

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Национальный исследовательский Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского»

На правах рукописи



Ермолаева Анастасия Викторовна

**ГЕНЕРАЦИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ ШУМОИНДУЦИРОВАННЫХ
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ В НЕЙРОН-АСТРОЦИТАРНЫХ
СИСТЕМАХ**

1.3.4 – Радиофизика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель
доктор физ.-мат. наук, доцент,
Гордлеева Сусанна Юрьевна

Нижегород – 2025

Оглавление

Введение.....	3
Обзор литературы.....	10
Глава 1. Исследование динамики шумоиндуцированных кальциевых сигналов в отростке астроцита.....	32
1.1. Описание модели	33
1.2. Результаты	42
1.3. Выводы к главе 1	49
Глава 2. Исследование влияния астроцитарной регуляции передачи сигналов в нейронных сетях на регуляризацию активности нейронов	50
2.1. Описание модели	51
2.2. Результаты	61
2.3. Выводы к главе 2	67
Глава 3. Исследование влияния шума и астроцитарной регуляции передачи сигналов на формирование пространственно-временных структур активности в нейрон-астроцитарных системах.....	68
3.1. Описание модели	68
3.2. Результаты	72
3.3. Выводы к главе 3	80
Заключение	81
Список сокращений и условных обозначений	82
Список публикаций автора по теме диссертации	83
Список литературы	85

Введение

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Одним из ключевых направлений современной радиофизики является исследование динамики сложных автоколебательных систем. К таким системам относятся сети, состоящие из взаимодействующих сигнальных клеток головного мозга. Основные сигнальные клетки, нейроны, способны генерировать электрические импульсы и передавать их на другие элементы сети. Процессы генерации, передачи и преобразования электрических импульсов в нейронных сетях являются основой обработки информации в мозге, принципы которой до конца не ясны и составляют одну из приоритетных междисциплинарных задач современной науки.

Повышенный интерес к исследованию динамики нейронных систем мозга связан с двумя основными факторами. С одной стороны, существенно возросли возможности нейрофизиологического эксперимента, позволяющего получить всё более обширную информацию о функционировании различных нейронных систем (например, оптический флуоресцентный нейроимиджинг и использование мультиэлектродных зондов для многоканальной электрофизиологической регистрации). Эти методики позволяют не только исследовать активность одной или нескольких отдельно взятых клеток, но и регистрировать паттерны активности сети взаимодействующих биологических осцилляторов, что открывает возможность экспериментально проверять гипотезы о функциональном назначении исследуемых нейронных сетей, изучать процессы межклеточной сигнализации и обработки информации в мозге. Второй аспект связан с тем, что уже сейчас на основе моделей сетей нейронных генераторов разрабатываются новейшие системы обработки и передачи информации, нейрокомпьютинга (Hoppensteadt, Izhikevich, 1999), ассоциативной памяти и распознавания (Hopfield, 1982; Nishikawa et al., 2004), нейроаниматов (DeMarse et al., 2001), нейронно-полупроводниковых интерфейсов-нейрочипов (Fromherz, 2003) и др. Стоит

отметить, что нейронаучные исследования имеют существенно междисциплинарный характер, привлекая специалистов из области биологии, физики, химии, математики, инженерных наук. Увеличивающийся поток публикаций по нейродинамике в ведущих отечественных и зарубежных физических изданиях свидетельствует о растущем фундаментальном интересе приложения радиофизических методов и подходов к исследованию нейронных систем.

Среди наиболее значимых работ по изучению динамики систем взаимодействующих нейроноподобных элементов следует отметить исследования зарубежных (J. Rinzel, L.F. Abbot, G.D.I. Abarbanel, E.M. Izhikevich, Y. Kuramoto и др.) и отечественных учёных (М.И. Рабинович, В.Д. Шалфеев, В.И. Некоркин, В.В. Матросов, В.Г. Яхно, В.Б. Казанцев, Г.В. Осипов, А.С. Дмитриев, Б.П. Безручко, Д.Э. Постнов, А.Е. Храмов, А.А. Короновский, Д.А. Смирнов, Р.М. Борисюк, В.В. Клиньшов, В.П. Зинченко, Ю. Тимофеева и др.). В настоящее время существуют разные подходы к исследованию механизмов генерации и распространения электрических импульсов в сети нейронных генераторов (Rubin, Terman, 2000; Kopell, Ermentrout, 2002; Izhikevich, 2004), и к изучению эффектов синхронизации и мультистабильности в таких системах (Komarov et al., 2008; Postnov et al., 2007). Однако многие важные аспекты сетевых взаимодействий в биофизических моделях нейронных систем до сих пор остаются неисследованными.

Актуальным направлением исследования сигнализации в нейронных сетях является включение в анализ пространственно-временной динамики традиционно исследуемых нейронных сетей влияния глиальных клеток. Их роль в функционировании систем мозга в настоящее время активно дискутируется в нейронауке. Традиционно считалось, что глиальные клетки выполняют ряд функций, поддерживающих жизнедеятельность нейронов. Однако, как показывают последние исследования, астроциты, один из самых распространённых типов глиальных клеток, способны воздействовать на сигнализацию в нейронной сети, регулируя возбудимость нейронной мембраны и

эффективность синаптической передачи (Araque et al., 2014; Savtchouk, Volterra, 2018; Santello et al., 2019). Астроциты, в отличие от нейронов, не способны генерировать электрические сигналы. Однако, они способны генерировать импульсы химической активности, т. е. кратковременное увеличение внутриклеточной концентрации кальция при превышении некоторого порога возбуждения. При активации синаптической передачи часть высвободившегося из пресинаптического нейрона нейромедиатора может быть захвачена астроцитом, что в свою очередь индуцирует повышение внутриклеточной концентрации кальция. При превышении концентрацией кальция порога из астроцита высвобождаются химические вещества, глиатрансмиттеры, функции которых схожи с функциями нейромедиаторов. Действие глиатрансмиттеров на пре- и постсинапсы вызывает изменения эффективности синаптической передачи и возбудимости нейронов. Таким образом кальций-индуцированное высвобождение глиатрансмиттеров из астроцита участвует в механизмах двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия.

С точки зрения радиофизики сеть взаимодействующих нейронов и астроцитов представляет собой ансамбль взаимосвязанных автогенераторных систем с разными собственными временными характеристиками с динамически изменяющимися связями. В работе рассматриваются эффекты влияния двунаправленного взаимодействия между нейронным и астроцитарным ансамблем на амплитуду и частоту колебаний в данной системе. Кальциевая сигнализация в астроцитах и нейрон-астроцитарное взаимодействие на клеточном и сетевом уровне с точки зрения приложения к ним подходов нелинейной динамики интересуют многих отечественных и зарубежных учёных, среди которых стоит отметить В.Б. Казанцева, В.В. Матросова, А.В. Семьянова, Д.Е. Постнова, А.Р. Браже, В.П. Зинченко, Ю. Тимофееву, А. Araque, V. Volman, V. Parpura, K.D. McCarthy, P. Jung, G. Ullah, M. De Pitta. Однако, несмотря на большое количество экспериментальных данных о роли астроцитов в процессах формирования информационных функций, работ, направленных на изучение эффектов астроцитарной регуляции нейрональной сигнализации на сетевом

уровне, к настоящему времени существует крайне мало. Сложные межклеточные взаимодействия в сетях нейронных и кальциевых осцилляторов имеют нетривиальную динамику, исследованию которой и посвящена данная работа.

Цель работы

Целью данной работы является исследование эффектов генерации и распространения шумоиндуцированных электрических и химических импульсных сигналов, формируемых в мозге за счёт нейрон-астроцитарного взаимодействия.

Задачи диссертационной работы

Для достижения указанной цели в работе решены следующие задачи:

- исследованы механизмы генерации и распространения кальциевых сигналов в пространственно-распределённой модели астроцита;
- в нейрон-астроцитарной сетевой модели выявлены механизмы астроцит-индуцированной передачи сигналов, эффектов кластерообразования и взаимной синхронизации сигналов;
- выявлена роль астроцитарной модуляции и шумовых воздействий в формировании и устойчивости структур (паттернов) активности в нейрон-астроцитарных системах.

Научная новизна работы

1. Впервые исследовано влияние локальной электрохимической активности, обусловленной морфологическим строением клетки, на характеристики (скорость и дальность распространения, частота возникновения) шумоиндуцированных кальциевых автоволн в отростке астроцита.

2. В модели малого ансамбля двунаправленно взаимодействующих нейроноподобных и кальциевых осцилляторов показано, что воздействие астроцитов на динамику нейронных осцилляторов приводит к регуляризации активности нейронного ансамбля, при этом профиль этой активности коррелирован с пространственным профилем кальциевого сигнала.

3. Впервые показано, что двунаправленное взаимодействие астроцитарной сети с сетью нейроноподобных осцилляторов ФитцХью-Нагумо под действием мультипликативного шума приводит к самоорганизации пространственно-временных структур активности в сетях за счёт астроцитарной регуляции динамики нейроноподобного осциллятора.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенная в диссертационной работе модель кальциевой сигнализации в астроцитарном отростке и модели взаимодействующих биологических осцилляторов, нейронов и астроцитов, могут быть использованы в нейрофизиологических исследованиях для интерпретации экспериментальных результатов, а также в доклинических испытаниях фармакологических воздействий на межклеточную сигнализацию в мозге. Основные результаты, полученные в диссертации, могут быть использованы в образовательном процессе при разработке спецкурсов и лабораторных практикумов для студентов, обучающихся по физическим и биологическим специальностям.

Методология и методы исследования

При решении поставленных задач использовались качественные методы теории нелинейных колебаний и волн, методы статистической радиофизики, математическое и численное моделирование и экспериментальные данные. Для разработки программ использовались среды Microsoft Visual Studio и Matlab.

Положения, выносимые на защиту

1. Показано, что средняя скорость распространения кальциевой автоволны по отростку астроцита, предсказываемая моделью, соответствует экспериментальным данным; средняя дальность распространения кальциевой автоволны увеличивается с увеличением толщины отростка и увеличением относительной доли объёма внутриклеточного хранилища Ca^{2+} в объёме всего отростка.

2. В модели малого нейрон-астроцитарного ансамбля показано, что воздействие астроцитов на динамику нейронных осцилляторов приводит к регуляризации активности нейронного ансамбля, при этом профиль этой активности коррелирован с пространственным профилем кальциевого сигнала.

3. Двухнаправленное взаимодействие астроцитарной сети с сетью нейроноподобных осцилляторов ФитцХью-Нагумо под действием мультипликативного шума приводит к самоорганизации пространственно-временных структур активности в сетях за счёт астроцитарной регуляции динамики нейроноподобного осциллятора.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Предложенные в диссертации математические модели разработаны с использованием опубликованных данных экспериментальных исследований нейрон-астроцитарных сетей мозга. Согласованность результатов численного моделирования с экспериментальными исследованиями нейробиологов подтверждает научную обоснованность и достоверность полученных результатов. Кроме того, обоснованность и достоверность представленных в диссертации научных результатов подтверждается сопоставлением с известными результатами работ других исследователей в данной области.

Апробация результатов работы

Материалы научно-квалификационной работы докладывались и обсуждались на всероссийских и международных научных конференциях:

- XXI Международная конференция «Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии» (Нижний Новгород, 2021);
- 14th International Conference CHAOS (Athens, Greece, 2021);
- 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR (Иннополис, 2020);
- Volga Neuroscience Meeting-2018 (Нижний Новгород-Самара-Нижний Новгород, 2018);

- научные конференции по радиофизике (Нижний Новгород, 2015, 2017, 2018).

Результаты диссертационной работы использованы при выполнении научно-исследовательских работ по следующим темам: гранты РНФ №№ 23-11-00134, 16-12-00077, 22-12-00216; гранты РФФИ №№ 19-32-600651, 20-32-90151.

Публикации

Основные результаты диссертации опубликованы в 14 научных работах, включая 5 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ и библиографические базы данных Web of Science и Scopus («Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика», «Frontiers in Physiology», «Physical Review E», «Physical Review Research»), 7 тезисов в трудах всероссийских и международных конференций, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Личный вклад автора

Все представленные в диссертационной работе научные результаты получены лично автором. Постановка задач и обсуждение результатов исследования выполнены совместно с научным руководителем и соавторами публикаций. Во всех совместных опубликованных работах компьютерное моделирование и обработка результатов выполнены лично автором диссертации с использованием разработанного комплекса программ.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, трёх глав, заключения и списка использованной литературы. Общий объём диссертации составляет 103 страницы, включая 23 рисунка, 3 таблицы, 160 наименований цитируемой литературы.

Обзор литературы

Передача сигналов в нейронной сети

Центральная нервная система представляет собой набор клеток, которые непрерывно получают информацию и обрабатывают её. Основной единицей мозга являются нейроны. Каждая нервная клетка состоит из тела (сомы) и отростков (Kandel et al., 2021). Различают два вида отростков нейрона: дендриты и аксоны. Обычно нейрон имеет несколько коротких дендритов и только один длинный аксон. Дендриты получают входные сигналы от других нервных клеток и проводят их к телу клетки. При превышении определённого порога в специальной области в начале аксона, называемой аксонным холмиком, происходит генерация кратковременного электрического импульса. В отличие от дендритов, аксон распространяет сигнал от тела клетки к другим нейронам. Ближе к концу аксон делится на многочисленные тонкие ветви, которые образуют участки связи с другими нейронами – синапсы. Ветви одного аксона могут образовывать синапсы с тысячами других нейронов. Нейрон, передающий сигнал, называется пресинаптическим, а нейрон, принимающий сигнал – постсинаптическим. Мембраны пресинаптического и постсинаптического нейронов разделяет синаптическая щель. Существует два типа синапсов: электрические и химические (Nicholls et al., 2001). В электрических синапсах передача импульсов осуществляется электрическим путём посредством обмена ионами между контактирующими нейронами. Большинство синапсов нервной системы – химические. В отличие от электрических, химические синапсы способны оказывать возбуждающее или тормозящее действие на постсинаптические клетки. В случае химического синапса сигнал передаётся при помощи высвобождения в синаптическую щель нейротрансмиттера, причём количество высвобождаемого нейротрансмиттера определяется количеством и частотой импульсов на пресинаптическом нейроне. После того, как нейротрансмиттер высвобождается из пресинаптического окончания, он диффундирует через синаптическую щель к

рецепторам на мембране постсинаптического нейрона. Связывание нейротрансмиттера с рецепторами индуцирует изменение потенциала постсинаптической мембраны. В зависимости от типа рецепторов на мембране постсинаптической клетки нейротрансмиттер может оказывать возбуждающее или тормозящее действие на постсинаптический нейрон.

Активность нейрона определяется динамикой мембранного потенциала. В ответ на внешнее воздействие при превышении некоторого порога возбуждения нейрон генерирует электрический импульс (потенциал действия или спайк), который представляет собой короткий сигнал с высокой амплитудой (около 70 мВ) и длительностью порядка 1 мс, возникающий по закону «всё или ничего». Потенциал действия распространяется по аксону к другим клеткам (рисунок 1). Динамика мембранного потенциала опосредована потоком ионов через каналы клеточной мембраны (Nicholls et al., 2001). Мембранные каналы обладают избирательной проницаемостью к ионам. В основном, в формировании мембранного потенциала участвуют ионы натрия и калия.

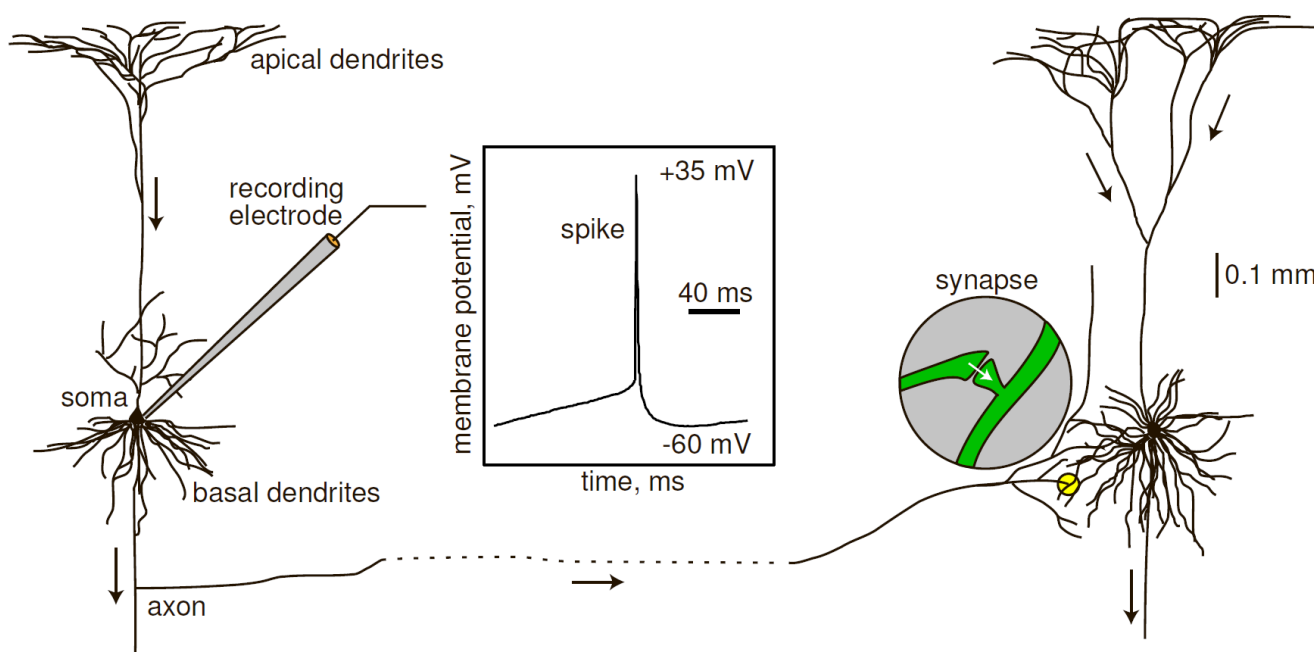


Рисунок 1. Передача электрического импульса между двумя пирамидальными нейронами.

Рисунок взят из (Izhikevich, 2007).

Генерация кальциевых сигналов в астроцитах

Другим, не менее важным типом клеток мозга являются глиальные клетки, окружающие нейроны. В течение многих лет клетки глии считались невозбудимыми клетками центральной нервной системы, которые играют поддерживающую и питательную роль (Verkhratsky, Butt, 2007). Однако, недавние исследования нейробиологов показали, что кроме ряда поддерживающих функций глиальные клетки способны влиять на передачу сигналов в нейронных сетях (Semyanov, Kullmann, 2000; Araque et al., 2014; Allen, Eroglu, 2017; Savtchouk, Volterra, 2018; Santello et al., 2019). Самым распространённым в центральной нервной системе типом глиальных клеток являются астроциты. Астроциты, в отличие от нейронов, не способны генерировать электрические сигналы. Однако, они способны генерировать импульсы химической активности, а именно кратковременное увеличение внутриклеточной концентрации кальция (Ca^{2+}) при превышении некоторого порога возбуждения (кальциевые сигналы). Важным отличием импульсов астроцитов от потенциалов действия нейронов является гораздо больший временной масштаб (~ 1 с, в то время как импульсы нейронов имеют длительность ~ 1 мс).

В отличие от нейронов, взаимодействие между которыми обеспечивается синапсами, глиальные клетки связаны между собой с помощью так называемых «гэп-контактов» (Yamamoto et al., 1990). Передача кальциевых сигналов между астроцитами через гэп-контакты осуществляется посредством внутриклеточной диффузии ионов Ca^{2+} и молекул инозитол 1,4,5-трифосфата (ИТФ).

Нейрон-глиальное взаимодействие. Тройственный синапс

Астроциты имеют звёздчатую форму и состоят из тела (сомы) и многочисленных разветвлённых отростков. Благодаря такой структуре один астроцит может взаимодействовать с тысячами синаптических контактов (Bushong et al., 2002; Verkhratsky, Butt, 2007). Никаких специальных контактов между нейронами и астроцитами не наблюдается. Однако, благодаря плотному расположению клеток друг к другу, высвобождающийся из пресинаптического нейрона нейромедиатор может оказывать влияние не только на постсинаптический нейрон, но и на близрасположенные к синаптическому контакту астроциты. Это привело к созданию новой модели синаптического взаимодействия, которая получила название «тройственный синапс» (Araque et al., 1999; Haydon, 2001; Volterra et al., 2002, 2004, 2005). В данной модели синапс построен из трёх равнозначных компонентов: пресинаптической терминали (окончания пресинаптического нейрона), мембраны постсинаптического нейрона и окружающих астроцитарных отростков (рисунок 2). Высвобождаемый из пресинаптической терминали нейромедиатор может связываться с рецепторами постсинаптической мембраны, а также с рецепторами, расположенными на мембране астроцита. Это приводит к генерации электрического импульса постсинаптическим нейроном и кальциевого сигнала астроцитом. В свою очередь, повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} может индуцировать высвобождение глутаминергических медиаторов из астроцитов, которые будут передавать сигнал как на пресинаптическую, так и на постсинаптическую мембрану нейронов. Концепция тройственного синапса, описывающая двунаправленное нейрон-глиальное взаимодействие, получила сильную экспериментальную поддержку, так как благодаря современным электрофизиологическим методам и оптическому имиджингу в нервной системе могут наблюдаться сигналы как от нейронов к глиальным клеткам, так и наоборот.

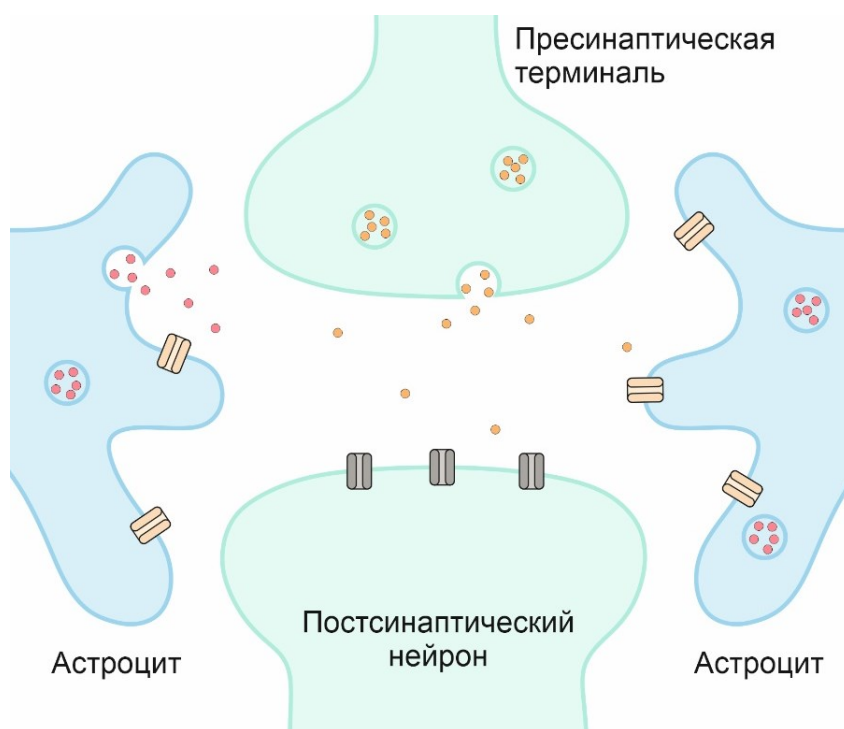


Рисунок 2. Тройственный синапс построен из трёх равнозначных компонентов: пресинаптической терминали, мембраны постсинаптического нейрона и окружающих астроцитарных отростков. При генерации электрических импульсов пресинаптическим нейроном происходит высвобождение нейромедиатора, который может связываться с рецепторами постсинаптической мембраны, а также с рецепторами, расположенными на мембране астроцита. Астроциты могут отвечать на сигналы нейронов, высвобождая глиатрансмиттеры.

