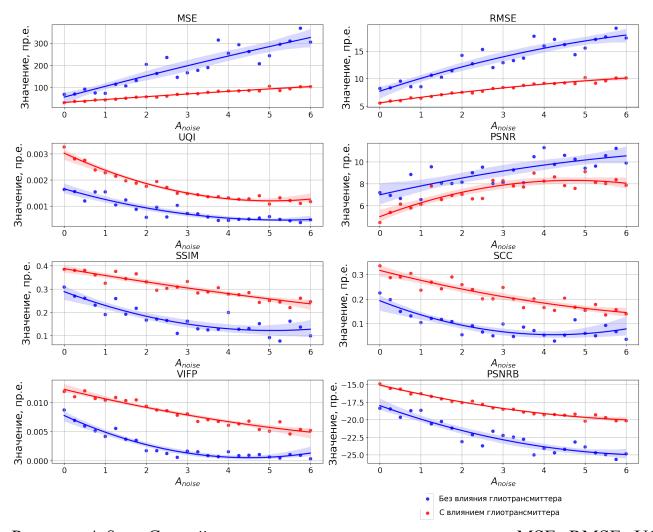


Рисунок A.8 — Случай использования метрик качества — MSE, RMSE, UQI, PSNR, SSIM, SCC, VIFP и PSNRB — для сравнения растровых диаграмм нейронной активности из Рис. A.6 и A.7 с изображением (средняя панель Рис. A.5), подаваемым в спайковую нейронную сеть с увеличением амплитуды A_{noise} подаваемого шумового сигнала от 0 до 6 без (синие точки и кривая) и с влиянием глиотрансмиттера (красные точки и кривая).

Приложение Б

Примеры кодирования изображений других цифр в модели нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, воспроизводящей пачечную активность в ответ на сенсорный стимул

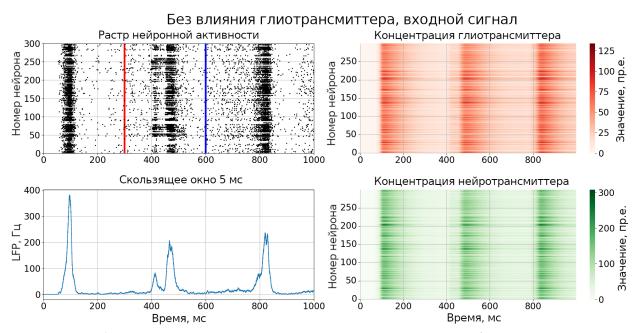


Рисунок Б.1 — Временной ряд нейронной активности (левый верхний рисунок в виде растровой диаграммы); соответствующая частота популяционной активности нейронной сети представляет собой сумму спайков нейронов сети, рассчитанную на временном окне 5 мс (левый нижний рисунок); временные ряды динамики концентраций глио-, Y (верхний правый рисунок) и нейротрансмиттеров, X (правый нижний рисунок). Красная область на рисунке показывает длительность входного стимула. Управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой отсутствует.

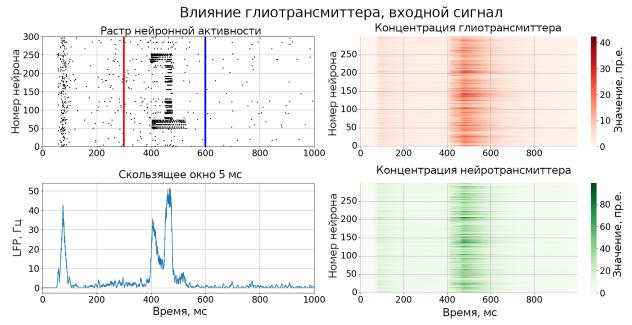


Рисунок Б.2 — Временной ряд нейронной активности (левый верхний рисунок в виде растровой диаграммы); соответствующая частота популяционной активности нейронной сети представляет собой сумму спайков нейронов сети, рассчитанную на временном окне 5 мс (левый нижний рисунок); временные ряды динамики концентраций глио-, Y (верхний правый рисунок) и нейротрансмиттеров, X (правый нижний рисунок). Красная область на рисунке показывает длительность входного стимула. Управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой присутствует.