Передача сигналов от нейронов к астроцитам

Как было сказано выше, высвобождаемый из пресинаптического нейрона нейромедиатор может воздействовать на астроцит, стимулируя рецепторы на астроцитарной мембране, что приводит к генерации кальциевого импульса астроцитом. Основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе является глутамат. Высвобождаемый в синаптическую щель глутамат активирует метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRs) на мембране астроцита, стимулируя работу фосфолипазы C- β (PLC β) и повышая тем самым уровень внутриклеточной концентрации ИТФ в астроците. Молекулы

ИТФ, в свою очередь, связываются с ИТФ-зависимыми рецепторами (IP3Rs) на мембране внутриклеточного хранилища Ca^{2+} – эндоплазматического ретикулаума (ЭР), в результате чего происходит высвобождение Ca^{2+} из ЭР и повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоли.

Глутамат-индуцированное увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах было обнаружено в различных экспериментальных исследованиях (в клеточных культурах, срезах гиппокампа, *in vivo*, *in situ*). Например, Latour с соавторами исследовали взаимодействие нейронов и глии в гиппокампе крысы *in situ* (Latour et al., 2001). В работе было продемонстрировано, что кратковременная стимуляция коллатералей Шаффера с частотой более 50 Гц индуцировала повышение уровня внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах за счёт глутамат-опосредованной активации метаботропных глутаматных рецепторов I и II групп, а также кальциевых каналов L-типа. Wang с соавторами впервые представили доказательства глутамат-индуцированной активации астроцитов в исследовании *in vivo* – при нормальном протекании физиологических сенсорных или моторных процессов в головном мозге (Wang et al., 2006). Результаты исследования показали, что внешняя стимуляция приводит к увеличению астроцитарного Ca^{2+} в коре головного мозга мышей. Кроме того, было выявлено, что изменение уровня внутриклеточной концентрации Ca^{2+} не зависит от постсинаптической возбуждающей активности. Исследование динамики нейрон-астроцитарных культур с помощью кальциевой визуализации и математического моделирования показало, что кальциевые сигналы в астроцитах возникают при частоте генерации импульсов нейронами, равной 3-5 Гц (Wallach et al., 2014). Также было обнаружено, что блокирование астроцитарных mGluRs антагонистами приводит к затуханию кальциевых колебаний в глиальных клетках (Wallach et al., 2014; Sun et al., 2014). В экспериментальных исследованиях, проводимых на астроцитарных культурах и срезах гиппокампа, активация mGluRs приводила к изменениям амплитуды и длительности кальциевых событий (Wu et al., 2014).

Экспериментальные исследования показали, что частота генерации кальциевых импульсов в астроцитах напрямую зависит от активности близрасположенных синапсов. Например, было обнаружено, что низкочастотная стимуляция синаптических контактов не вызывала никаких сигналов в близлежащих астроцитах, в то время как высокочастотная стимуляция индуцировала кальциевые колебания в глиальных клетках (Carmignoto, 2000). При этом увеличение частоты или интенсивности стимуляции приводило к более частому ответу астроцитов. Важно отметить, что кальциевые сигналы в астроцитарных отростках были асинхронными, что указывает на существование относительно изолированных компартментов отростка астроцита, активность которых зависит от активации отдельных синапсов или небольших групп близрасположенных синапсов. Кроме того, было обнаружено, что длительная интенсивная синаптическая стимуляция приводила к долговременной потенциации частоты кальциевых сигналов.

Аналогичная реакция глиальных клеток на стимуляцию нейронов наблюдалась также в глиальных клетках Бергмана в мозжечке (Grosche et al., 1999, 2002). Тонкие отростки клеток Бергмана обвивают синаптические окончания, образованные параллельными волокнами на дендритах нейронов Пуркинье. Стимуляция этих параллельных волокон приводила к высоколокализованным кальциевым ответам в отростках клеток глиии.

Передача сигналов от астроцитов к нейронам

Кальциевые сигналы, генерируемые астроцитами, индуцируют высвобождение нейроактивных химических веществ из глиальных клеток. К таким веществам, получившим название «глиатрансмиттеры», относятся, например, глутамат, Д-серин, аденозинтрифосфат (АТФ) и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) (Porter, McCarthy, 1997; Parpura, Zorec, 2010; Halassa, Haydon, 2010). В настоящее время установлено, что высвобождаемые из астроцитов глиатрансмиттеры могут регулировать передачу сигналов в близрасположенных синапсах, действуя как на пресинаптическую терминаль, так и на постсинаптическую клетку (Araque et al., 1998; Volterra, Steinhauser, 2004; De Pittà et al., 2011).

Передача сигналов от астроцитов к нейронам осуществляется посредством связывания глиатрансмиттеров с ионотропными или метаботропными рецепторами, расположенными на мембране нейронов. В частности, астроцитарное высвобождение глутамата может усилить высвобождение нейротрансмиттера из пресинаптического нейрона, действуя на ионотропные пресинаптические рецепторы типов AMPA и NMDA (Parpura et al., 1994; Jourdain et al., 2007; Lee et al., 2007; Navarrete, Araque, 2008; McGuinness et al., 2010). Глутамат также может активировать метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRs), расположенные на пресинаптической терминали, и тем самым подавить высвобождение нейротрансмиттера (Semyanov, Kullmann, 2000).

Воздействие астроцитарного глутамата на постсинаптическую мембрану приводит к генерации медленных входных постсинаптических токов (SICs) (Araque et al., 1998; Parpura, Haydon, 2001). Было обнаружено, что данные токи возникают в нескольких нейронах с высокой степенью временной корреляции (Fellin et al., 2004). Таким образом, воздействие глиатрансмиттера может привести к синхронизации в нейронной сети. Например, было показано, что в результате активации внесинаптических рецепторов NMDA (NMDARs) глутаматом, высвобождаемым из астроцитов, происходит синхронизация активности

пирамидальных нейронов из области CA1 гиппокампа (Fellin et al., 2004; Angulo et al., 2004). Исследование сетей пирамидальных клеток из области CA3 культур гиппокампа показало, что астроцит-индуцированная активация пресинаптических mGluRs I и II групп также приводит к коррелированным во времени паттернам активности нейронов (Sasaki et al., 2014). Кроме того, было обнаружено, что ингибирование кальциевой сигнализации в астроцитах значительно подавляло синхронизацию нейронных сетей.

Gómez-Gonzalo с соавторами исследовали взаимосвязь между повышением уровня внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах и генерацией SICs в нейронах срезов гиппокампа мышей (Gómez-Gonzalo et al., 2018) и установили, что глутамат-индуцированная генерация SICs может происходить посредством Ca^{2+} -чувствительных анионных каналов астроцита, независимо от экзоцитозного высвобождения глутамата.

Исследования, проводимые на срезах гиппокампа крыс, выявили гипервозбудимый характер астроцитарной активности при эпилепсии, который приводил к увеличению количества высвобождаемого глутамата из астроцитов (Álvarez-Ferradas et al., 2015). Повышенная Ca^{2+} -зависимая глиатрансмиссия индуцировала увеличение частоты SICs в нейронах и тем самым усиливала возбуждающую синаптическую передачу. Данное патологическое усиление синаптической связи было ослаблено ингибированием астроцитарных метаботропных пуринорецепторов группы P2Y1 или глутаматных рецепторов mGluR5 I группы.

В нескольких исследованиях было показано, что астроцитарный глиатрансмиттер Д-серин вызывает увеличение амплитуд возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ), активируя постсинаптические NMDARs (Mothet et al., 2000; Yang et al., 2003; Henneberger et al., 2010; Fossat et al., 2012). Известно, что активация рецепторов NMDA является одним из хорошо изученных механизмов, индуцирующих длительное усиление передачи сигналов между нейронами (LTP) (Lüscher, Malenka, 2012). Таким образом, астроциты играют ключевую роль в модуляции LTP.

Кроме того, астроциты способны модулировать синаптическую передачу нейронов посредством высвобождения АТФ. В нескольких работах было показано, что в гиппокампе АТФ, высвобождаемый из астроцитов, может подавлять синапсы посредством активации метаботропных пуринорецепторов группы P2Y1 на пресинаптических нейронах (Zhang et al., 2003; Koizumi et al., 2003). Подавление синаптической передачи наблюдалось также при расщеплении АТФ до аденозина, который активировал аденозиновые рецепторы нейронов (Dunwiddie et al., 1997; Cunha et al., 1998; Newman, 2003; Pascual et al., 2005). В то же время, существует много исследований, демонстрирующих возбуждающее действие АТФ на синаптическую передачу. Например, активация аденозином пресинаптических рецепторов A2A приводила к повышению эффективности базальной синаптической передачи в пирамидальных нейронах из области CA1 (Panatier et al., 2011). Кроме того, было показано, что АТФ оказывает возбуждающее действие на интернейроны гиппокампа через метаботропные рецепторы P2Y1, вызывая деполяризацию, которая запускает генерацию потенциала действия (Bowser, Khakh, 2004; Pascual et al., 2012). Также АТФ может повышать возбудимость нейронов, действуя через постсинаптические пуринорецепторы группы P2X. Показано, что астроцит-индуцированная активация рецепторов P2X пирамидальных нейронов вызывает резкое ослабление тормозной передачи в неокортексе, ингибируя постсинаптические ГАМК-рецепторы (Lalo et al., 2014).

Другой механизм, с помощью которого астроциты могут модулировать активность нейронов, опосредован изменением внеклеточной концентрации калия. В исследованиях *ex vivo* и *in vivo* было показано, что кальциевая сигнализация в астроцитах индуцировала снижение концентрации ионов калия во внеклеточном пространстве, что приводило к гиперполяризации нейронов и подавлению возбуждающей синаптической передачи (Wang et al., 2012). Кроме того, поглощение внеклеточного калия астроцитами приводило к улучшению отношения сигнал/шум при передаче сигнала между нейронами.

Астроциты могут демонстрировать спонтанную кальциевую сигнализацию, которая не зависит от синаптической активности. В работе (Parri et al., 2001) было показано *in situ*, что данные спонтанные колебания внутриклеточной концентрации Ca^{2+} могут распространяться на соседние астроциты и индуцировать NMDA-опосредованное возбуждение активности близрасположенных синапсов.

Современные методы, используемые в нейрофизиологических экспериментах, позволяют отслеживать активность нейрон-астроцитарных систем сразу в нескольких областях мозга. Например, в работе (Diaz Verdugo et al., 2019) исследуются изменения коллективной активности нейронных и астроцитарных сетей *in vivo* при возникновении эпилептических припадков. Благодаря гЭП-контактам между астроцитами кальциевые сигналы распространяются по астроцитарным сетям, в результате чего астроциты могут регулировать динамику нейронных ансамблей в разных участках мозга. В данной работе было показано, что активация астроцитарных сетей приводит к значительному увеличению нейронной активности благодаря действию глутамата и гЭП-контактам между астроцитами.

Математическое моделирование нейрон-астроцитарного взаимодействия

Модели нейронов

Первой математической моделью, описывающей динамику единичного нейрона, является модель «integrate-and-fire» (Lapicque, 1907). В данной пороговой модели нейрон генерирует импульс после того, как мембранный потенциал достигает порогового значения. Затем нервная клетка возвращается в состояние покоя. Главным преимуществом модели является её простота – она описывается всего одним уравнением. Поэтому данная модель может быть использована в качестве основы для построения более сложных моделей нейронов, а также для моделирования динамики нейронных сетей большого размера (Liu, Li, 2013; Liu et al., 2016; Stimberg et al., 2019; Nazari et al., 2020). В то же время, модель «integrate-and-fire» обладает низкой степенью детализации и не способна воспроизвести многие особенности экспериментально наблюдаемой динамики нейронов, что является главным недостатком модели.

На сегодняшний день одной из самых важных моделей в вычислительной нейробиологии является модель, предложенная английскими нейрофизиологами А. Ходжкиным и Э. Хаксли в 1952 году (Hodgkin, Huxley, 1952). Для построения математической модели использовались экспериментальные данные, полученные при исследовании гигантского аксона кальмара. Учёт биофизических механизмов возбудимости нейронов и генерации потенциалов действия позволяет модели Ходжкина-Хаксли с высокой точностью воспроизводить сложное поведение реальных клеток. Модель представляет собой систему нелинейных дифференциальных уравнений четвёртого порядка. Первое уравнение модели описывает динамику мембранного потенциала нейрона, а остальные – динамику ионных каналов. Авторами было обнаружено, что ионы натрия и калия играют ключевую роль в ионном транспорте, поэтому в предложенной модели детально описываются именно натриевые и калиевые каналы нейрона. Численное интегрирование системы при биологически релевантных параметрах демонстрирует качественное и количественное сходство динамики модели и

поведения мембраны реального нейрона. Будучи биологически детализированной, модель Ходжкина-Хаксли требует очень больших вычислительных затрат, поэтому на её основе были разработаны упрощённые математические модели нейронов (FitzHugh, 1961; Nagumo et al., 1962; Morris, Lecar, 1981; Rose, Hindmarsh, 1989; Izhikevich, 2003).

Одной из таких моделей является модель ФитцХью-Нагумо (FitzHugh, 1961; Nagumo et al., 1962), в которой впервые был использован упрощённый способ описания динамики ионных каналов нейрона. В результате модель Ходжкина-Хаксли была сведена к двумерной системе, где одна переменная описывает динамику мембранного потенциала, а вторая – совокупное действие всех ионных токов, отвечающих за восстановление потенциала покоя мембраны.

Другой хорошо известной моделью нейрона является модель Ижикевича (Izhikevich, 2003). Математическая модель является нелинейной системой обыкновенных дифференциальных уравнений 2-го порядка и включает в себя 4 параметра, вариация которых позволяет получить необходимый динамический режим нейрона. Таким образом, обладая невысокой вычислительной сложностью, данная математическая модель может воспроизвести большое количество явлений, происходящих в реальных нервных клетках.

Большинство работ, моделирующих нейронную активность на сетевом уровне, посвящено исследованию эффектов синхронизации, которая играет ключевую роль в процессах обработки информации в мозге (Buzsaki et al., 2006). В данной области стоит отметить работы Постнова Д.Э. с соавторами (Postnov et al., 2006, 2007a). Например, в работе (Postnov et al., 2006) была представлена модель, описывающая передачу калиевых сигналов между двумя соседними клетками, и показано, что изменения внеклеточной концентрации калия могут приводить к синхронизации нейронных ансамблей. При моделировании взаимодействия нейронных осцилляторов важным параметром является сила связи между нейронами. Исследование небольших ансамблей связанных осцилляторов Хиндмарша-Роуза (Rose, Hindmarsh, 1989) и Морриса-Лекара (Morris, Lecar, 1981), например, показало, что при достаточно сильной связи

нейроны становятся синхронизованными (Steuer et al., 2009). Экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о том, что синхронная активность в нейронных сетях большого размера может быть признаком различных патологических процессов в мозге, например, эпилепсии (Jiruska et al., 2013; Truccolo et al., 2014). Анализируя динамику 100 нейронов Хиндмарша-Роуза с разной топологией связей, было обнаружено, что синхронизация зависит от структуры нейронной сети: сети с высоким коэффициентом кластеризации способствуют лучшей синхронизации (Bandyopadhyay, Kar, 2018). Boaretto с соавторами разработали модель нейронной сети, состоящей из 2000 нейронных осцилляторов, и установили зависимость синхронизации от ионной проводимости отдельных нейронов (Boaretto et al., 2021).

Модели астроцитов

На текущий момент существует большое количество математических моделей, описывающих динамику внутриклеточной концентрации Ca^{2+} как в отдельном астроците (De Young, Keizer, 1992; Li, Rinzel, 1994; Stamatakis, Mantzaris, 2006; De Pittà et al., 2009; Zeng et al., 2009; Oschmann et al., 2017), так и в сетях астроцитов (Ullah et al., 2006; Kang, Othmer, 2009; Goldberg et al., 2010; Matrosov, Kazantsev, 2011; Wei, Shuai, 2011; Lallouette et al., 2014).

Одна из первых биофизических моделей динамики концентрации Ca^{2+} в астроците была представлена в работе (De Young, Keizer, 1992). Модель описывает ИТФ-зависимое высвобождение Ca^{2+} из ЭР в цитозоль через IP3Rs. Немного позднее Ли и Ринцель (Li, Rinzel, 1994) уменьшили модель (De Young, Keizer, 1992) до системы с двумя переменными. На основе данных моделей было разработано большинство последующих математических моделей кальциевой динамики в астроцитах (Bennett et al., 2005; Ullah et al., 2006; De Pittà et al., 2009).

Самые ранние модели (Dupont, Goldbeter, 1993; Atri et al., 1993; Li, Rinzel, 1994; Sneyd et al., 1994) предполагали постоянный уровень концентрации ИТФ, однако динамика ИТФ имеет большое значение для внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , так как диффузия ИТФ является одним из механизмов

передачи кальциевых сигналов между астроцитами. Модель (De Young, Keizer, 1992) учитывала агонист-зависимое изменение ИТФ посредством PLC β . В работе (Höfer et al., 2002) авторы добавили Ca²⁺-зависимую продукцию ИТФ за счёт активации PLC δ , а также диффузию ИТФ между астроцитами. Позднее была представлена более реалистичная модель глутамат-индуцированной динамики Ca²⁺, учитывающая продукцию и деградацию ИТФ (De Pittà et al., 2009). Продукция ИТФ осуществлялась посредством работы PLC δ , а деградация ИТФ – посредством двух механизмов: дефосфорилирования ИТФ инозитолполифосфат-5-фосфатазой и Ca²⁺-зависимого фосфорилирования ИТФ 3-киназой.

В большинстве существующих работ по исследованию динамики внутриклеточной концентрации Ca²⁺ в астроцитах основное внимание уделяется кальциевому обмену между цитозолем и внутриклеточными хранилищами Ca²⁺. Однако было установлено, что обмен Ca²⁺ с внеклеточным пространством также оказывает большое влияние на кальциевую сигнализацию (Aguado et al., 2002; Stout, Charles, 2003; Oikawa et al., 2005). Например, удаление Ca²⁺ из внеклеточного пространства блокировало спонтанные кальциевые колебания в астроцитах гиппокампа (Aguado et al., 2002). В математических моделях, описывающих кальциевую динамику с учётом потока Ca²⁺ из внеклеточного пространства, чаще всего рассматриваются потенциал-зависимые кальциевые каналы (VGCCs) на плазматической мембране астроцита (Zeng et al., 2009; Li et al., 2012; Jha et al., 2014, 2020; Wu et al., 2019). Например, в работе (Zeng et al., 2009) авторы расширили модель динамики внутриклеточной концентрации Ca²⁺ (Lavrentovich, Hemkin, 2008), добавив несколько типов VGCCs, и исследовали влияние VGCCs на генерацию спонтанных кальциевых импульсов в астроцитах. Для описания электрофизиологических свойств потенциал-зависимых кальциевых каналов использовалась система уравнений Ходжкина-Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952). Результаты моделирования показали, что спонтанная кальциевая активность в астроцитах наблюдается при фиксированном интервале значений внеклеточной концентрации Ca²⁺ и

потенциала на мембране астроцита. Другой путь кальциевого обмена с внеклеточным пространством зависит от динамики глутаматных транспортеров, расположенных на астроцитарной мембране (Verkhatsky, Nedergaard, 2018). Экспериментально было показано, что блокирование транспортеров глутамата приводит к затуханию кальциевого сигнала в астроцитах (Schummers et al., 2008). Данные транспортеры не могут напрямую влиять на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , однако они способны активировать перенос Ca^{2+} через мембрану астроцита посредством натрий-кальциевого обменника (NCX) (Rojas et al., 2007). Поглощение глутамата за счёт глутаматных транспортеров сопровождается переносом натрия в астроцит. При быстром повышении концентрации натрия в клетке NCX выводит натрий из астроцита, одновременно транспортируя Ca^{2+} из внеклеточного пространства в астроцит, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Исследование влияния работы NCX на кальциевую сигнализацию в астроцитах было проведено в работе (Brazhe et al., 2018). Авторы предложили простую математическую модель натрий-кальциевого обменника, основанную на уравнениях Ходжкина-Хаксли. С помощью разработанной модели было обнаружено, что работа NCX способствует повышению амплитуды и длительности кальциевых колебаний.

Совсем недавно были разработаны модели астроцита, учитывающие его морфологическое строение (Oschmann et al., 2017; Savtchenko et al., 2018; Cresswell-Clay et al., 2018; Gordleeva et al., 2019; Denizot et al., 2019; Wu et al., 2019; Verisokin et al., 2021). Например, работа (Oschmann et al., 2017) посвящена исследованию кальциевой сигнализации в различных компартментах астроцитарного отростка. Представленная модель описывает 2 механизма генерации кальциевых сигналов в астроците: посредством связывания глутамата с mGluRs на астроцитарной мембране и путём переноса глутамата с помощью глутаматных транспортеров и работы NCX, а также учитывает отношение объёмов ЭР и внутриклеточного пространства. С использованием данной модели было изучено влияние отношения объёмов на передачу кальциевых сигналов вдоль отростка астроцита. При исследовании кальциевой динамики,

опосредованной работой mGluRs, кальциевые импульсы наблюдались только в компартментах с высоким отношением объёмов внутриклеточного хранилища кальция и цитозоли (ближе к соме). Также было обнаружено, что перенос кальция через мембрану астроцита посредством транспортеров глутамата может индуцировать кальциевые колебания в удалённых от сомы астроцитарных компартментах (с низким отношением объёмов). Cresswell-Clay с соавторами представили модель астроцита, включающую сому и 5 однокомpartmentных отростков (Cresswell-Clay et al., 2018). Цель их работы заключалась в исследовании нейрон-индуцированной стохастической кальциевой активности и её влияния на формирование импульсов Ca^{2+} в соме и глобальных кальциевых событий в астроците. Результаты численного моделирования выявили зависимость частоты генерации кальциевых сигналов в компартментах и соме астроцита от нейронной активности, при этом частота генерации глобальных кальциевых событий зависела от степени корреляции сигналов, поступающих с нейронов. Пространственно-распределённая модель астроцита, предложенная в работе (Gordleeva et al., 2019), состоит из сомы и 52 компартментов, которые моделируют астроцитарные отростки. С помощью разработанной модели были исследованы процессы генерации и распространения кальциевых импульсов в астроците, а также влияние пространственно-временных свойств динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} на передачу сигналов в нейронной сети. В работе (Wu et al., 2019) с помощью двухфотонной кальциевой визуализации и компьютерного моделирования авторы проанализировали зависимость частоты генерации кальциевых сигналов от отношения площади поверхности отростков астроцита к их объёму. Результаты исследования показали, что высокие значения амплитуды и частоты спонтанных кальциевых колебаний, индуцированных динамикой потенциал-зависимых кальциевых каналов, в тонких астроцитарных отростках обусловлены большими значениями отношения площади поверхности отростков к их объёму. Ещё одна модель астроцита, учитывающая его строение, представлена в (Verisokin et al., 2021). Авторы реконструировали морфологию астроцита из флуоресцентных 3D-изображений клеток гиппокампа и

воспроизвели характерные пространственно-временные паттерны кальциевой динамики, обусловленные синаптической активностью.

Одной из первых работ, моделирующих взаимодействие между астроцитами, является работа (Bennett et al., 2005). В данной работе исследовалось распространение кальциевых волн, опосредованное внеклеточной диффузией АТФ. АТФ активирует P2Y-рецепторы на мембране клетки, что приводит к увеличению концентрации ИТФ и последующему возникновению кальциевых волн. Результаты моделирования показали, что временные характеристики волн Ca^{2+} в значительной степени зависят от параметра связывания АТФ с рецепторами группы P2Y.

Ullah с соавторами (Ullah et al., 2006) предложили модель кальциевой динамики для двух астроцитов, взаимодействующих посредством диффузии ИТФ, и показали, что при определённых условиях астроциты могут демонстрировать синхронизацию кальциевых колебаний. Было обнаружено, что синхронизация зависит от силы диффузионной связи: при низком коэффициенте диффузионной связи синхронизация не наблюдалась; при превышении коэффициентом диффузии порогового значения наблюдалась противофазная синхронизация, а при высоких значениях диффузионной связи – синфазная.

В работе (Kang, Othmer, 2009) была представлена биологически реалистичная архитектура астроцитарной сети, реконструированная из конфокальных флуоресцентных изображений сетчатки крысы, и разработана математическая модель, описывающая распространение кальциевых волн между астроцитами. В модели рассматривается два механизма, влияющих на характеристики кальциевых волн: 1) межклеточная диффузия молекул ИТФ; 2) высвобождение АТФ во внеклеточное пространство. С помощью предложенной модели авторы проанализировали различные пространственно-временные характеристики кальциевых волн, включая скорость, дальность распространения, временную задержку при распространении от одной клетки к другой. Исследование показало, что волны Ca^{2+} , опосредованные ИТФ, распространяются быстро, с небольшой задержкой, однако имеют небольшую

дальность распространения. Распространение волн, опосредованных АТФ, также характеризуется низкой скоростью и небольшой дальностью, но осуществляется со значительно большей задержкой.

Работа (Goldberg et al., 2010) также посвящена исследованию распространения межклеточных кальциевых волн в астроцитарных сетях. С помощью бифуркационного анализа и численного моделирования было показано, что для передачи кальциевых волн на большие расстояния требуется нелинейная диффузия ИТФ через гяп-контакты.

В работах (Kazantsev, 2009; Matrosov, Kazantsev, 2011) были исследованы бифуркационные механизмы, лежащие в основе кальциевых колебаний в небольшой сети диффузионно-связанных астроцитов, и показано, что усиление диффузионной связи в астроцитарной сети приводит к появлению спонтанных кальциевых колебаний с низкой амплитудой.

В отличие от предыдущих работ, изучающих распространение кальциевых волн в небольших цепочках астроцитов, в работе (Lallouette et al., 2014) исследуются трёхмерные сети астроцитов с разной топологией. В данной модели было показано, что слабо связанная архитектура сети способствует распространению волн Ca^{2+} .

Модели нейрон-астроцитарного взаимодействия

Первые математические модели нейрон-астроцитарного взаимодействия были представлены в цикле работ Nadkarni и Jung (Nadkarni, Jung, 2003, 2004, 2007; Nadkarni et al., 2008). Например, модель, предложенная в (Nadkarni, Jung, 2003) состоит из 1 нейрона Ходжкина-Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952) и 1 астроцита, динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} которого описывается моделью Ли-Ринцеля (Li, Rinzel, 1994), и включает в себя описание воздействия астроцитарного глутамата на нейронную активность. В данной работе было показано, что высокий уровень экспрессии метаботропных глутаматных рецепторов в астроцитах приводит к спонтанной активности близлежащих нейронов, которая может являться признаком эпилепсии. Немного позднее авторы

разработали модель тройственного синапса, которая включала пресинаптический двухкомпарментный пирамидальный нейрон гиппокампа (Pinsky, Rinzel, 1994) постсинаптический интернейрон (Wang, Buzsaki, 1996) и астроцит (Nadkarni, Jung, 2007). Модель учитывает астроцитарную регуляцию синаптической передачи посредством связывания глутамата, высвобождаемого из астроцита, с mGluRs на мембране пресинаптического нейрона, а также астроцит-индуцированную генерацию спонтанных постсинаптических возбуждающих токов. С помощью математического моделирования авторы продемонстрировали астроцит-опосредованную потенцию синаптической передачи и усиление спонтанных постсинаптических возбуждающих токов, индуцированное воздействием астроцитарного глутамата.

Несколько математических моделей, описывающих динамику нейрон-астроцитарного взаимодействия, было разработано во главе с Постновым Д.Э. (Postnov et al., 2007b, 2008, 2009). Например, в 2008 году была представлена модель тройственного синапса, учитывающая влияние внеклеточной концентрации калия на активность нейронов и астроцита (Postnov et al., 2008). Увеличение внеклеточной концентрации калия индуцировало непрерывную самоподдерживающуюся активность постсинаптического нейрона, а также длительную активацию глиальных клеток. В работе (Postnov et al., 2009) была предложена пространственно-распределённая структура сети астроцитов. Модель воспроизвела локальную активность астроцитов, распространяющуюся по всей сети. Также было продемонстрировано возможное шумоиндуцированное ускорение передачи кальциевого сигнала и эффект подавления синаптической передачи посредством АТФ, высвобождаемого из астроцитов.

Для исследования влияния ГАМК на астроциты и нейронную возбудимость Li с соавторами разработали биофизическую математическую модель нейрон-астроцитарной сети, которая включала в себя 400 возбуждающих нейронов, 100 тормозных нейронов и 400 астроцитов (Li et al., 2020). Моделирование показало, что при увеличении концентрации ГАМК происходит усиление высвобождения глутамата астроцитами, что, в свою очередь, приводит к

увеличению астроцит-опосредованного пресинаптического высвобождения и постсинаптических медленных внутренних токов.

Сравнительно недавно появились модели нейрон-астроцитарного взаимодействия для исследования влияния астроцитарной регуляции синаптической передачи на синхронизацию нейронной активности. Например, Wade с соавторами (Wade et al., 2011) представили математическую модель двунаправленного нейрон-астроцитарного взаимодействия, состоящую из 10 нейронов "leaky integrate-and-fire" (Gerstner, Kistler, 2002) и 1 астроцита, динамика которого описывалась моделью Ли-Ринцеля (Li, Rinzel, 1994). Модель учитывает глутамат-индуцированную активацию внесинаптических NMDARs на постсинаптическом нейроне, а также активацию пресинаптических метаботропных глутаматных рецепторов. Результаты исследования показали, что модуляция синаптической передачи, опосредованная астроцитарным глутаматом, вызывает координированную активность в отдалённых нейронах. Amiri с соавторами (Amiri et al., 2012, 2013) также исследовали роль астроцитов в синхронизации нейронных сетей. С использованием компьютерного моделирования и данных экспериментов они продемонстрировали, что астроцитарная регуляция синаптической передачи изменяет уровень синхронизации в нейронной сети: увеличение силы астроцитарной регуляции приводит к нарушению синхронизации нейронной активности. Исследование проводилось с использованием минимальной модели, состоящей из 2 нейронов Морриса-Лекара (Morris, Lecar, 1981) и 1 астроцита (Li, Rinzel, 1994), которая в дальнейшем была расширена до биологоправдоподобной модели нейрон-астроцитарной сети. В работе (Pankratova et al., 2019) было исследовано участие астроцита в синхронизации соседних нейронов за счёт высвобождения астроцитарного глутамата и D-серина и показано, что при высокочастотной стимуляции пресинаптических нейронов воздействие глутатрансмиттеров значительно повышает степень синхронизации в нейронной сети. Модель нейрон-астроцитарной сети, предложенная в работе (Stasenko et al., 2023), состоит из 125 нейронов, динамика которых описывается уравнениями Ижикевича (Izhikevich,

2003), и 100 астроцитов. С помощью данной модели было обнаружено, что в зависимости от степени нарушения синтеза глутатрансмиттеров, наблюдающегося при патологии, синхронизация нейронных сетей может быть частично или полностью подавлена.

В нескольких моделях было показано, что астроцит-опосредованная синхронизация в нейронных ансамблях играет важную роль в организации кратковременной памяти (Gordleeva et al., 2020; Gordleeva et al., 2021; Tsybina et al., 2022). Например, в работе (Gordleeva et al., 2021) было обнаружено, что астроцитарная регуляция синаптической активности позволяет кратковременно хранить информацию в нейрон-астроцитарной сети, при этом продолжительность хранения информации определяется длительностью кальциевых импульсов в астроцитах. Предложенная модель состоит из сети синаптически связанных возбуждающих нейронов Ижикевича размером 79×79 и сети астроцитов Уллаха (Ullah et al., 2006) размером 26×26 , связанных посредством диффузии. Каждый астроцит взаимодействует с нейронным ансамблем размером 4×4 .

В последние годы было разработано несколько математических моделей нейрон-астроцитарного взаимодействия на сетевом уровне для изучения влияния астроцитарной регуляции синаптической передачи на генерацию интегрированной информации в нейронных сетях (Kanakov et al., 2019, 2020; Abrego et al., 2021). В частности, Abrego с соавторами с помощью модели нейрон-астроцитарной сети, состоящей из шести нейронов Ходжкина-Хаксли и шести астроцитов, динамика которых описывалась моделью Уллаха, установили, что глутамат-опосредованное двунаправленное взаимодействие между нейронным и астроцитарным ансамблем индуцирует генерацию положительной величины интегрированной информации в ансамбле нейронов (Abrego et al., 2021).

Глава 1. Исследование динамики шумоиндуцированных кальциевых сигналов в отростке астроцита

Недавние экспериментальные исследования кальциевой активности в астроцитах на субклеточном уровне показывают, что динамика молекулярно-клеточных каскадов кальциевой сигнализации обладает нетривиальными пространственно-временными характеристиками (Bindocci et al., 2017). Было обнаружено, что кальциевые сигналы в теле клетки и отростках разной величины отличаются между собой по частоте и длительности импульсов. Спонтанные кальциевые события внутри астроцита начинаются в большинстве случаев с генерации импульсов на крайних, наиболее удалённых от сомы участках отростка клетки, независимо друг от друга и затем распространяются по направлению к соме. Однако биофизические механизмы подобного распространения кальциевых импульсов в астроците до конца не ясны.

В данной главе на основе опубликованных эмпирических данных была разработана и исследована модель, описывающая динамику распространения спонтанных локальных кальциевых сигналов и механизмов формирования кальциевых автоволн, формирующих пространственно-распределённые кальциевые паттерны, в отростке астроцита. Модель описывает процесс генерации спонтанных кальциевых сигналов, индуцированных стохастической работой потенциал-зависимых кальциевых каналов (VGCCs) на плазматической мембране астроцита. Исследования последних лет показали, что VGCCs участвуют в генерации кальциевых сигналов в астроцитах (Zeng et al., 2009; Yaguchi, Nishizaki, 2010; Letellier et al., 2016; Zamora et al., 2020). Однако, существует очень мало моделей, описывающих спонтанную кальциевую динамику с учётом VGCCs, а функциональная роль VGCCs в астроцитах остаётся до конца не изученной. Разработанная модель позволяет исследовать влияние морфологии и внутриклеточных биофизических механизмов на характеристики спонтанной шумоиндуцированной кальциевой сигнализации в отростке

астроцита. Установлены области параметров, при которых модель качественно воспроизводит спонтанную кальциевую активность на субклеточном уровне, наблюдаемую в эксперименте. Исследованы характеристики (скорость и дальность распространения, частота возникновения) шумоиндуцированных кальциевых автоволн, распространяющихся вдоль отростка, в зависимости от внутренней структуры отростка, его геометрии, равновесной концентрации молекул инозитол 1,4,5-трифосфата (ИТФ). Результаты, представленные в данной главе, опубликованы в статье Ермолаева, А.В. Эффекты динамики шумоиндуцированных кальциевых сигналов в биофизической модели астроцитарного отростка / А.В. Ермолаева, И.А. Кастальский, В.Б. Казанцев, С.Ю. Гордлеева // Известия вузов. ПНД. – 2025. – Т. 33. – № 1. – С. 82-99.

1.1. Описание модели

Отросток астроцита рассматривается как цепочка из 50 взаимосвязанных кальциевых осцилляторов (компартментов). Каждый компартмент в общем случае имеет форму усечённого конуса (в частном случае постоянного радиуса – цилиндрическую форму) и содержит внутриклеточное хранилище кальция, эндоплазматический ретикулум (ЭР). Соседние компартменты взаимодействуют между собой за счёт диффузии ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ.

В качестве механизма возникновения спонтанной кальциевой сигнализации в модели описывается активация биохимического каскада кальций-индуцированного высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ за счёт стохастической работы VGCCs на мембране астроцита (Zeng et al., 2009). Уравнения модели динамики внутриклеточной концентрации кальция в астроците представляют собой аналог уравнений Ходжкина-Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952) для мембраны ЭР астроцита, определённых в терминах изменения концентрации ионов Ca^{2+} во внутриклеточном пространстве. Вход ионов Ca^{2+} индуцирует продукцию ИТФ кальций-зависимой фосфолипазой $\text{C}\delta$ ($\text{PLC}\delta$). Повышение

концентрации молекул ИТФ приводит к открытию ИТФ-зависимых кальциевых каналов на мембране ЭР и выходу ионов Ca^{2+} в цитозоль. Схема модели представлена на рисунке 1.1.

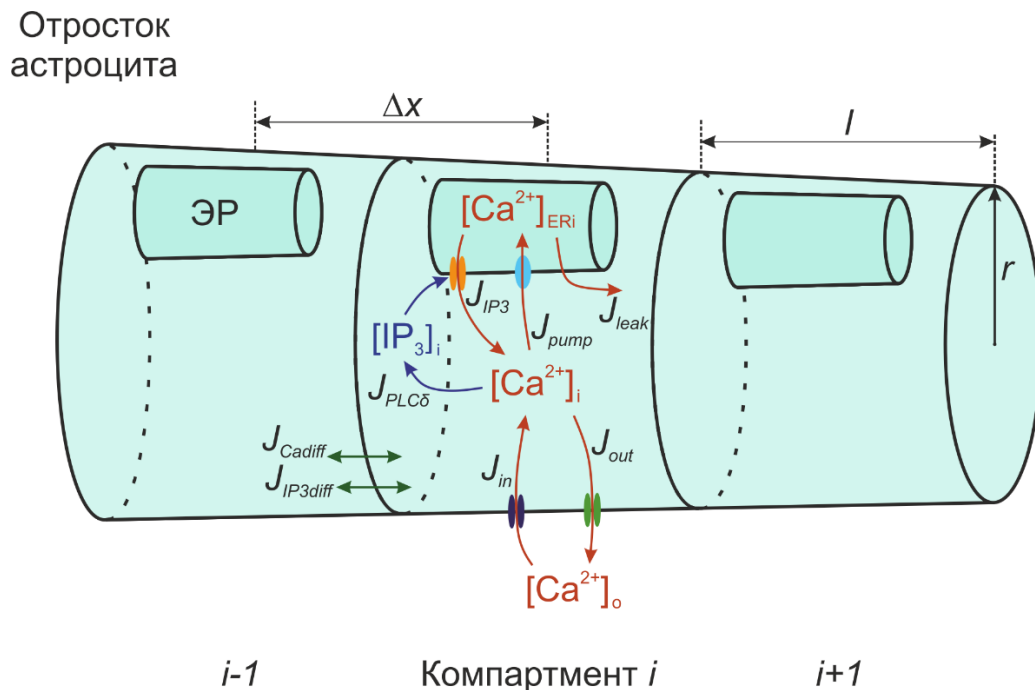


Рисунок 1.1. Схема компартментной модели отростка астроцита и кинетика основных токов Ca^{2+} и ИТФ.

Динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в каждом компартменте отростка астроцита описывается нелинейной динамической системой третьего порядка, полученной на основе уравнений кинетики ключевых биохимических преобразований в клетке. Кальциевая динамика во внутриклеточном пространстве каждого компартмента – цитозоли – определяется кальциевым обменом с ЭР, который включает в себя высвобождение кальция из ЭР в цитозольный объём посредством рецепторов ИТФ, J_{IP_3} , кальциевый насос “SERCA”, J_{pump} , перекачивающий кальций обратно в ЭР, и утечку кальция из ЭР, J_{leak} . Также учитываются два разнонаправленных потока кальция через плазматическую мембрану: J_{in} и J_{out} . Динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в цитозоли компартмента i , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, описывается модифицированной моделью Уллаха (Ullah et al., 2006) с учётом стохастической работы кальциевых каналов (Wu et al., 2019)

на мембране астроцита и диффузионной связи между компартментами и может быть представлена следующим дифференциальным уравнением:

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = J_{IP_3} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out} + J_{Ca_{diff}}, \quad (1.1)$$

где индекс $i = 1, \dots, 50$ соответствует номеру компартмента; t – время в секундах.

Уравнения, описывающие кальциевый обмен между цитозолем и ЭР, имеют вид:

$$J_{IP_3} = c_1 v_1 m_\infty^3 n_\infty^3 h_i^3 ([Ca^{2+}]_{ER_i} - [Ca^{2+}]_i), \quad (1.2)$$

$$J_{pump} = v_3 \frac{[Ca^{2+}]_i^2}{[Ca^{2+}]_i^2 + k_3^2}, \quad (1.3)$$

$$J_{leak} = c_1 v_2 ([Ca^{2+}]_{ER_i} - [Ca^{2+}]_i), \quad (1.4)$$

где

$$m_\infty = \frac{[IP_3]_i}{[IP_3]_i + d_1}, \quad (1.5)$$

$$n_\infty = \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + d_5}, \quad (1.6)$$

$[IP_3]_i$ – внутриклеточная концентрация ИТФ. Значения и биофизическое описание параметров модели представлены в таблице 1.1.

Концентрация Ca^{2+} в ЭР описывается следующим уравнением:

$$[Ca^{2+}]_{ER_i} = \frac{c_0 - [Ca^{2+}]_i}{c_1}. \quad (1.7)$$

Переменная инактивации h_i соответствует доле рецепторов ИТФ на мембране ЭР, которые не были инактивированы кальцием, и моделируется следующим образом (Ullah et al., 2006):

$$\frac{dh_i}{dt} = \frac{h_\infty - h_i}{\tau_h}, \quad (1.8)$$

где

$$h_{\infty} = \frac{Q_2}{Q_2 + [Ca^{2+}]_i}, \quad (1.9)$$

$$\tau_h = \frac{1}{a_2(Q_2 + [Ca^{2+}]_i)}, \quad (1.10)$$

$$Q_2 = d_2 \frac{[IP_3]_i + d_1}{[IP_3]_i + d_3}. \quad (1.11)$$

Кальциевый ток через плазматическую мембрану из внеклеточного пространства в цитозоль (J_{in}) является суммой трёх токов: постоянного тока кальция через пассивные каналы на мембране (J_{pass}), ёмкостного кальциевого тока (J_{CCE}) и стохастического тока кальция через плазматическую мембрану (J_{stoch}):

$$J_{in} = J_{pass} + J_{CCE} + J_{stoch}, \quad (1.12)$$

где J_{pass} определяет скорость потока Ca^{2+} через плазматическую мембрану.

Ток J_{CCE} зависит от концентрации ИТФ и описывается следующим образом (Dupont, Goldbeter, 1993):

$$J_{CCE} = v_6 \frac{[IP_3]_i^2}{[IP_3]_i^2 + k_2^2}. \quad (1.13)$$

Поток ионов Ca^{2+} через потенциал-зависимые кальциевые каналы на плазматической мембране описывается следующим уравнением (Zeng et al., 2009):

$$J_{stoch} = -\frac{I_{stoch}}{z_{Ca}FV}, \quad (1.14)$$

где V – объём компартмента отростка астроцита. Поскольку в рассмотренном случае компартмент представлял собой цилиндр с радиусом r и единичной высотой l , то объём $V = \pi r^2 l = \pi r^2$. Входящий стохастический кальциевый ток через VGCCs, I_{stoch} , зависит от величины движущей силы для ионов Ca^{2+} :

$$I_{stoch} = g_{stoch}(V_m - E_{Ca}) , \quad (1.15)$$

где V_m – постоянный потенциал астроцитарной мембраны, а g_{stoch} описывает проводимость мембраны для Ca^{2+} через VGCCs:

$$g_{stoch} = gSm_{stoch} , \quad (1.16)$$

где g – плотность проводимости и S – площадь плазматической мембраны компартмента, которая определяется как площадь поверхности цилиндра с единичной высотой: $S = 2\pi rl = 2\pi r$. m_{stoch} моделирует стохастическую динамику VGCCs и принимает значения из равномерного случайного распределения в интервале $[0, 1)$.

E_{Ca} определяет потенциал Нернста для кальция:

$$E_{Ca} = \frac{RT}{z_{Ca}F} \ln \frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i} , \quad (1.17)$$

где $[Ca^{2+}]_o$ – внеклеточная концентрация Ca^{2+} .

Обратный поток Ca^{2+} через плазматическую мембрану описывается следующим образом (Ullah et al., 2006):

$$J_{out} = k_1[Ca^{2+}]_i . \quad (1.18)$$

Динамика внутриклеточной концентрации ИТФ, $[IP_3]_i$, определяется продукцией ИТФ фосфолипазой $C\delta$ и деградацией ИТФ (Ullah et al., 2006):

$$\frac{d[IP_3]_i}{dt} = J_{PLC\delta} - \frac{1}{\tau_r} ([IP_3]_i - [IP_3]^*) + J_{IP3diff} , \quad (1.19)$$

где

$$J_{PLC\delta} = v_4 \frac{[Ca^{2+}]_i + (1 - \alpha)k_4}{[Ca^{2+}]_i + k_4} , \quad (1.20)$$

параметр v_4 описывает скорость регенерации ИТФ и управляет динамическим режимом астроцита, который может быть возбудимым при $v_4 = 0.3$ мкМ·с⁻¹ или

колебательным при $v_4 = 0.5 \text{ мкМ} \cdot \text{с}^{-1}$. В данной модели рассматривается возбудимый случай.