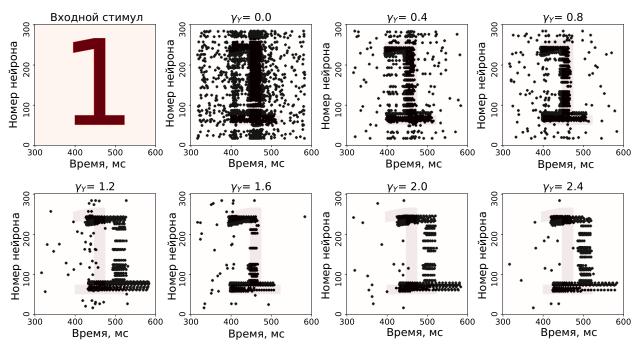


Рисунок Б.3 — Часть растровой диаграммы нейронной активности, демонстрирующая представление подаваемого паттерна при различных значениях параметра

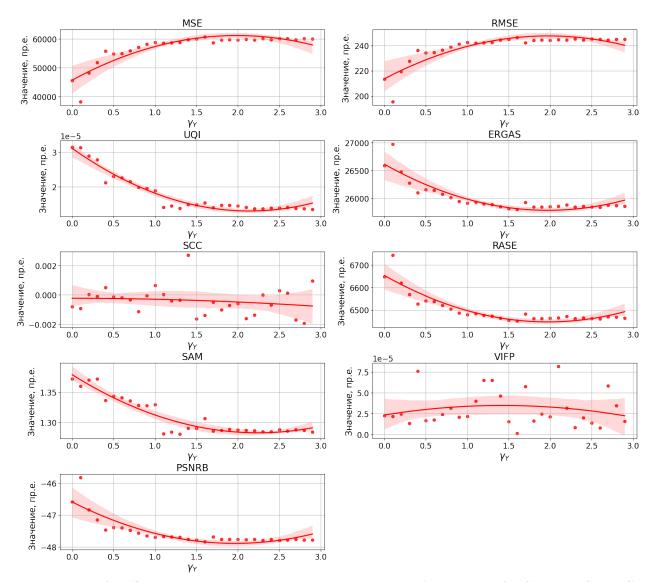


Рисунок Б.4 — Зависимость метрик сравнения изображений (MSE, RMSE, PSNR и SSIM) для сравнения приложенного стимула и воспроизводимого паттерна нейронной сетью от значения параметра γ_Y . MSE — среднеквадратичная ошибка. RMSE — корень из среднеквадратичной ошибки. PSNR — пиковое соотношение сигнал/шум. SSIM — индекс структурного подобия.

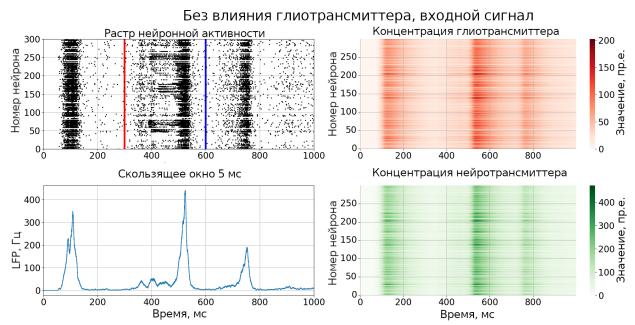


Рисунок Б.5 — Временной ряд нейронной активности (левый верхний рисунок в виде растровой диаграммы); соответствующая частота популяционной активности нейронной сети представляет собой сумму спайков нейронов сети, рассчитанную на временном окне 5 мс (левый нижний рисунок); временные ряды динамики концентраций глио-, Y (верхний правый рисунок) и нейротрансмиттеров, X (правый нижний рисунок). Красная область на рисунке показывает длительность входного стимула. Управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой отсутствует.