Общая кальциевая динамика отростка астроцита формируется внутриклеточной диффузией ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ. Диффузионные токи между компартментами описываются следующими уравнениями:

$$J_{Ca_{diff}} = d_{Ca} ([Ca^{2+}]_{i-1} + [Ca^{2+}]_{i+1} - 2[Ca^{2+}]_i), \quad (1.21)$$

$$J_{IP3_{diff}} = d_{IP3} ([IP_3]_{i-1} + [IP_3]_{i+1} - 2[IP_3]_i), \quad (1.22)$$

где параметры d_{Ca} и d_{IP3} определяют скорость диффузии для ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ, соответственно. В модели учитываются следующие граничные условия: $[Ca^{2+}]_0 = [Ca^{2+}]_1$, $[IP_3]_0 = [IP_3]_1$; $[Ca^{2+}]_{N+1} = [Ca^{2+}]_N$, $[IP_3]_{N+1} = [IP_3]_N$.

Таблица 1.1. Параметры модели отростка астроцита

Параметр	Значение	Определение
c_0	2 мкМ	Общая концентрация Ca^{2+} в клетке, отнесённая к объёму цитозоли
c_1	0.185	Отношение объёма ЭР к объёму цитозоли
v_1	6 с^{-1}	Максимальная скорость ИТФ-зависимого Ca^{2+} -индуцированного высвобождения Ca^{2+}
v_2	0.11 с^{-1}	Максимальная скорость утечки Ca^{2+} из ЭР
v_3	$2.2 \text{ мкМ} \cdot \text{с}^{-1}$	Максимальная скорость закачки Ca^{2+} в ЭР с помощью SERCA
v_4	$0.3 \text{ мкМ} \cdot \text{с}^{-1}$	Максимальная скорость продукции ИТФ Ca^{2+} -зависимой PLC δ
J_{pass}	$0.025 \text{ мкМ} \cdot \text{с}^{-1}$	Скорость утечки Ca^{2+} через плазматическую мембрану
v_6	$0.2 \text{ мкМ} \cdot \text{с}^{-1}$	Максимальная скорость ёмкостного кальциевого тока

k_1	0.5 с ⁻¹	Константа скорости высвобождения Ca ²⁺
k_2	1 мкМ	Константа полунасыщения для зависимого от агониста поступления Ca ²⁺
k_3	0.1 мкМ	Константа активации для SERCA
k_4	1.1 мкМ	Константа диссоциации для Ca ²⁺ -зависимой продукции ИТФ
d_1	0.13 мкМ	Константа диссоциации для ИТФ
d_2	1.049 мкМ	Константа диссоциации для ингибирования Ca ²⁺
d_3	0.9434 мкМ	Константа диссоциации рецептора для ИТФ
d_5	0.082 мкМ	Константа диссоциации для активации Ca ²⁺
a_2	0.14 мкМ ⁻¹ ·с ⁻¹	Константа ингибирования Ca ²⁺
$[IP_3^*]$	0.3 мкМ	Равновесная концентрация ИТФ
$1/\tau_r$	0.14 с ⁻¹	Скорость деградации ИТФ
α	0.8	Коэффициент в интервале от 0 до 1
g	3.5 пСм·мкМ ⁻²	Плотность проводимости
V_m	-70 мВ	Мембранный потенциал
r	0.05 - 7 мкМ	Радиус астроцитарного компартмента
l	1	Единичная длина компартмента
R	8.31 Дж·К ⁻¹ ·М ⁻¹	Универсальная газовая постоянная
T	293 К	Абсолютная температура
z_{Ca}	2	Заряд иона Ca ²⁺
F	96485 Кл·М ⁻¹	Постоянная Фарадея
$[Ca^{2+}]_o$	10 ⁻⁵ - 4 мМ	Внеклеточная концентрация Ca ²⁺
d_{Ca}	0.1 мкМ ² ·с ⁻¹	Коэффициент диффузии ионов Ca ²⁺
d_{IP_3}	0.1 мкМ ² ·с ⁻¹	Коэффициент диффузии молекул ИТФ

Для получения кальциевой динамики в астроцитарном отростке согласно предложенной модели приведённые выше дифференциальные уравнения интегрировались неявным методом Рунге-Кутты 2-го порядка (модифицированным методом Эйлера), оптимизированным для уравнений, содержащих стохастический шум, с шагом интегрирования $\Delta t = 0.01$ с. Пример реализаций внутриклеточной концентрации кальция в компартментах отростка астроцита, $[Ca^{2+}]_i$, представлен на рисунке 1.2 а. Сигналы каждого компартмента характеризуются наличием выраженных событий кратковременного увеличения концентрации $[Ca^{2+}]_i$, так называемых кальциевых осцилляций. Локальные кальциевые события детектировались пороговым методом автоматически. Для расчёта порога T использовалась медиана сигнала и медианное отклонение (MAD) согласно формуле:

$$T_i = median([Ca^{2+}]_i) + k \cdot MAD([Ca^{2+}]_i), \quad (1.23)$$

где k – множитель, принимающий значение в диапазоне от 3 до 8. Точное время начала каждого локального события определялось по первому значению производной нарастающего сигнала, превышающему 75-й перцентиль, во временном окне длительностью 4 секунды до достижения порога. Из-за специфики формы получаемых сигналов окончание каждого события в подавляющем большинстве случаев могло быть установлено по первому после пика события пересечению сигналом собственной медианы (рисунок 1.2 б).

Стоит отметить, что локальные кальциевые импульсы, сгенерированные в отдельных компартментах, благодаря внутриклеточной диффузии ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ могут распространяться по отростку астроцита, формируя кальциевые автоволны (пространственно-распределённые кальциевые паттерны). Такая совокупность сигналов, наблюдаемых как непрерывающаяся последовательность локальных кальциевых событий, возникающих на соседних компартментах с короткой временной задержкой (перекрывающихся во времени и с интервалом не более 4 секунд), автоматически детектировалась как один паттерн. Он может распространяться как в одном, так и в обоих направлениях от места инициирования (рисунок 1.2 б).

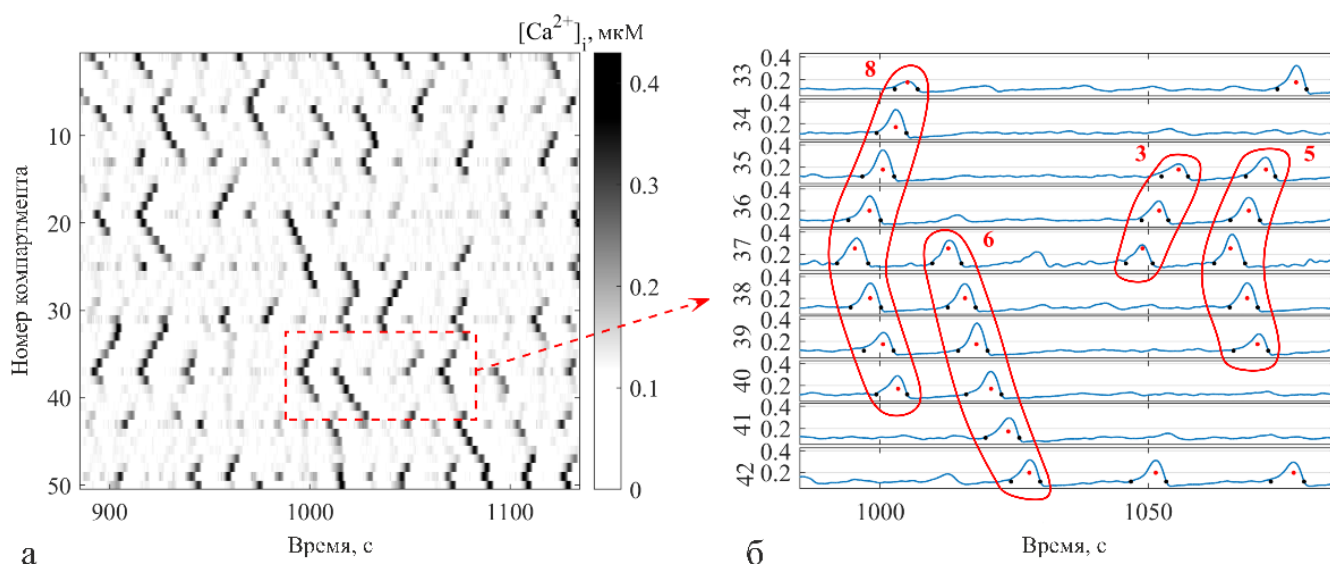


Рисунок 1.2. Пример спонтанной Ca^{2+} сигнализации в отростке астроцита, индуцированной стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов на плазматической мембране. а – реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} во всех 50 компартментах отростка. б – детектирование локальных Ca^{2+} импульсов и Ca^{2+} автоволн (пространственно-распределённых Ca^{2+} паттернов). Сигнал от компартмента № 37 может распространяться вдоль отростка как в одну, так и в обе стороны. Синим отложены Ca^{2+} сигналы, чёрными точками на уровне медианы сигнала отмечены начала и окончания Ca^{2+} колебаний, красными точками на уровне порога детектирования, рассчитанного по формуле (1.23), отмечены максимумы детектированных событий. Красными контурами выделены пространственно-распределённые Ca^{2+} паттерны и число вовлечённых в них компартментов.

1.2. Результаты

В рассматриваемой модели была вычислена средняя скорость распространения кальциевых автоволн по отростку астроцита в зависимости от коэффициента диффузии ионов Ca^{2+} (рисунок 1.3), которая составила 4.35 ± 0.75 $\text{мкм} \cdot \text{с}^{-1}$. Согласно экспериментальным данным (экспериментальные данные группы проф. Понимаскина Е. Медицинская школа Ганновера, Германия), полученным для отростков астроцита из культуры (рисунок 1.4), средняя скорость распространения кальциевых волн по астроцитарным отросткам составляет 5.41 ± 0.87 $\text{мкм} \cdot \text{с}^{-1}$, что соответствует значениям средней скорости, полученным в модели.

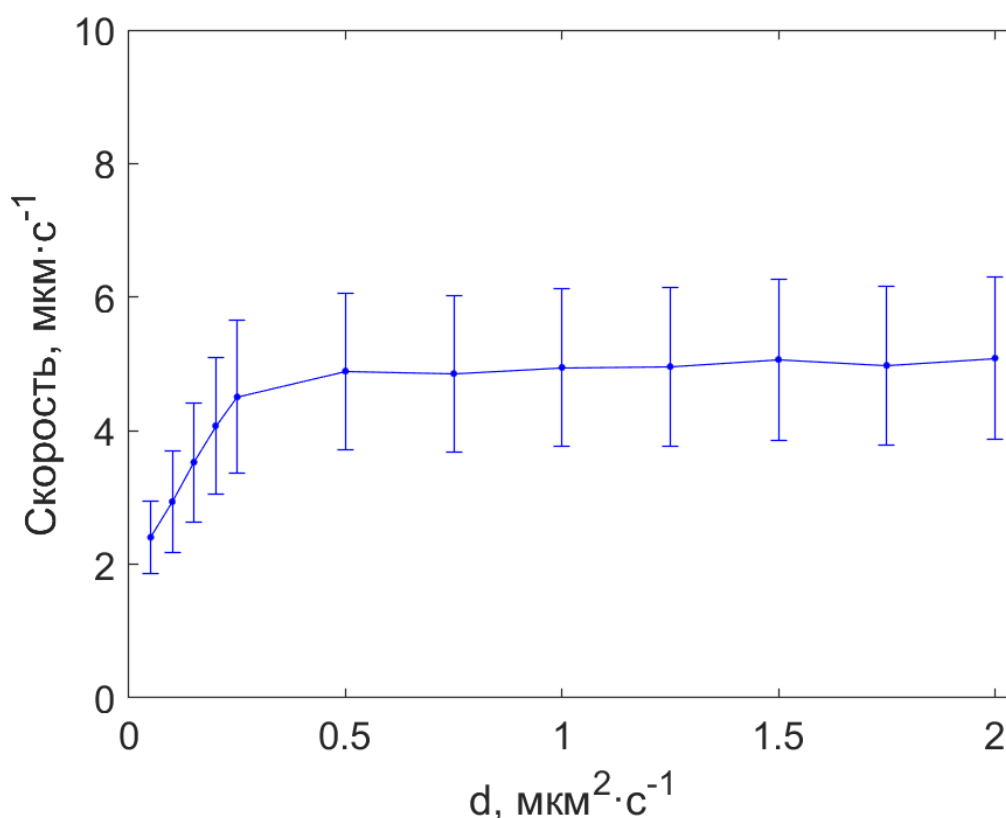


Рисунок 1.3. Зависимость средней скорости распространения кальциевых автоволн по отростку астроцита от коэффициента диффузии ионов Ca^{2+} .

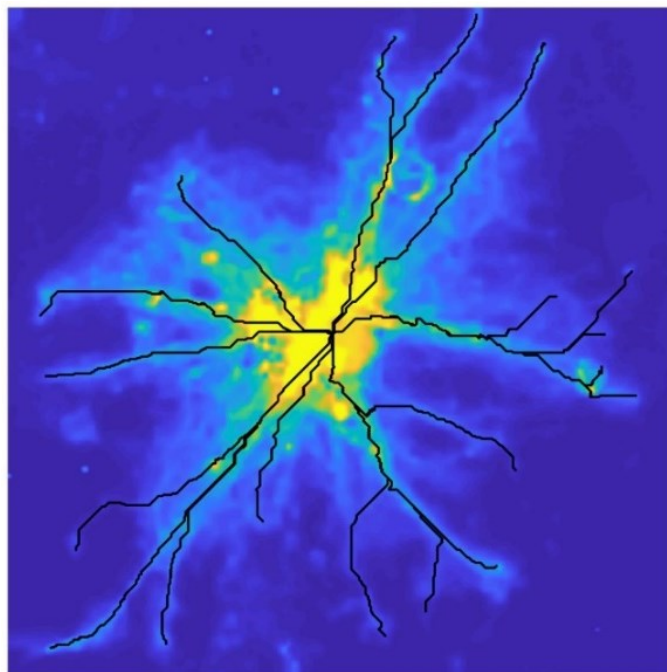


Рисунок 1.4. Изображение астроцита из культуры, экспрессирующей кальциевый индикатор. Чёрными линиями отображена реконструкция астроцитарных отростков. Экспериментальные данные группы проф. Понимаскина Е. Медицинская школа Ганновера, Германия (Head of Department at Hannover Medical School Hannover, Germany).

На основе разработанной модели были исследованы характеристики шумоиндуцированной пространственно-временной динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в отростке астроцита в зависимости от его геометрии, размера внутриклеточного хранилища кальция, ЭР, и равновесной концентрации молекул ИТФ.

Одним из основных параметров, влияющих на частоту генерации локальных кальциевых сигналов в компартментах, является отношение объёма внутриклеточного хранилища кальция, ЭР, к объёму цитозоли. В модели данное отношение задаётся параметром c_1 . Были исследованы характеристики спонтанной кальциевой активности при варьировании параметра c_1 в диапазоне $[0.233, 0.24]$ (рисунок 1.5). А именно были посчитаны частоты возникновения локальных кальциевых импульсов и кальциевых автоволн и функции плотности вероятности дальностей распространения и длительностей кальциевых автоволн. Было выявлено, что кальциевая динамика в отростке астроцита зависит от

размера ЭР: с увеличением относительной доли объёма ЭР в объёме всей цитозоли увеличивается частота генерации локальных кальциевых импульсов и частота генерации кальциевых автоволн (рисунок 1.5 *а–в*). Полученные плотность распределения дальностей распространения кальциевых автоволн (рисунок 1.5 *з*) и плотность распределения их длительностей (рисунок 1.5 *д*) показали, что при увеличении размера внутриклеточных хранилищ кальция дальность распространения кальциевых автоволн в отростке и их длительность также увеличиваются. Согласно экспериментальным данным (Wu et al., 2019), частота возникновения спонтанных кальциевых событий в отростках астроцитов принимает значения в интервале от 0 до 8 мин⁻¹. Частота генерации кальциевых сигналов, полученная в модели, соответствует данным значениям. Выбранные в модели значения отношения объёма ЭР к объёму цитозоли также соответствуют значениям, полученным в экспериментальных исследованиях ($c_1 \in [0.05, 0.3]$; Patrushev et al., 2013; Wu et al., 2019).

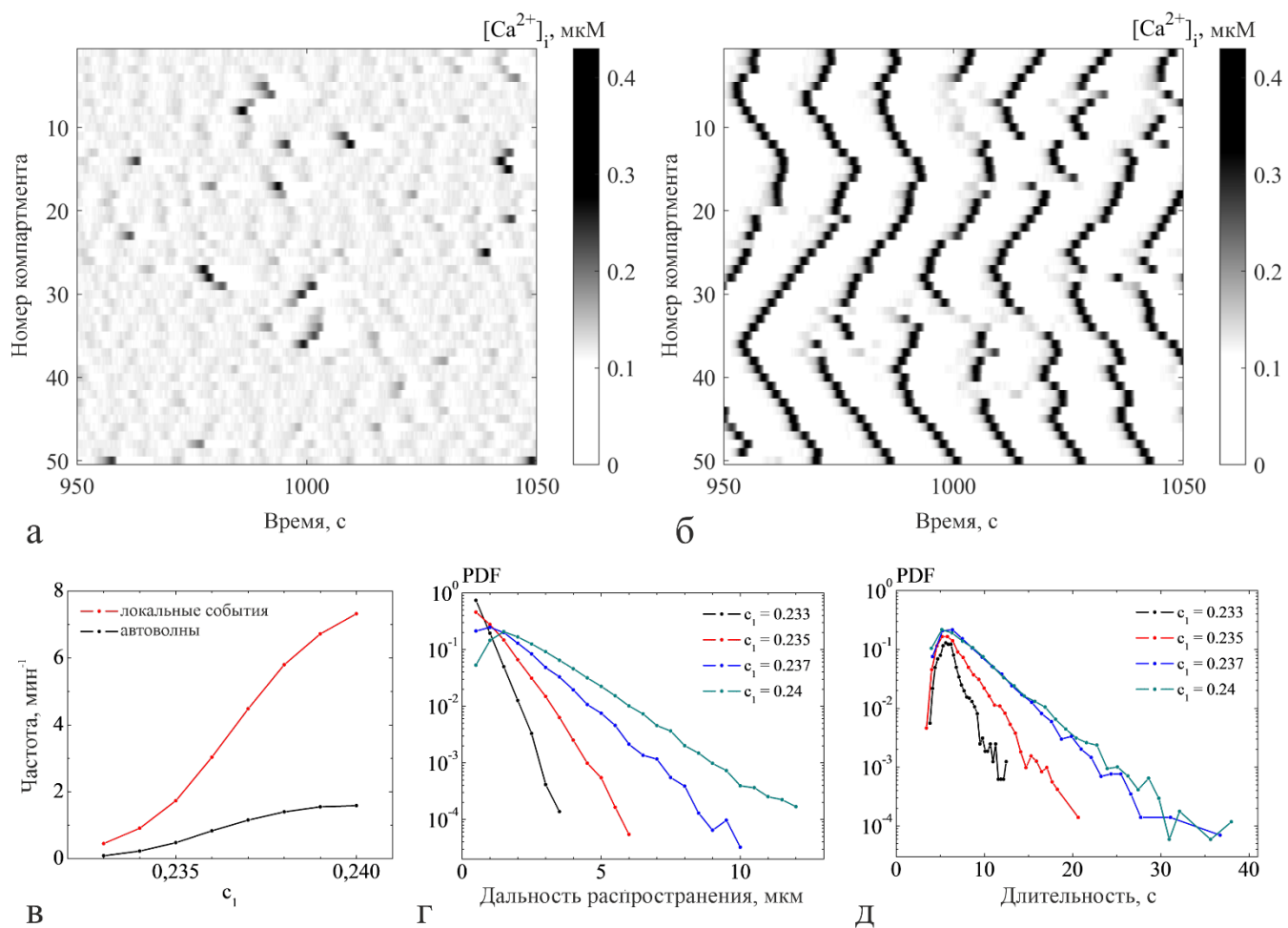


Рисунок 1.5. Примеры Ca^{2+} активности в отростке астроцита для значений c_I , отношения объёмов ЭР и цитозоли, в интервале $[0.233, 0.24]$: реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} для $c_I = 0.233$ (а) и для $c_I = 0.24$ (б), частоты возникновения локальных Ca^{2+} импульсов и Ca^{2+} автоволн в данном интервале параметра c_I (в), а также плотности вероятностей дальностей распространения (г) и длительностей (д) Ca^{2+} автоволн в отростке астроцита.

Для исследования влияния геометрии отростка астроцита на динамику внутриклеточной концентрации Ca^{2+} были рассмотрены случаи моделирования отростков разной толщины. Увеличение радиуса компартмента, r , приводит к уменьшению отношения площади поверхности компартмента к его объёму пропорционально $\sim 1/r$ в уравнении (1.14). Поэтому увеличение радиуса компартмента приводит к уменьшению величины входного стохастического кальциевого тока через VGCCs, что, соответственно, снижает вероятность генерации шумоиндуцированных локальных кальциевых импульсов. В данном исследовании радиус компартментов принимал значения в интервале от 1 до 2 мкм. На рисунке 1.6 *а, б* представлена спонтанная кальциевая активность для крайних значений радиуса компартментов. Анализ характеристик спонтанной кальциевой сигнализации показал, что частота генерации локальных кальциевых сигналов, как и частота формирования кальциевых автоволн, уменьшается при увеличении радиуса компартментов (рисунок 1.6 *в*). При этом дальности распространения (рисунок 1.6 *г*) и длительности (рисунок 1.6 *д*) распространяющихся по отростку кальциевых автоволн с ростом радиуса компартментов плавно увеличиваются. Это можно объяснить следующим образом. Уменьшение радиуса компартмента приводит к усилению входного стохастического кальциевого тока, что, в свою очередь, увеличивает частоту генерации шумоиндуцированных локальных кальциевых импульсов. Такое увеличение гетерогенности кальциевой сигнализации в единичных компартментах нарушает формирование в отростке кальциевых автоволн и, соответственно, сокращает их дальность распространения и длительность. Экспериментально было показано, что более высокое отношение площади поверхности тонких астроцитарных отростков к их объёму определяет более высокую частоту спонтанных кальциевых событий (Wu et al., 2019), что совпадает с результатами модели. В соответствии с экспериментальными исследованиями, радиус отростков астроцита принимает значения из интервала $r \in [0.01, 7]$ мкм (Wu et al., 2019), при этом было показано, что в среднем большинство кальциевых сигналов генерируется в астроцитарных отростках с радиусом $r \in [0.5, 2]$ мкм

(Wu et al., 2019). Значения радиуса компартментов, рассматриваемые в модели, соответствуют экспериментально полученным размерам отростков астроцита.

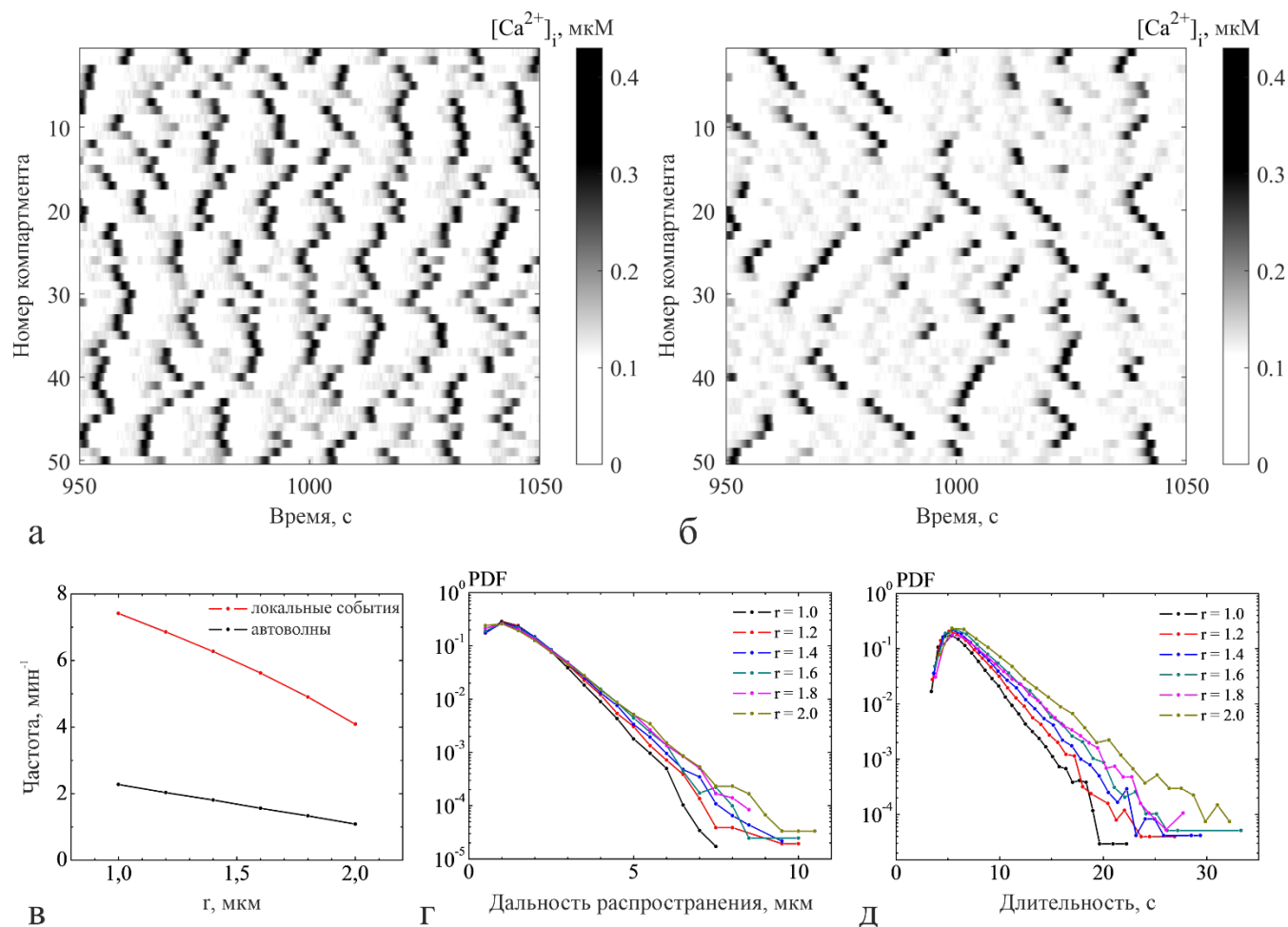


Рисунок 1.6. Спонтанная Ca^{2+} активность в отростке астроцита, индуцированная стохастической работой VGCCs, при вариации радиуса компартментов: реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при $r = 1$ μm (а) и $r = 2$ μm (б), частоты возникновения локальных Ca^{2+} импульсов и Ca^{2+} автоволн в данном интервале r (в), плотности вероятностей дальностей распространения (г) и длительностей (д) Ca^{2+} автоволн в отростке астроцита.

В модели также была исследована зависимость характеристик кальциевой активности от равновесной внутриклеточной концентрации ИТФ ($[IP_3^*]$). Как следует из анализа кальциевой динамики изолированного компартмента (Гордлеева и др., 2012), изменения концентрации ИТФ могут привести к возникновению кальциевых импульсов. Было показано, что увеличение равновесного уровня ИТФ приводит к мягкому возникновению колебаний через бифуркацию Андронова-Хопфа (Гордлеева и др., 2012). Результаты

моделирования показали, что при увеличении уровня $[IP_3^*]$ возрастает частота генерации локальных кальциевых импульсов в каждом компартменте, что ведёт к увеличению частоты формирования кальциевых автоволн (рисунок 1.7 а–в). Подобный эффект можно объяснить тем, что повышение равновесного уровня ИТФ приводит к повышению доли открытых ИТФ-зависимых кальциевых каналов на ЭР, следствием чего является увеличение выхода Ca^{2+} из ЭР и повышение его концентрации. Дальности распространения и длительности кальциевых автоволн также увеличились (рисунок 1.7 г, д).

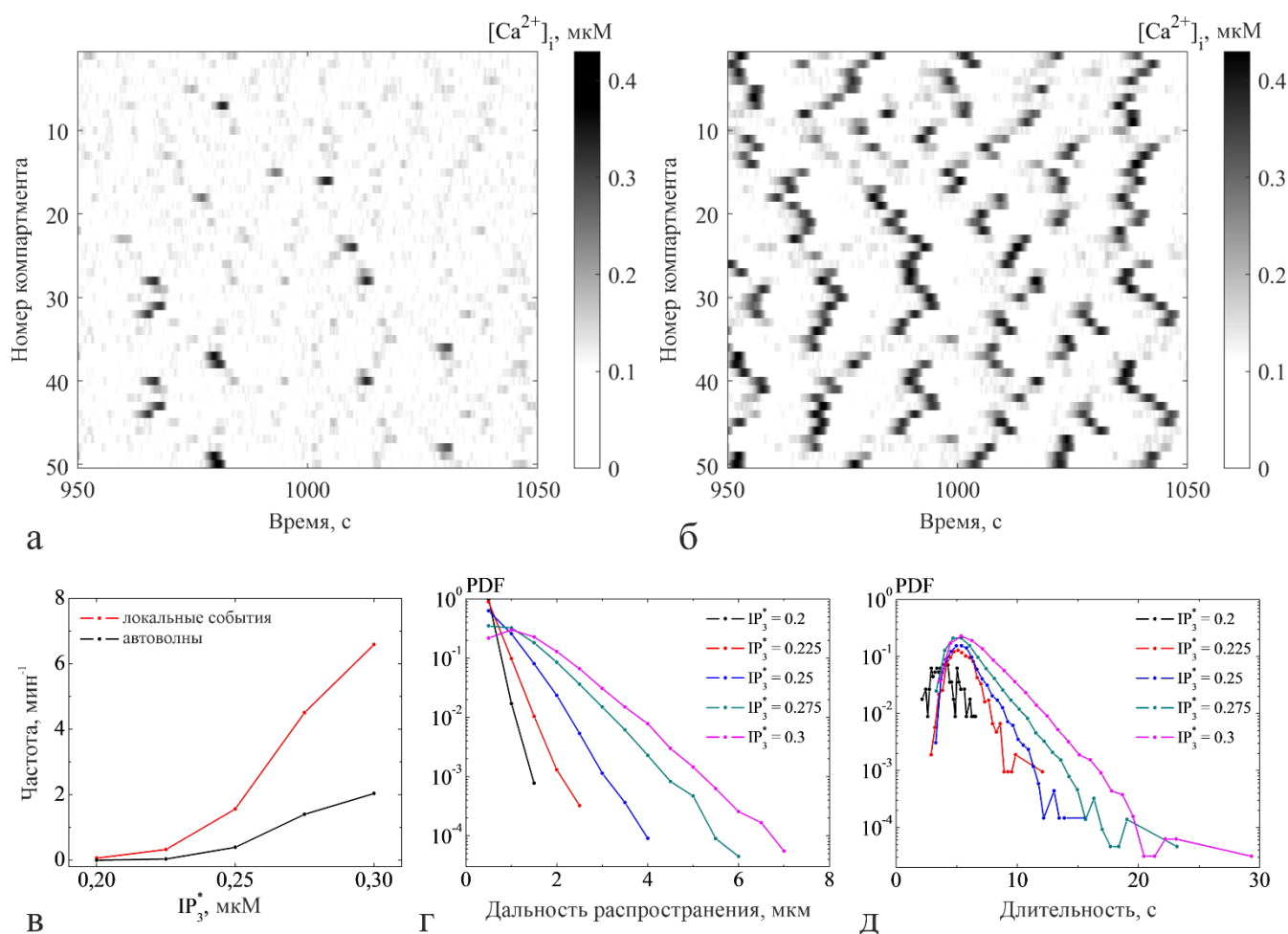


Рисунок 1.7. Спонтанная Ca^{2+} активность в отростке астроцита для разных значений равновесной внутриклеточной концентрации ИТФ: реализации $[Ca^{2+}]_i$ при $[IP_3^*] = 0.2$ μM (а) и $[IP_3^*] = 0.3$ μM (б), частоты генерации локальных Ca^{2+} импульсов и формирования пространственно-распределённых Ca^{2+} автоволн (в), а также плотности вероятностей дальностей распространения (г) и длительностей (д) Ca^{2+} автоволн для пяти значений $[IP_3^*]$.

1.3. Выводы к главе 1

В данной главе была разработана и исследована пространственно-распределённая модель спонтанной кальциевой активности в отростке астроцита, описывающая динамику генерации и распространения шумоиндуцированных локальных кальциевых импульсов и механизмы формирования кальциевых автоволн. Спонтанные кальциевые сигналы индуцированы стохастической работой потенциал-зависимых кальциевых каналов на плазматической мембране астроцита. Были исследованы характеристики шумоиндуцированной пространственно-временной динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в отростке астроцита в зависимости от его геометрии, размеров внутриклеточных хранилищ кальция и равновесной внутриклеточной концентрации молекул ИТФ. Показано, что кальциевая динамика в отростке астроцита зависит от размера внутриклеточного хранилища Ca^{2+} : с увеличением относительной доли объёма внутриклеточного хранилища в объёме всей цитозоли увеличивается частота генерации локальных кальциевых импульсов и частота генерации распространяющихся по отростку кальциевых автоволн, а также дальность распространения автоволн и их длительность. Аналогичный эффект наблюдался также при повышении равновесной внутриклеточной концентрации молекул ИТФ. При варьировании толщины отростка была обнаружена обратная зависимость частоты генерации локальных кальциевых импульсов и кальциевых автоволн от радиуса компартментов. Показано, что с увеличением радиуса компартментов увеличиваются дальности распространения и длительности распространяющихся по отростку кальциевых автоволн. Представленная модель качественно воспроизводит экспериментально наблюдаемую спонтанную кальциевую активность в срезах гиппокампа и в первичных культурах астроцитов гиппокампа (Wu et al., 2019). Средняя скорость распространения кальциевой автоволны по отростку астроцита, предсказываемая моделью, соответствует экспериментальным данным.

Глава 2. Исследование влияния астроцитарной регуляции передачи сигналов в нейронных сетях на регуляризацию активности нейронов

Обладея собственной нетривиальной динамикой, нейроны и астроциты формируют сети со сложными межклеточными взаимодействиями. Характерной особенностью коллективной динамики таких сетей является наличие таких нелинейных эффектов, как мультистабильность, синхронизация, формирование структур активности. Считается, что эти феномены лежат в основе различных процессов обработки информации в мозге, например, обучения и памяти, а также в основе процессов развития патологической активности, например, эпилепсии.

В данной главе исследуется роль механизмов астроцитарной регуляции передачи сигналов в нейронных сетях в процессах формирования синхронизации активности нейронов. Для этого была разработана модель малого нейрон-астроцитарного ансамбля, состоящего из 6 синаптически связанных нейронных осцилляторов и 6 кальциевых осцилляторов, взаимодействие между которыми осуществляется посредством диффузии ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ. В качестве модели динамики мембранного потенциала отдельного нейрона была выбрана модель Ходжкина-Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952). Рассматривается случай упорядоченной топологии связей («все со всеми») в нейронной сети. Для описания динамики кальциевого осциллятора используется модель Уллаха (Ullah et al., 2006). Астроцитарная сеть представляет собой регулярную решётку, где каждый элемент связан только с ближайшими соседями. Воздействие астроцитов на нейроны учитывается как медленная модуляция весов синаптических связей в нейронной сети, пропорциональная амплитуде кальциевых сигналов. Другими словами, на сетевом уровне изучается возможность адаптивной перестройки колебательно-волновых паттернов за счёт астроцит-индуцированной регуляции синаптической передачи. Оценка синхронизации активности нейронов производится путём вычисления корреляции сигнализации нейронной сети.

Влияние астроцитов на динамику нейронной сети состоит в возбуждении коррелированных во времени паттернов нейронной активности, обусловленных астроцито-зависимым усилением взаимодействия между нейронами на временных масштабах астроцитарной динамики. Показано, что синхронизированная кальциевая сигнализация астроцитарной сети приводит к коррелированной активности в нейронной сети, возникающей на фоне некоррелированной во времени спонтанной импульсной активности, индуцированной внешней шумовой стимуляцией. Исследованы характеристики коррелированной активности в нейронной сети в зависимости от свойств внешней шумовой стимуляции, силы астроцитарной регуляции синаптической передачи, а также степени влияния нейронов на астроциты. Представленные результаты в полной мере отражены в статье Ермолаева, А.В. Астроцит-индуцированная синхронизация активности нейронной сети / А.В. Ермолаева, В.Б. Казанцев, С.Ю. Гордлеева // Известия вузов. ПНД. – 2025. – Т. 33. – № 2. – С. 202-220.

2.1. Описание модели

Модель нейронной сети

Нейронная сеть состоит из 6 синаптически связанных нейронов Ходжкина-Хаксли. Рассматривается случай упорядоченной топологии связей («все со всеми») в нейронной сети (рисунок 2.1). Мембранный потенциал каждого нейрона изменяется в соответствии со следующим уравнением баланса ионных токов (Hodgkin, Huxley, 1952):

$$C \frac{dV^{(i)}}{dt} = I_{channel}^{(i)} + I_{app}^{(i)} + I_{syn}^{(ij)} + I_P^{(i)}, \quad (2.1)$$

где индекс $i = 1, \dots, 6$ соответствует номеру нейрона в ансамбле; j – индекс входной связи; t – время в миллисекундах.

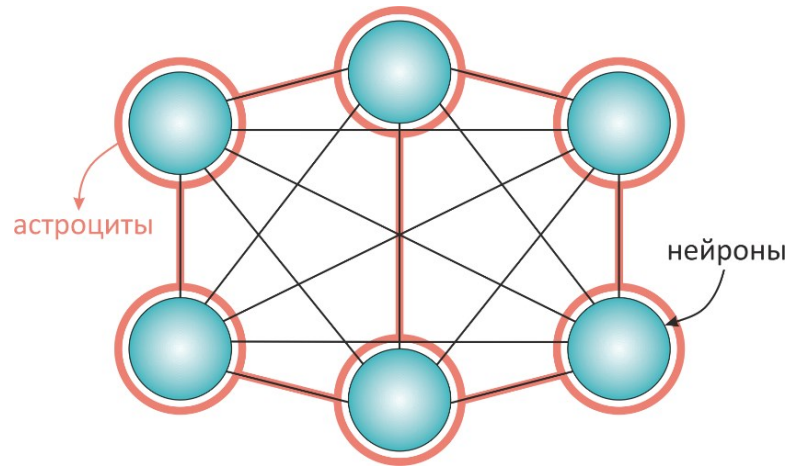


Рисунок 2.1. Схема модели нейрон-астроцитарной сети, состоящей из 6 синаптически связанных нейронов и 6 диффузионно-связанных астроцитов. Каждый астроцит соединён с 1 близрасположенным нейроном.

Динамика ионных токов (натриевого, калиевого и тока утечки) описывается следующим уравнением:

$$I_{channel} = -g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - g_Kn^4(V - E_K) - g_{leak}(V - E_{leak}), \quad (2.2)$$

где g_{Na} и g_K означают проводимости натриевых и калиевых каналов; E_{Na} и E_K – потенциалы реверсии для натрия и калия; g_{leak} и E_{leak} – проводимость и реверсивный потенциал канала утечки, соответственно.

Изменения проводимости ионных каналов в зависимости от мембранного потенциала определяются воротными переменными m , h (активационная и инактивационная натриевая переменная, соответственно), и n (активационная калиевая переменная). Уравнения ниже описывают кинетику натриевого канала нейрона:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (2.3)$$

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 40)}{1 - \exp(-(V + 40)/10)}, \quad (2.4)$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(-\frac{V + 65}{18}\right), \quad (2.5)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (2.6)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(-\frac{V + 65}{20}\right), \quad (2.7)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + \exp(-(V + 35)/10)}. \quad (2.8)$$

Динамика калиевого канала нейрона описывается следующими уравнениями:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (2.9)$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(V + 55)}{1 - \exp(-(V + 55)/10)}, \quad (2.10)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(-\frac{V + 65}{80}\right). \quad (2.11)$$

Внешний ток $I_{app}^{(i)}$ моделирует постоянную мембранную деполяризацию и определяет динамический режим нейрона. В зависимости от уровня мембранной деполяризации нейрон может находиться в возбудимом (нейрон не генерирует импульсы), автоколебательном (нейрон генерирует последовательность импульсов) или бистабильном (в зависимости от начальных условий может установиться возбудимый или автоколебательный режим) режиме. На рисунке 2.2 представлена бифуркационная диаграмма, на которой показано, что при выбранных параметрах нейрон находится в бистабильном состоянии при $5.3 \text{ мкА/см}^2 < I_{app} < 8.5 \text{ мкА/см}^2$. В данной модели все нейронные генераторы находятся в возбудимом состоянии, и $I_{app}^{(i)} = 5 \text{ мкА/см}^2$.

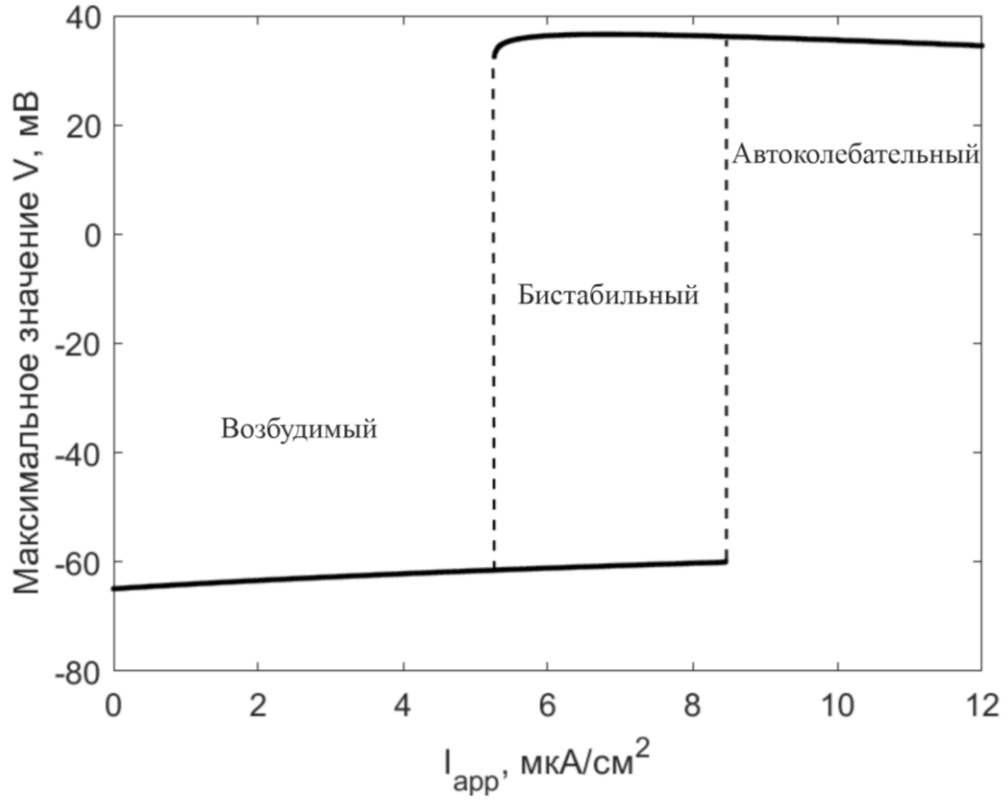


Рисунок 2.2. Зависимость амплитуды импульсов нейрона от величины мембранной деполяризации.

Каждый нейрон стимулируется последовательностью импульсов Пуассона $I_p^{(i)}$ со средней частотой λ , моделирующей воздействие внешней нейронной сети на нейрон из рассматриваемого ансамбля. Каждый пуассоновский импульс имеет постоянную длительность 10 мс и постоянную амплитуду, которая выбирается независимо для каждого импульса из равномерного случайного распределения в интервале $[-1.8, 1.8]$. Последовательности пуассоновских импульсов, подаваемые на разные нейроны, независимы между собой.

Импульсное взаимодействие между нейронами в сети описывает процесс возбуждающей химической синаптической передачи и моделируется при помощи суммарного входного постсинаптического тока $I_{syn}^{(ij)}$:

$$I_{syn}^{(ij)} = \sum_j \frac{g_{syn_{eff}}(E_{syn} - V^{(j)})}{1 + \exp(-(V^{(i)} - \theta_{syn})/k_{syn})}, \quad (2.12)$$

где j – индекс входной связи; параметр $g_{syn_{eff}}$ описывает синаптический вес связи, модулируемый астроцитом; реверсивный синаптический потенциал $E_{syn} = 0$ мВ для возбуждающего синапса; параметры θ_{syn} и k_{syn} обозначают среднее значение и наклон функции синаптической активации, соответственно.

При возникновении потенциала действия на нейроне происходит высвобождение порции нейромедиатора (в частности, глутамата). Уравнение, описывающее динамику внеклеточной концентрации нейромедиатора, $G^{(i)}$, имеет вид:

$$\frac{dG}{dt} = -\alpha_G G + \beta_G H(V), \quad (2.13)$$

где

$$H(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V}{0.5}\right)}, \quad (2.14)$$

параметр α_G определяет скорость релаксации концентрации до стационарного уровня, а β_G – эффективность высвобождения нейромедиатора.

Генерация импульсов нейронами индуцирует кальциевую сигнализацию в астроцитах, которая происходит за счёт связывания нейромедиатора с рецепторами на астроцитарной мембране и повышения внутриклеточной концентрации ИТФ, описываемого следующим уравнением:

$$J_{glu} = \frac{\alpha_{glu}}{1 + \exp\left(-\frac{G - 0.4}{0.01}\right)}, \quad (2.15)$$

где параметр α_{glu} управляет степенью воздействия нейронов на астроциты. Ток J_{glu} добавляется в уравнение (1.19), описывающее динамику внутриклеточной концентрации ИТФ астроцита.