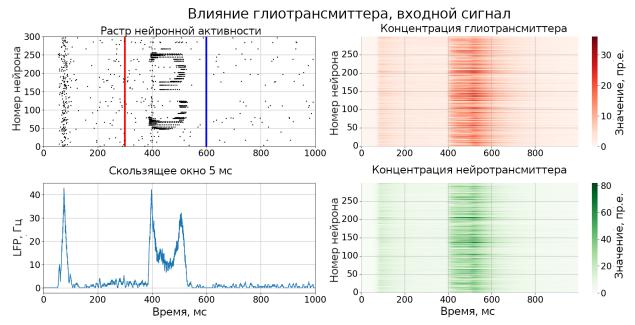


Рисунок Б.6 — Временной ряд нейронной активности (левый верхний рисунок в виде растровой диаграммы); соответствующая частота популяционной активности нейронной сети представляет собой сумму спайков нейронов сети, рассчитанную на временном окне 5 мс (левый нижний рисунок); временные ряды динамики концентраций глио-, Y (верхний правый рисунок) и нейротрансмиттеров, X (правый нижний рисунок). Красная область на рисунке показывает длительность входного стимула. Управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой присутствует.

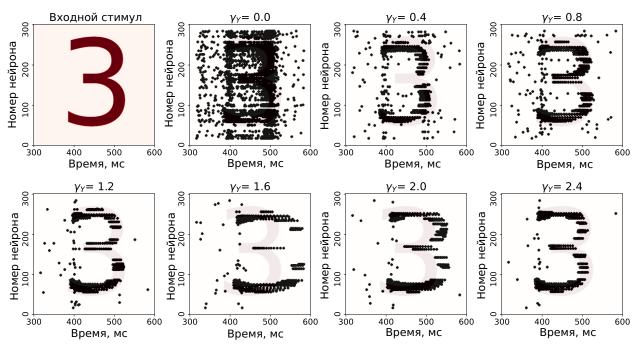


Рисунок Б.7 — Часть растровой диаграммы нейронной активности, демонстрирующая представление подаваемого паттерна при различных значениях параметра

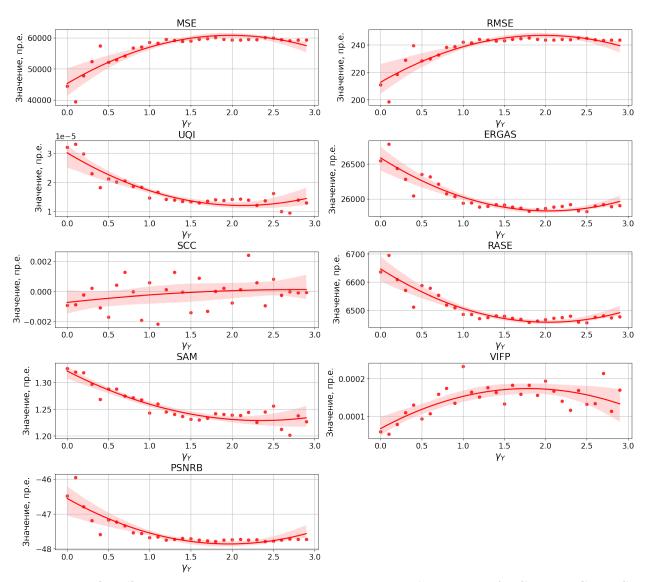


Рисунок Б.8 — Зависимость метрик сравнения изображений (MSE, RMSE, PSNR и SSIM) для сравнения приложенного стимула и воспроизводимого паттерна нейронной сетью от значения параметра γ_Y . MSE — среднеквадратичная ошибка. RMSE — корень из среднеквадратичной ошибки. PSNR — пиковое соотношение сигнал/шум. SSIM — индекс структурного подобия.