Модель астроцитарной сети

Астроцитарная сеть состоит из 6 диффузионно-связанных кальциевых осцилляторов и представляет собой регулярную решётку, где каждый элемент связан только с ближайшими соседями. Динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} отдельного астроцита описывается с помощью модели Уллаха (Ullah et al., 2006), рассмотренной в первой главе, и может быть представлена следующим дифференциальным уравнением:

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = J_{IP_3} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out} + J_{Ca_{diff}}, \quad (2.16)$$

где индекс $i = 1, \dots, 6$; $[Ca^{2+}]_i$ – внутриклеточная концентрация Ca^{2+} ; t – время в секундах.

Кальциевый поток через плазматическую мембрану из внеклеточного пространства в цитозоль описывается следующим образом:

$$J_{in} = v_5 + v_6 \frac{[IP_3]_i^2}{[IP_3]_i^2 + k_2^2}. \quad (2.17)$$

Динамика внутриклеточной концентрации ИТФ, $[IP_3]_i$, определяется продукцией ИТФ Ca^{2+} -зависимой фосфолипазой $C\delta$ ($J_{PLC\delta}$), продукцией ИТФ фосфолипазой $C\beta$ (J_{glu}), которая зависит от концентрации нейромедиатора (глутамата) во внеклеточной среде, и процессом деградации молекул ИТФ (Ullah et al., 2006):

$$\frac{d[IP_3]_i}{dt} = J_{PLC\delta} - \frac{1}{\tau_r} ([IP_3]_i - [IP_3^*]) + J_{glu} + J_{IP_3_{diff}}. \quad (2.18)$$

Подробное описание системы уравнений представлено в первой главе.

Токи $J_{Ca_{diff}}$ и $J_{IP_3_{diff}}$ моделируют диффузию ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ, соответственно, через гЭП-контакты между астроцитами в сети и могут быть выражены следующим образом:

$$J_{Ca_{diff}} = d_{Ca}(\Delta Ca)_i, \quad (2.19)$$

$$J_{IP3_{diff}} = d_{IP3}(\Delta IP3)_i, \quad (2.20)$$

где параметры d_{Ca} и d_{IP3} описывают скорости диффузии ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ, соответственно. $(\Delta Ca)_i$ и $(\Delta IP3)_i$ являются дискретными операторами Лапласа:

$$(\Delta Ca)_i = \sum_{m=1}^N [Ca^{2+}]_m - N[Ca^{2+}]_i, \quad (2.21)$$

$$(\Delta IP3)_i = \sum_{m=1}^N [IP3]_m - N[IP3]_i, \quad (2.22)$$

где N – количество ближайших соседей астроцита i . В рассматриваемой модели учитываются следующие граничные условия: $N = 2$ для крайних левых и крайних правых элементов сети, $N = 3$ – для центральных.

В модели предполагается, что каждый астроцит из сети взаимодействует с одним нейроном посредством модуляции весов входных синаптических связей, которая активируется при превышении концентрацией Ca^{2+} в астроците порогового значения. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} индуцирует высвобождение глутамата из астроцита. В модели рассматривается действие астроцитарного глутамата на внесинаптические NMDARs на постсинапсе, индуцирующее усиление постсинаптического тока нейрона j . Динамикой глутамата в модели нейрон-астроцитарной сети пренебрегается, и астроцитарная регуляция синаптической передачи описывается как Ca^{2+} -зависимое изменение веса (эффективности) синаптической связи ij -го синапса:

$$g_{syn_{eff}} = g_{syn}(1 + g_{astro}[Ca^{2+}]), \text{ если } [Ca^{2+}] > 0.2 \text{ мкМ}, \quad (2.23)$$

где g_{syn} – это синаптический вес без воздействия астроцита, g_{astro} – эффективность астроцитарной регуляции синаптической передачи.

Биофизическое описание параметров, используемых в данной модели нейрон-астроцитарной сети, и их значения представлены в таблице 2.1. Описанные выше дифференциальные уравнения интегрировались неявным методом Рунге-Кутты 2-го порядка (модифицированным методом Эйлера), с шагом интегрирования $\Delta t = 0.1$ мс.

Стоит обратить внимание, что единицей времени в модели нейрона является одна миллисекунда. Из-за более медленной временной шкалы в модели астроцита эмпирические константы обозначаются с использованием секунд в качестве единиц времени. При интегрировании объединённой системы дифференциальных уравнений время астроцитарной модели перемасштабируется таким образом, чтобы единицы измерения в обоих моделях совпадали.

Для количественной оценки степени синхронизации сигнализации нейронной сети была выбрана мера коррелированности, основанная на нормализованных кросс-корреляциях активности пар нейронов в сети (Wang, Buzsáki, 1996). Время численной симуляции делилось на интервалы $T = 1500$ мс. В каждом интервале была вычислена средняя частота нейронной активности Ω , равная обратной величине среднего межимпульсного интервала в сети. Далее интервал T делился на отрезки $\Delta t = \tau = 0.1/\Omega$. Последовательности импульсов нейронов были бинаризованы следующим образом: 0 – нет потенциала действия в окне τ , 1 – есть потенциал действия в окне τ . Коррелированность сигнализации двух нейронов i и j измерялась их кросс-корреляцией последовательностей импульсов с нулевой задержкой по времени во временном интервале τ :

$$k_{i,j}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^N X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^N X(l) \sum_{l=1}^N Y(l)}}, \quad (2.24)$$

где $T / N = \tau$, $X(l)$ и $Y(l)$ – бинаризованные последовательности импульсов нейронов.

Корреляция активности нейронной сети $k(t)$ вычислялась как среднее значение $k_{i,j}(\tau)$ по всем парам нейронов в сети. По полученным реализациям $k(t)$ были определены пики корреляции на временах кальциевых импульсов в астроцитах ($[Ca^{2+}] > 0.2$ мкМ). Коррелированная активность нейронной сети оценивалась по следующим характеристикам: максимальное значение, ширина и период следования пиков корреляции. Для определения уровня, по которому вычислялась ширина пиков корреляции, использовалась медиана сигнала и медианное отклонение аналогично уравнению (1.23), где множитель k принимал значение в диапазоне от 1 до 3. Каждая характеристика была усреднена по всем кальциевым импульсам астроцитов в численном эксперименте.

Таблица 2.1. Параметры модели нейрон-астроцитарной сети

Параметр	Значение	Определение
C	$1 \text{ мкФ} \cdot \text{см}^{-2}$	Удельная ёмкость мембраны нейрона
g_{Na}	$120 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$	Проводимость натриевых каналов
g_K	$36 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$	Проводимость калиевых каналов
g_{leak}	$0.3 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$	Проводимость канала утечки
E_{Na}	55 мВ	Потенциал реверсии для натрия
E_K	-77 мВ	Потенциал реверсии для калия
E_{leak}	-54.4 мВ	Потенциал реверсии для канала утечки
I_{app}	$5 \text{ мкА} \cdot \text{см}^{-2}$	Ток, моделирующий постоянную мембранную деполяризацию
g_{syn}	$0.04 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$	Синаптический вес в отсутствие влияния астроцита
E_{syn}	0 мВ	Реверсивный синаптический потенциал
θ_{syn}	0 мВ	Среднее значение функции синаптической активации
k_{syn}	0.2 мВ	Наклон функции синаптической активации
α_G	25 с^{-1}	Скорость релаксации концентрации нейротрансмиттера до стационарного уровня

β_G	500 с ⁻¹	Эффективность высвобождения нейротрансмиттера
c_0	2.0 мкМ	Общая концентрация Ca ²⁺ в клетке, отнесённая к объёму цитозоли
c_1	0.185	Отношение объёма ЭР к объёму цитозоли
v_1	6.0 с ⁻¹	Максимальная скорость ИТФ-зависимого Ca ²⁺ -индуцированного высвобождения Ca ²⁺
v_2	0.11 с ⁻¹	Максимальная скорость утечки Ca ²⁺ из ЭР
v_3	2.2 мкМ·с ⁻¹	Максимальная скорость закачки Ca ²⁺ в ЭР с помощью SERCA
v_4	0.3 мкМ·с ⁻¹	Максимальная скорость продукции ИТФ Ca ²⁺ -зависимой PLC δ
v_5	0.025 мкМ·с ⁻¹	Скорость утечки Ca ²⁺ через плазматическую мембрану
v_6	0.2 мкМ·с ⁻¹	Максимальная скорость ёмкостного кальциевого тока
k_1	0.5 с ⁻¹	Константа скорости высвобождения Ca ²⁺
k_2	1.0 мкМ	Константа полунасыщения для зависимого от агониста поступления Ca ²⁺
k_3	0.1 мкМ	Константа активации для SERCA
k_4	1.1 мкМ	Константа диссоциации для Ca ²⁺ -зависимой продукции ИТФ
d_1	0.13 мкМ	Константа диссоциации для ИТФ
d_2	1.049 мкМ	Константа диссоциации для ингибирования Ca ²⁺
d_3	0.9434 мкМ	Константа диссоциации рецептора для ИТФ
d_5	0.082 мкМ	Константа диссоциации для активации Ca ²⁺
$[IP_3^*]$	0.16 мкМ	Равновесная концентрация ИТФ
$1/\tau_r$	0.14 с ⁻¹	Скорость деградации ИТФ
α	0.8	Коэффициент в интервале от 0 до 1
a_2	0.14 мкМ ⁻¹ ·с ⁻¹	Константа ингибирования Ca ²⁺
d_{Ca}	0.001 с ⁻¹	Скорость диффузии ионов Ca ²⁺
d_{IP_3}	0.12 с ⁻¹	Скорость диффузии молекул ИТФ

2.2. Результаты

На все нейроны в сети подавалась внешняя шумовая стимуляция в виде последовательности импульсов Пуассона со средней частотой λ . При генерации потенциалов действия пресинаптическим нейроном происходит увеличение внеклеточной концентрации нейротрансмиттера, G , что, в свою очередь, приводит к повышению уровня внутриклеточной концентрации ИТФ в связанном с данным нейроном астроците. Увеличение внутриклеточной концентрации ИТФ приводит к генерации кальциевых импульсов в астроците. На рисунке 2.3 представлены примеры временных реализаций внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (рисунок 2.3 а) и ИТФ (рисунок 2.3 б) астроцита. При достижении внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} порога в 0.2 мкМ активируется астроцитарная модуляция веса синаптической связи между нейронами, что приводит к увеличению частоты генерации потенциалов действия. Динамика мембранного потенциала соответствующего постсинаптического нейрона представлена на рисунке 2.3 в.

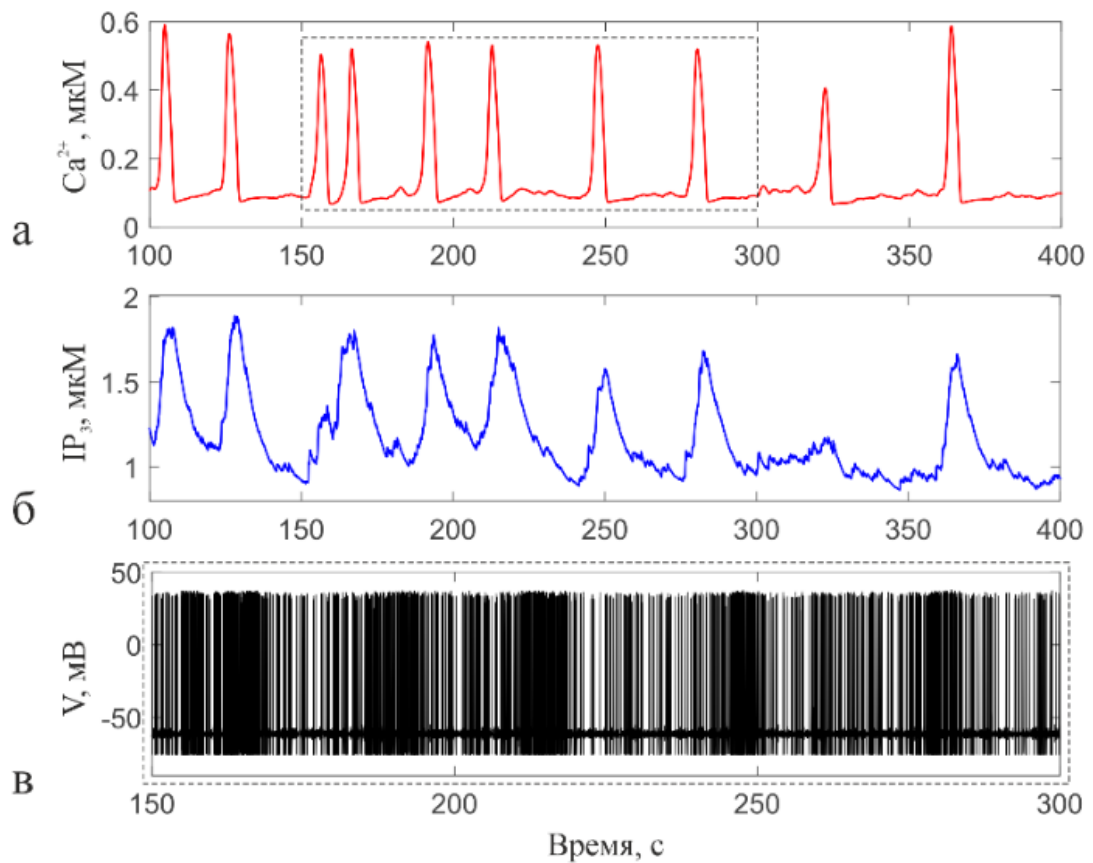


Рисунок 2.3. Динамика нейрон-астроцитарного взаимодействия: пример реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (а) и ИТФ (б) астроцита, а также динамика мембранного потенциала постсинаптического нейрона (в) при $g_{astro} = 6$, $\lambda = 20$, $\alpha_{glu} = 20$.

С помощью предложенной модели было показано, что в случае отсутствия астроцитарной регуляции синаптической передачи нейронная сеть демонстрирует спонтанную импульсную активность (рисунок 2.4 а–в), в то время как двунаправленное нейрон-астроцитарное взаимодействие приводит к возникновению коррелированных во времени паттернов активности в нейронной сети (рисунок 2.4 г–е). Были исследованы характеристики данных паттернов в зависимости от средней частоты внешней шумовой стимуляции и от эффективности двунаправленного взаимодействия между нейронами и астроцитами. С использованием полученных реализаций была вычислена корреляция сигнализации нейронной сети и рассчитаны характеристики её пиков, а именно максимальное значение, ширина и период следования.

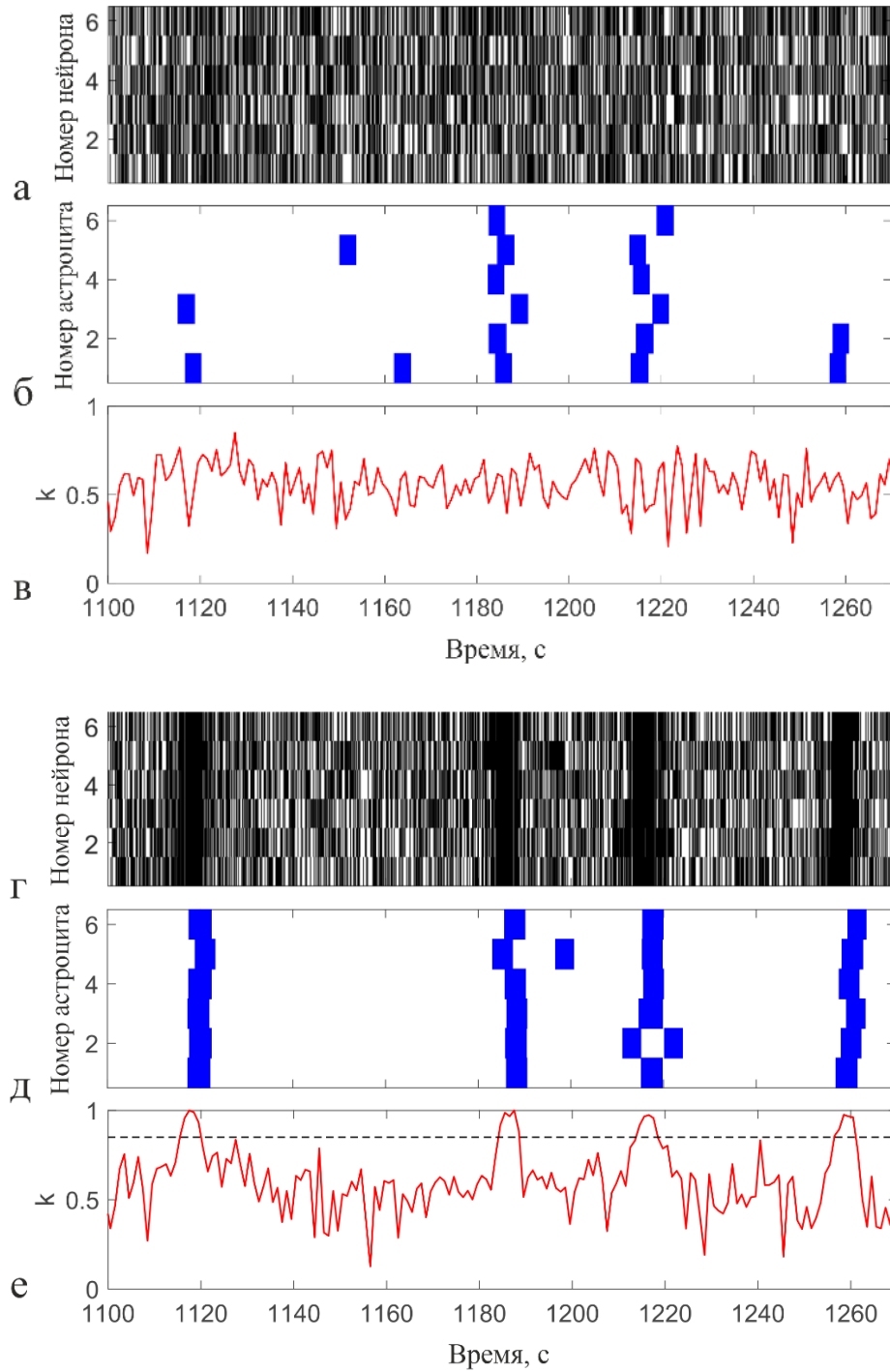


Рисунок 2.4. Динамика нейрон-астроцитарной сети без астроцитарной регуляции синаптической передачи ($g_{astro} = 0$) (а-в) и астроцит-индуцированная синхронизация в нейронной сети ($g_{astro} = 6$) (г-е): растры нейронной (а, г) и астроцитарной (б, д) активности (чёрная линия соответствует генерации импульса нейроном, синий прямоугольник — превышению концентрацией Ca^{2+} в астроците порога в 0.2 мкМ), корреляция нейронной сети в окне 1500 мс (в, е) при $\lambda = 20$, $\alpha_{glu} = 20$. Пунктирной линией обозначен уровень, по которому определялась ширина пиков корреляции.

Основным параметром, регулирующим динамику нейронной сети, является средняя частота внешнего шумового воздействия, λ . В модели были исследованы характеристики коррелированных паттернов активности нейронов при варьировании λ . Увеличение частоты внешнего воздействия приводит к росту активности нейронной сети и увеличению средней частоты генерации кальциевых сигналов в астроцитах (рисунок 2.5 а). С ростом астроцитарной активности возрастает частота коррелированных во времени паттернов активности нейронов (уменьшается период следования пиков корреляции активности нейронной сети, рисунок 2.5 б), а также увеличивается максимальное значение корреляции (рисунок 2.5 в) и длительность коррелированных во времени паттернов активности нейронов (рисунок 2.5 г). При больших значениях частоты внешнего воздействия в астроцитарной сети устанавливается ритмическая активность (рисунок 2.6), и среднее максимальное значение корреляции активности нейронной сети немного снижается (рисунок 2.5 в).

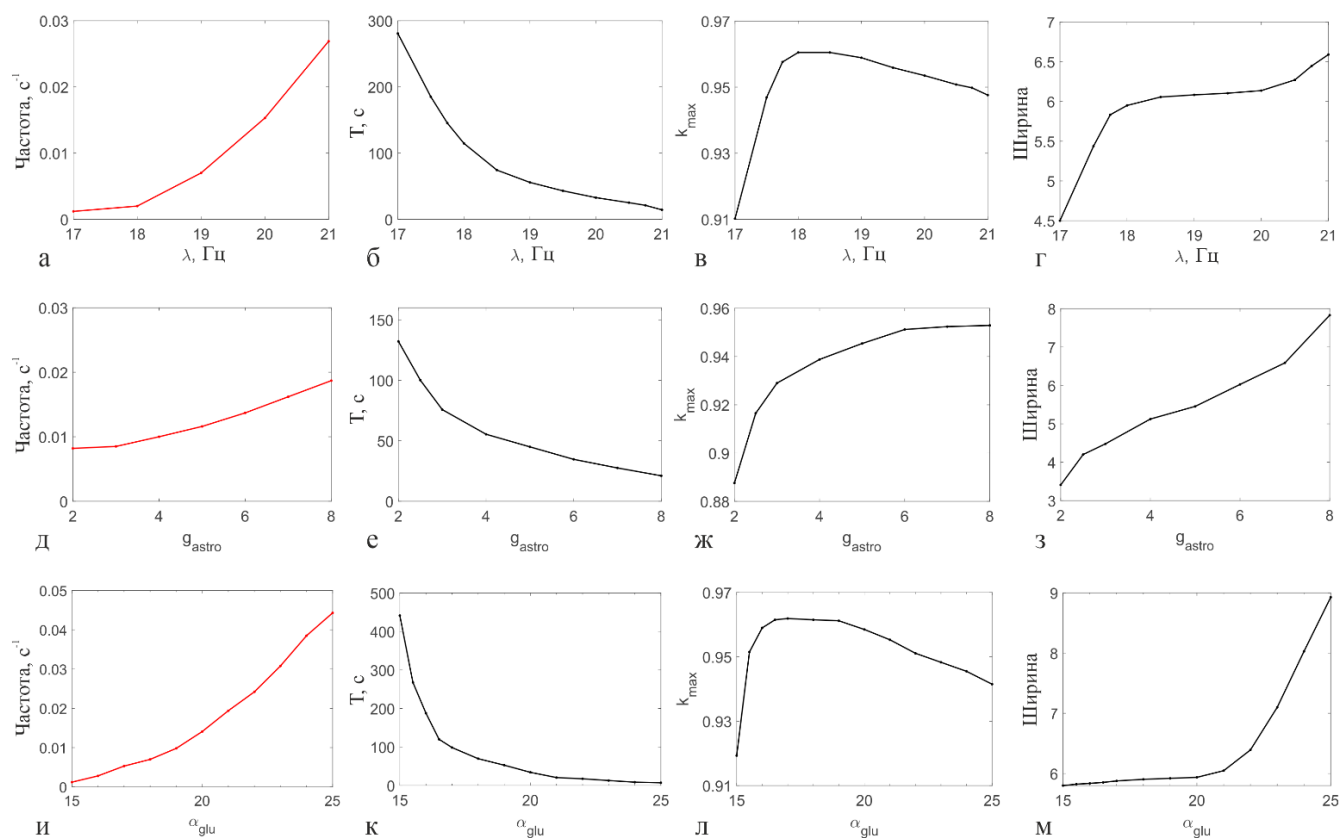


Рисунок 2.5. Динамика нейрон-астроцитарной сети в зависимости от средней частоты внешнего шумового воздействия λ при $g_{astro} = 6$, $\alpha_{glu} = 20$ (а-г), эффективности астроцитарной регуляции синаптической передачи g_{astro} при $\lambda = 20$, $\alpha_{glu} = 20$ (д-з) и от силы воздействия нейронов на астроциты α_{glu} при $\lambda = 20$, $g_{astro} = 6$ (и-м). Средняя частота генерации кальциевых сигналов в астроцитах (а, д, и), период следования (б, е, к), максимальное значение (в, ж, л) и ширина (г, з, м) пиков корреляции астроцит-индуцированных паттернов активности нейронной сети.

Для анализа влияния астроцитов на регуляризацию активности нейронов была исследована зависимость корреляции сигнализации нейронной сети от эффективности астроцитарной регуляции синаптической передачи (g_{astro}). Астроцит-индуцированное усиление синаптической передачи приводит к увеличению частоты генерации потенциалов действия нейронами. В свою очередь, повышение активности нейронной сети приводит к росту кальциевой активности астроцитов (рисунок 2.5 д). Анализ характеристик корреляции активности нейронной сети показал, что увеличение силы астроцитарной регуляции синаптической передачи приводит к росту частоты коррелированных во времени паттернов активности нейронов (что соответствует уменьшению

периода следования пиков корреляции активности нейронной сети, рисунок 2.5 е) и усилению синхронизации в нейронном ансамбле: увеличивается максимальное значение корреляции (рисунок 2.5 ж), а также ширина пиков корреляции (рисунок 2.5 з).

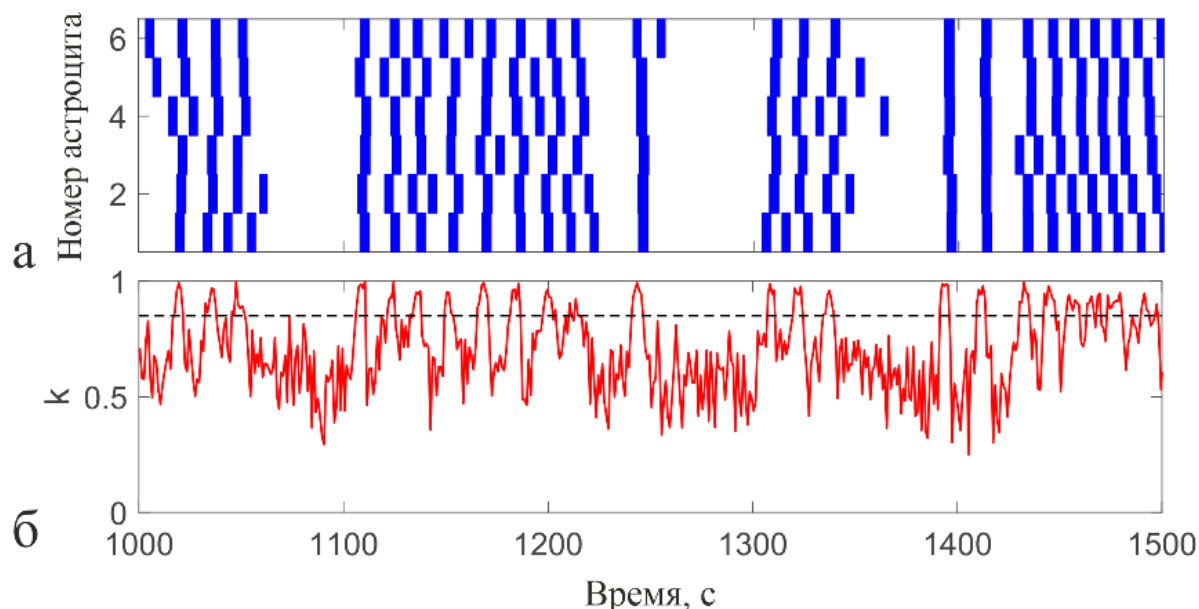


Рисунок 2.6. Динамика нейрон-астроцитарной сети при $\lambda = 21$, $g_{astro} = 6$, $\alpha_{glu} = 20$.

а – растр астроцитарной активности, б – корреляция нейронной сети в окне 1500 мс.

Также в модели была исследована зависимость характеристик коррелированных паттернов активности нейронной сети от параметра α_{glu} , моделирующего степень влияния нейронов на астроциты. Усиление воздействия нейронов приводит к росту кальциевой активности в астроцитарной сети (рисунок 2.5 и), что, в свою очередь, влияет на синхронизацию в нейронном ансамбле. Полученные результаты показали, что при увеличении эффективности влияния нейронов на астроциты частота (рисунок 2.5 к), максимальное значение (рисунок 2.5 л) и ширина (рисунок 2.5 м) пиков корреляции также увеличиваются. Однако, при сильном воздействии нейронов на астроциты среднее максимальное значение корреляции активности нейронной сети немного снижается (рисунок 2.5 л).

2.3. Выводы к главе 2

В данной главе диссертационной работы была исследована роль механизмов астроцитарной регуляции передачи сигналов в нейронных сетях в процессах формирования синхронизации активности нейронов. Показано, что воздействие астроцитов на динамику нейронных осцилляторов приводит к регуляризации активности нейронного ансамбля, при этом профиль этой активности коррелирован с пространственным профилем кальциевого сигнала. Были исследованы характеристики коррелированных паттернов нейронной активности в зависимости от средней частоты внешней шумовой стимуляции и от эффективности двунаправленного взаимодействия между нейронами и астроцитами. С использованием полученных реализаций была вычислена корреляция сигнализации нейронной сети и рассчитаны характеристики её пиков, а именно максимальное значение, ширина и период следования. Показано, что частота внешнего шумового воздействия влияет на корреляцию активности нейронной сети: с увеличением частоты внешнего воздействия возрастает максимальное значение корреляции, частота и длительность коррелированных во времени паттернов активности нейронов. Обнаружено, что увеличение силы астроцитарной регуляции синаптической передачи и эффективности влияния нейронов на астроциты также приводит к усилению синхронизации.

Глава 3. Исследование влияния шума и астроцитарной регуляции передачи сигналов на формирование пространственно-временных структур активности в нейрон-астроцитарных системах

Недавние исследования показали, что шум может играть конструктивную роль в динамике сложных систем. К таким явлениям, например, относятся хорошо известный стохастический резонанс (Benzi et al., 1981; Jung, 1993; Gammaitoni et al., 1998), когерентный резонанс (Pikovsky, Kurths, 1997), шумоиндуцированные переходы (Horsthemke, Lefever, 1984), шумоиндуцированный транспорт в рэтчет-потенциале (Reimann, 2002). Следовательно, возникает естественный вопрос, какова роль шума в функционировании нейрон-астроцитарных сетей.

В данной главе исследуется влияние мультипликативного шума и астроцитарной регуляции передачи сигналов между нейронами на процессы формирования пространственно-временных структур активности в модели сети взаимодействующих нейронных и кальциевых осцилляторов. Результаты, представленные в данной главе, опубликованы в статье Zhao, A. Noise-induced artificial intelligence / A. Zhao, A. Ermolaeva, E. Ullner, J. Kurths, S. Gordleeva, A. Zaikin // *Physical Review Research*. – 2022. – Vol. 4. – № 4. – P. 043069.

3.1. Описание модели

Предложенная модель нейрон-астроцитарной сети состоит из двух взаимодействующих слоёв: первый слой нейронной сети представляет собой квадратную решётку размерности 130×130 , в узлах которой находятся нейронные генераторы, второй – решётку размерности 43×43 , в узлах которой расположены кальциевые осцилляторы. Каждый кальциевый осциллятор взаимодействует с нейронным ансамблем размером 4×4 с перекрытием в один ряд, что обеспечивает

связь между астроцитами. Схема нейрон-астроцитарной сети представлена на рисунке 3.1.

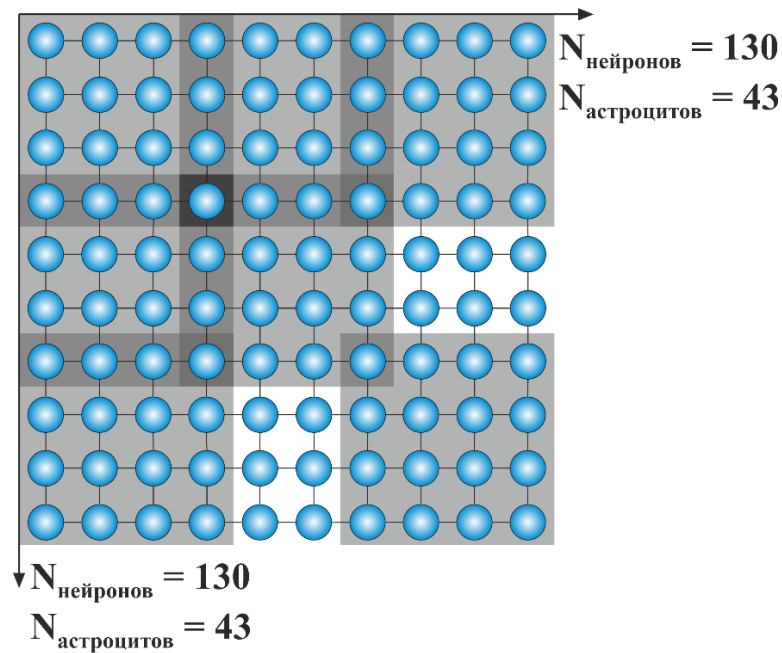


Рисунок 3.1. Структура нейрон-астроцитарной сети. Синие узлы обозначают нейроны, а квадратные серые поля – астроциты, которые равномерно покрывают все нейроны. Серые поля, представляющие астроциты, перекрываются слоем шириной в один нейрон.

Модель нейронной сети

Динамика нейронного осциллятора моделируется системой ФитцХью-Нагумо (FitzHugh, 1961; Nagumo et al., 1964; Ullner et al., 2003). Нейронная сеть имеет упорядоченную топологию связей (взаимодействие с ближайшими соседями). Динамика каждого осциллятора описывается следующей системой уравнений (Ullner et al., 2003):

$$\frac{dU_{(i,j)}}{dt} = \frac{1}{\epsilon} (F(U_{(i,j)}) - V_{(i,j)}) + D_u (\bar{U}_{(i,j)} - U_{(i,j)}) + I_{(i,j)}^{app} + I_{(i,j)}^{astro}, \quad (3.1)$$

$$\frac{dV_{(i,j)}}{dt} = cU_{(i,j)} + d + V_{(i,j)}\xi_{(i,j)} + D_v (\bar{V}_{(i,j)} - V_{(i,j)}), \quad (3.2)$$

где индексы $i = 1, \dots, 130, j = 1, \dots, 130$ соответствуют номеру нейрона в сети; t – время в миллисекундах. Переменная $U(t)$ описывает динамику мембранного потенциала нейронного осциллятора, а переменная $V(t)$ – процесс его

восстановления (Keener, Sneyd, 1998). $\xi_{(i,j)}(t)$ – δ -коррелированный мультипликативный Гауссовский шум с нулевым средним значением и корреляцией $\langle \xi_k(t) \xi_l(t') \rangle = \sigma_m^2 \delta(t - t') \delta_{k,l}$, интерпретируемый в смысле Стратоновича (García-Ojalvo, Sancho, 1999). $\bar{U}_{(i,j)}$ и $\bar{V}_{(i,j)}$ – средние значения для (i,j) -го нейрона, полученные путём суммирования по $N = 4$ ближайшим соседям:

$$\bar{U}_{(i,j)} = \frac{1}{N} (U_{(i-1,j)} + U_{(i+1,j)} + U_{(i,j-1)} + U_{(i,j+1)}), \quad (3.3)$$

$$\bar{V}_{(i,j)} = \frac{1}{N} (V_{(i-1,j)} + V_{(i+1,j)} + V_{(i,j-1)} + V_{(i,j+1)}). \quad (3.4)$$

Зависимость $F(U)$ определяется следующим образом:

$$F(U) = \begin{cases} -1 - U + b, & U \leq -\frac{1}{2}, \\ gU + b + \frac{1}{2}(g - 1), & -\frac{1}{2} < U < \frac{1}{g} - \frac{1}{2}, \\ 1 - aU + b - \frac{1}{2} + a\left(\frac{1}{g} - \frac{1}{2}\right), & U \geq \frac{1}{g} - \frac{1}{2}. \end{cases} \quad (3.5)$$

Ток $I_{(i,j)}^{app}$ моделирует внешнее воздействие и принимает значение $I_{(i,j)}^{app} = 60$, если присутствует входной сигнал. Значения параметров модели нейронной сети приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Параметры модели нейронной сети

Параметр	Значение
a	1.0
b	2.0
c	0.2
d	0.075
g	0.2
ϵ	0.01
D_u	100
D_v	100

Модель астроцитарной сети

Для описания динамики кальциевых осцилляторов использовалась система уравнений, рассмотренная в предыдущей главе диссертации (Ullah et al., 2006):

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{(m,n)}}{dt} = J_{IP_3} - J_{pump} + J_{leak} + J_{in} - J_{out} , \quad (3.6)$$

$$\frac{d[IP_3]_{(m,n)}}{dt} = J_{PLC\delta} - \frac{1}{\tau_r} ([IP_3]_{(m,n)} - [IP_3^*]) + J_{(m,n)}^{neuro} , \quad (3.7)$$

$$\frac{dh_{(m,n)}}{dt} = \frac{h_{\infty} - h_{(m,n)}}{\tau_h} , \quad (3.8)$$

где индексы $m = 1, \dots, 43$, $n = 1, \dots, 43$ соответствуют номеру астроцита в сети; t – время в секундах; $[Ca^{2+}]_{(m,n)}$ – внутриклеточная концентрация Ca^{2+} , $[IP_3]_{(m,n)}$ – внутриклеточная концентрация ИТФ, $h_{(m,n)}$ – доля открытых (неинактивированных) кальциевых каналов на мембране ЭР. Подробное описание системы уравнений и значения параметров модели представлены во второй главе.

Взаимодействие между нейронным и астроцитарным слоем описывается следующим образом. При генерации потенциалов действия нейронами происходит высвобождение нейромедиатора. Часть этого нейромедиатора может захватиться рецепторами, расположенными на мембране астроцита, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ИТФ и возникновению кальциевых сигналов. В модели это описывается упрощённым способом: если больше, чем 50% нейронов, взаимодействующих с астроцитом, активны, и средняя частота в нейронном ансамбле больше 25 Гц, то в уравнение (3.7), описывающее динамику внутриклеточной концентрации ИТФ астроцита, добавляется ток $J_{(m,n)}^{neuro}$. Ток $J_{(m,n)}^{neuro}$ моделируется в виде прямоугольного импульса с амплитудой 1 мкМ и длительностью 60 мс. При увеличении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} из астроцитов высвобождаются глиатрансмиттеры, которые могут воздействовать на синапс, изменяя эффективность синаптической передачи. В данной модели воздействие астроцитов на нейронный слой описывается с

помощью тока $I_{(i,j)}^{astro} = 60$, который добавляется в уравнение (3.1). Ток $I_{(i,j)}^{astro}$ определяет астроцит-индуцированное снижение порога возбудимости нейронного осциллятора и активируется при условии, что внутриклеточная концентрация Ca^{2+} астроцита превышает пороговое значение, равное 0.2 мкМ, и более 8 связанных с данным астроцитом нейронов активны.

Представленные выше дифференциальные уравнения интегрировались неявным методом Рунге-Кутты 2-го порядка (модифицированным методом Эйлера), оптимизированным для уравнений, содержащих стохастический шум, с шагом интегрирования $\Delta t = 0.1$ мс.

3.2. Результаты

Возбудимость в данной модели нейронной сети индуцируется мультипликативным шумом (рисунок 3.2). На рисунке 3.2 представлены усреднённые временные реализации переменной $U(t)$, $\langle U(t) \rangle = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N U_{(i,j)}(t)$, для системы из 400 связанных элементов с параметрами, определяющими силу связи, $D_u = 100$ и $D_v = 100$. В отсутствие шума каждый нейронный осциллятор находится в автоколебательном режиме (рисунок 3.2 а), и эти колебания синхронизируются за счёт связей между элементами сети. Увеличение интенсивности мультипликативного шума приводит к увеличению временного интервала между последовательными импульсами нейронов (рисунок 3.2 а–д). При интенсивности шума $\sigma_m^2 = 0.09$ импульсов не возникает, и нейронная сеть переходит в возбудимый режим.

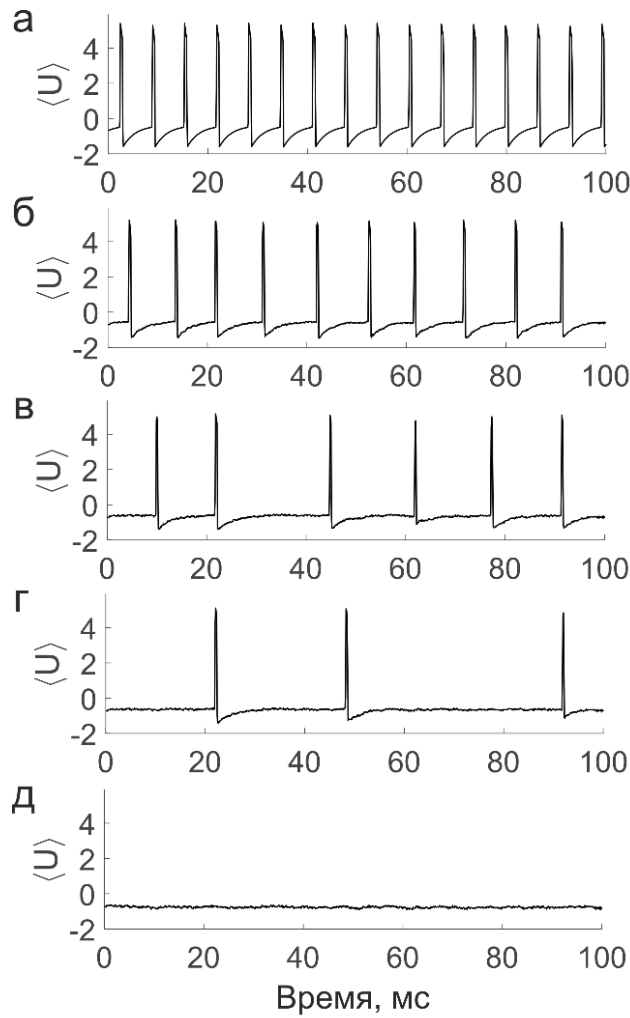


Рисунок 3.2. Временные реализации переменной U , усреднённой по всем нейронам в сети, с увеличением интенсивности мультипликативного шума: $\sigma_m^2 = 0$ (а), $\sigma_m^2 = 0.04$ (б), $\sigma_m^2 = 0.058$ (в), $\sigma_m^2 = 0.065$ (г), $\sigma_m^2 = 0.09$ (д).

Были исследованы динамические режимы нейронной сети при изменении интенсивности мультипликативного шума в зависимости от силы связи между осцилляторами и количества элементов сети, и выявлены границы областей существования возбуждимого режима нейронной сети на плоскостях параметров (σ_m^2, D_u) , (σ_m^2, D_v) и (σ_m^2, N) (рисунок 3.3). На рисунке 3.3 а, б представлены двухпараметрические бифуркационные диаграммы, которые описывают состояние нейронов в зависимости от силы связи между нейронами (параметры D_u и D_v) и интенсивности мультипликативного шума. Из рисунка 3.3 а, б видно, что существует интервал значений интенсивности шума, когда нейронные генераторы переходят в возбуждимый режим.

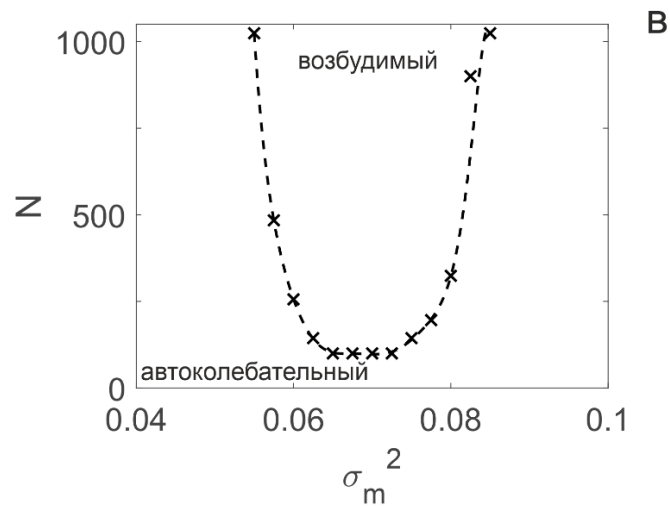
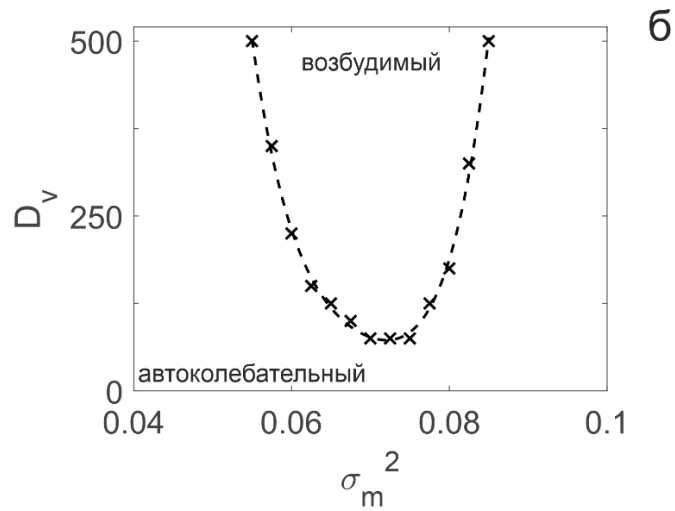
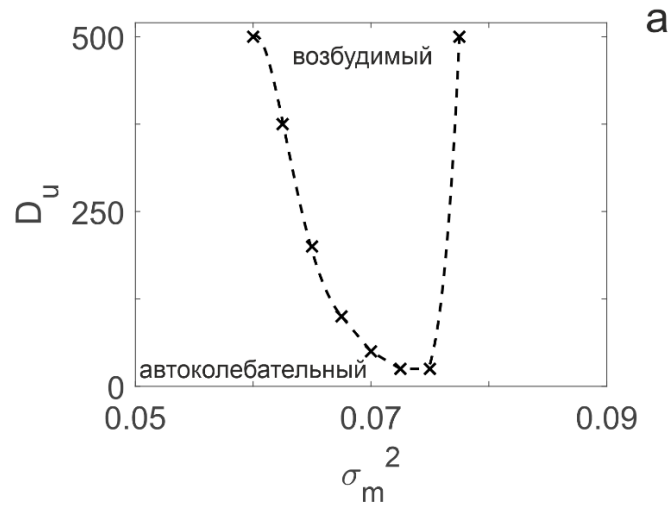


Рисунок 3.3. Границы переходов от автоколебательного режима к шумоиндуцированной возбудимости. а — зависимость силы связи между нейронами D_u от интенсивности мультипликативного шума σ_m^2 для 400 связанных элементов, $D_v = 100$. б — зависимость силы связи между нейронами D_v от интенсивности мультипликативного шума σ_m^2 для 400 связанных элементов, $D_u = 100$. в — зависимость количества связанных элементов в сети N от интенсивности мультипликативного шума σ_m^2 для $D_u = 300$, $D_v = 300$.

На рисунке 3.3 в приведена зависимость границы перехода к шумоиндуцированному режиму возбуждения от количества связанных элементов системы. Область значений интенсивности шума, для которой существует вызванная шумом возбудимость, становится больше по мере увеличения числа элементов. Количественное описание перехода из автоколебательного состояния в возбудимое зависит от минимального количества связанных элементов, необходимых для перехода (приблизительно 100), и силы связи между элементами в сети (Ullner et al., 2003).

Далее путём численного моделирования был продемонстрирован процесс формирования пространственно-временных структур (паттернов) активности в разработанной модели сети взаимодействующих нейронных и кальциевых осцилляторов. На нейронную сеть подавался внешний сигнал $I_{(i,j)}^{app}$ (паттерн размером 130×130 пикселей, рисунок 3.4 б), который представлял собой последовательность из 5 импульсов длительностью 5 мс и с периодом 100 мс между импульсами. В ответ на входной сигнал нейроны генерировали потенциалы действия – в нейронном слое возникал локализованный в пространстве паттерн активности (рисунок 3.5 а). В течение этого времени каждый астроцит отслеживал активность связанных с ним 16 нейронов. Если более половины нейронов из данного нейронного ансамбля были активны, то астроцит получал входной сигнал $J_{(m,n)}^{neuro}$ в (3.5), который индуцировал увеличение внутриклеточной концентрации ИТФ и повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците. Это приводило к генерации соответствующего паттерна кальциевой активности в слое астроцитов (рисунок 3.5 б). Динамика мембранного потенциала нейрона из области паттерна и кальциевая активность соответствующего астроцита представлены на рисунке 3.6. После прекращения подачи внешнего сигнала паттерн активности исчезал в нейронном слое, но поддерживался в астроцитарном слое за счёт внутриклеточных биофизических механизмов и медленного временного масштаба кальциевых осцилляторов (около 3.5 сек). Затем на нейронный слой в течение

10 мс в момент времени 1 сек подавался внешний сигнал с шумом высокой интенсивности (рисунок 3.4 в). Если внутриклеточная концентрация Ca^{2+} астроцита превышала пороговое значение и более 8 связанных с данным астроцитом нейронов были активны, то активировалось воздействие астроцита на нейронный ансамбль – нейронные осцилляторы получали входной сигнал $I_{(i,j)}^{astro}$. За счёт того, что в астроцитах есть кальциевый сигнал, и астроциты действуют на синаптическую передачу в нейронном слое, в нейронном ансамбле возникал такой же паттерн, как и в слое астроцитов (рисунок 3.5 в). Таким образом, двунаправленное взаимодействие астроцитарной сети с сетью нейронных осцилляторов под действием мультипликативного шума приводит к самоорганизации пространственно-временных структур активности в сетях.

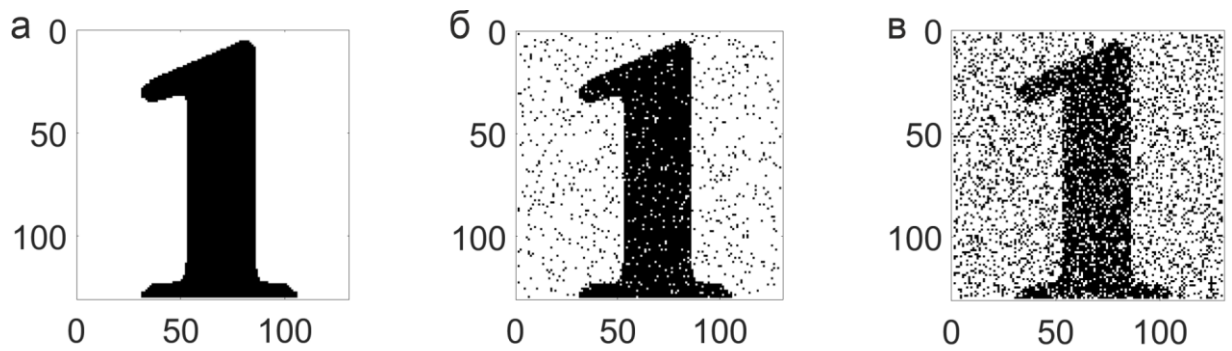


Рисунок 3.4. Паттерны внешнего сигнала: (а) без шума, (б) паттерн с 10%-ным шумом соли и перца, (в) паттерн с 40%-ным шумом соли и перца.

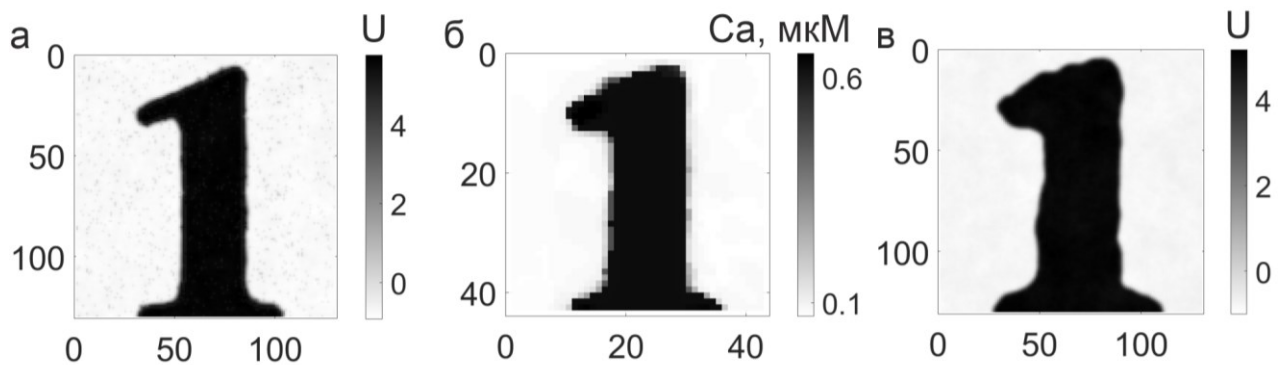


Рисунок 3.5. Формирование пространственно-временных структур активности в нейрон-астроцитарной сети, $\sigma_m^2 = 0.09$. (а) Активность нейронного ансамбля в ответ на внешний сигнал; (б) внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в слое астроцитов; (в) активность нейронного слоя после активации сигнал-специфичного нейронного ансамбля.

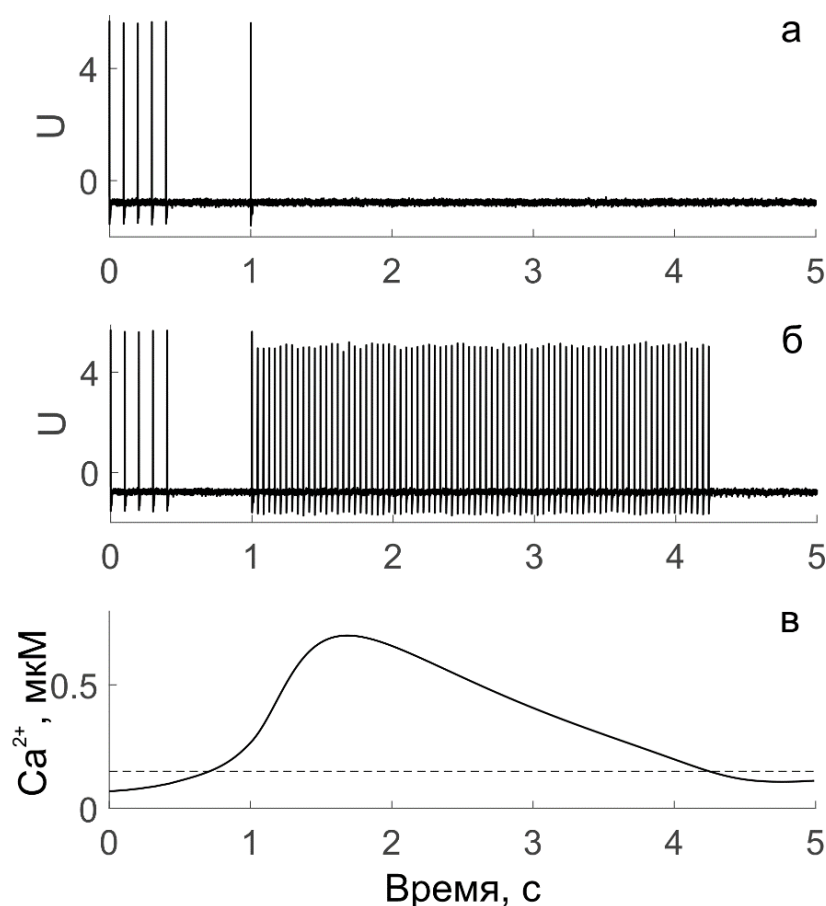


Рисунок 3.6. Мембранный потенциал нейрона из области паттерна без влияния астроцита (а) и с астроцитарным воздействием (б), $\sigma_m^2 = 0.09$. (в) Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в активном астроците.

Было показано, что самоорганизация пространственно-временных структур активности происходит в рассматриваемой двухслойной нейрон-астроцитарной сети при наличии астроцитарной регуляции динамики нейроноподобного осциллятора и при интенсивности мультипликативного шума $0.07 < \sigma_m^2 < 0.1$ (рисунок 3.7 а).

Была исследована устойчивость существования и процесса переноса между слоями пространственно-временных структур активности в зависимости от интенсивности мультипликативного шума и степени нарушения внешнего сигнала. Устойчивость оценивалась по степени корреляции между паттерном активности нейрон-астроцитарной сети и внешним эталонным сигналом (рисунок 3.4 а) следующим образом:

$$M_{ij} = I \left[\left(\frac{\sum_{k=t_1}^{t_1+T} spikes}{T} \right) > thr \right], \quad (3.9)$$

$$C = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{|P|} \sum_{(i,j) \in P} M_{ij} + \frac{1}{W \cdot H - |P|} \sum_{(i,j) \notin P} (1 - M_{ij}) \right), \quad (3.10)$$

где t_1 – момент времени, когда активируется сигнал-специфичный нейронный ансамбль; $T = 0.5$ с; thr – порог по частоте; I – индикаторная функция; P – набор пикселей, принадлежащих эталонному сигналу; W и H – размеры сети; C – корреляция между паттерном активности нейрон-астроцитарной сети и внешним эталонным сигналом.

Сначала была вычислена частота нейронной сети в течение 500 мс после активации сигнал-специфичного нейронного ансамбля. Полученная частота преобразовывалась в двоичное изображение следующим образом: 1, если частота нейрона больше 16 Гц, 0 – в противном случае. Затем было проведено сравнение полученной частоты нейронной сети и внешнего эталонного сигнала (рисунок 3.4 а), и вычислена корреляция. При отсутствии активности нейронной сети корреляция принимала значение 0.5.

Корреляция была построена в зависимости от интенсивности мультипликативного шума (рисунок 3.7 а) и в зависимости от интенсивности шума во внешней стимуляции (рисунок 3.7 б). Показано, что с увеличением интенсивности мультипликативного шума значение корреляции возрастает, достигая значения 0.94, и снижается при интенсивности шума $\sigma_m^2 > 0.095$ (рисунок 3.7 а). Было обнаружено, что астроцит-индуцированная регуляция сигнализации нейронной сети обеспечивает самоорганизацию пространственно-временных структур активности в двухслойной сети до значения интенсивности шума во внешней стимуляции, равного 0.55 (рисунок 3.7 б). На рисунке 3.8 представлен пример активности нейрон-астроцитарной сети при интенсивности шума во внешней стимуляции, равной 0.6. Высокий уровень шума во внешнем сигнале индуцирует увеличение активности в разных участках нейронной сети

(рисунок 3.8 а), что нарушает формирование паттерна кальциевой активности в слое астроцитов (рисунок 3.8 б) и, соответственно, дальнейшее формирование паттерна активности в нейронном слое (рисунок 3.8 в).

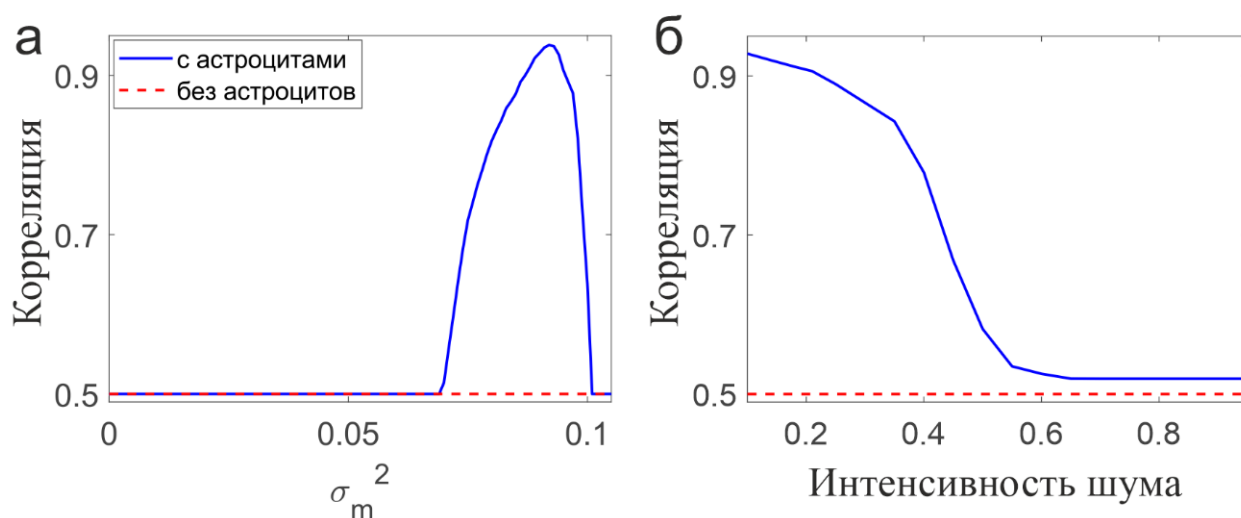


Рисунок 3.7. Зависимость корреляции от интенсивности мультипликативного шума в системе (а) и от интенсивности шума во внешней стимуляции, $\sigma_m^2 = 0.09$ (б).

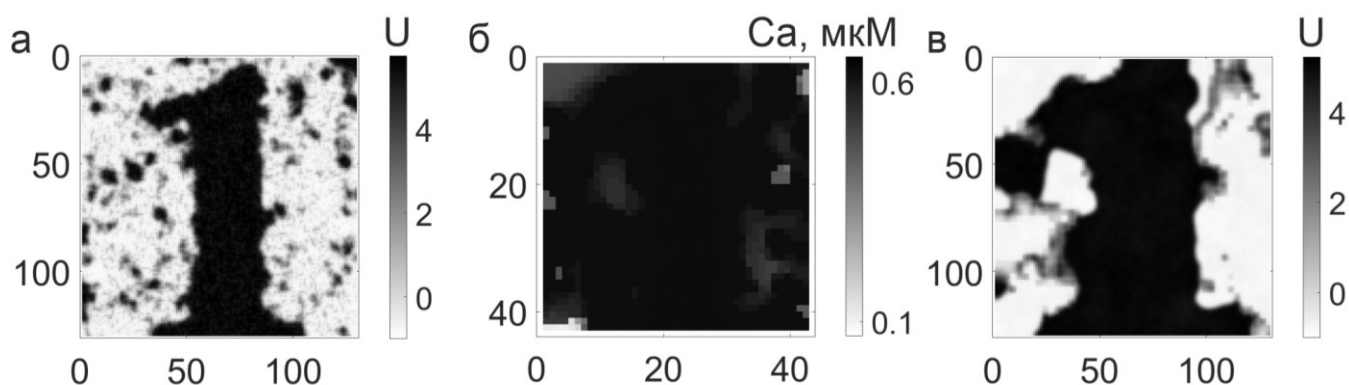


Рисунок 3.8. Активность нейрон-астроцитарной сети при интенсивности шума во внешней стимуляции, равной 0.6. (а) Ответ нейронной сети на внешний сигнал; (б) внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в слое астроцитов; (в) активность нейронного слоя после активации сигнал-специфичного нейронного ансамбля.

3.3. Выводы к главе 3

В данной главе диссертационной работы была разработана модель сети взаимодействующих нейронных и кальциевых осцилляторов и исследовано влияние мультипликативного шума и астроцитарной регуляции передачи сигналов между нейронами на процессы формирования пространственно-временных структур активности. Исследованы динамические режимы нейронной сети при изменении интенсивности мультипликативного шума в зависимости от силы связи между осцилляторами и количества элементов сети, и выявлены границы областей существования возбудимого режима нейронной сети. Показано, что в разработанной модели сети нейроноподобных осцилляторов ФитцХью-Нагумо, взаимодействующей с астроцитарной сетью, может существовать локализованный в пространстве паттерн активности при наличии астроцитарной регуляции порога возбуждения нейрона и интенсивности мультипликативного шума $0.07 < \sigma_m^2 < 0.1$. Также показано, что астроцит-индуцированная регуляция сигнализации нейронной сети обеспечивает самоорганизацию пространственно-временных структур активности. Исследована устойчивость существования и процесса переноса между слоями пространственно-временных структур активности в зависимости от интенсивности мультипликативного шума и степени нарушения внешнего сигнала.

Заключение

Данная диссертационная работа посвящена исследованию эффектов генерации и распространения шумоиндуцированных электрических и химических импульсных сигналов, формируемых в мозге за счёт нейрон-астроцитарного взаимодействия. Основные выводы работы заключаются в следующем:

1. Показано, что средняя скорость распространения кальциевой автоволны по отростку астроцита, предсказываемая моделью, соответствует экспериментальным данным; средняя дальность распространения кальциевой автоволны увеличивается с увеличением толщины отростка и увеличением относительной доли объёма внутриклеточного хранилища Ca^{2+} в объёме всего отростка.

2. В модели малого нейрон-астроцитарного ансамбля показано, что воздействие астроцитов на динамику нейронных осцилляторов приводит к регуляризации активности нейронного ансамбля, при этом профиль этой активности коррелирован с пространственным профилем кальциевого сигнала.

3. Двухнаправленное взаимодействие астроцитарной сети с сетью нейроноподобных осцилляторов ФитцХью-Нагумо под действием мультипликативного шума приводит к самоорганизации пространственно-временных структур активности в сетях за счёт астроцитарной регуляции динамики нейроноподобного осциллятора.

Список сокращений и условных обозначений

ИТФ – инозитол 1,4,5-трифосфат;

Ca^{2+} – кальций;

ЭР – эндоплазматический ретикулум;

mGluRs – метаботропные глутаматные рецепторы;

PLC β – фосфолипаза C- β ;

PLC δ – фосфолипаза C- δ ;

NCX – натрий-кальциевый обменник;

IP3Rs – ИТФ-зависимые рецепторы;

АТФ – аденозинтрифосфат;

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;

ВПСТ – возбуждающие постсинаптические токи;

SICs – медленные входные токи;

NMDARs – рецепторы N-метил-D-аспартата;

LTP – долговременная потенция;

SERCA – кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикулума.

Список публикаций автора по теме диссертации

Публикации в журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus:

1. Ермолаева, А.В. Эффекты динамики шумоиндуцированных кальциевых сигналов в биофизической модели астроцитарного отростка / А.В. Ермолаева, И.А. Кастальский, В.Б. Казанцев, С.Ю. Гордлеева // Известия вузов. ПНД. – 2025. – Т. 33. – № 1. – С. 82-99.
2. Ермолаева, А.В. Астроцит-индуцированная синхронизация активности нейронной сети / А.В. Ермолаева, В.Б. Казанцев, С.Ю. Гордлеева // Известия вузов. ПНД. – 2025. – Т. 33. – № 2. – С. 202-220.
3. Zhao, A. Noise-induced artificial intelligence / A. Zhao, A. Ermolaeva, E. Ullner, J. Kurths, S. Gordleevea, A. Zaikin // Physical Review Research. – 2022. – Vol. 4. – № 4. – P. 043069.
4. Gordleevea, S.Y. Astrocyte as Spatiotemporal Integrating Detector of Neuronal Activity / S.Y. Gordleevea, A.V. Ermolaeva, I.A. Kastalskiy, V.B. Kazantsev // Frontiers in Physiology. – 2019. – Vol. 10. – P. 294.
5. Kanakov, O. Astrocyte-induced positive integrated information in neuron-astrocyte ensembles / O. Kanakov, S. Gordleevea, A. Ermolaeva, S. Jalan, A. Zaikin // Physical Review E. – 2019. – Vol. 99. – № 1. – P. 012418.

Публикации в сборниках трудов конференций, индексируемых в Scopus и/или Web of Science:

1. Kastalskiy, I.A. Noise-induced calcium patterns in a biophysical model of astrocytic process / I.A. Kastalskiy, A.V. Ermolaeva, V.B. Kazantsev, S.Y. Gordleevea // Book of abstracts 14th International Conference CHAOS 2021. – 2021. – P. 61.
2. Kastalskiy, I.A. Impact of the steady state IP_3 level on the intracellular Ca^{2+} signaling in spatially distributed model of astrocyte / I.A. Kastalskiy, A.V. Ermolaeva, V.B. Kazantsev, S.Y. Gordleevea // 2020 4th Scientific School

on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR). – 2020. – P. 120-123.

3. Ermolaeva, A.V. Astrocyte-Induced Synchronization in Neuroglial Networks / A.V. Ermolaeva, S.Y. Gordleeva // Book of abstracts Volga Neuroscience Meeting 2018. – 2018. – P. 68-70.

Публикации в сборниках трудов конференций, индексируемых в РИНЦ:

1. Ермолаева, А.В. Шумоиндуцированная память в нейрон-астроцитарной сети / А.В. Ермолаева, С.Ю. Гордлеева, А.А. Заикин // Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. Труды XXI. – 2021. – P. 119-121.
2. Ермолаева, А.В. Влияние астроцитарной регуляции синаптической передачи на динамику нейрона / А.В. Ермолаева, С.Ю. Гордлеева, В.В. Матросов // Труды XXII научной конференции по радиофизике. – 2018. – P. 228-231.
3. Ермолаева, А.В. Синхронизация сигнализации в нейронной сети за счет астроцитарной регуляции / А.В. Ермолаева, С.Ю. Гордлеева, В.Б. Казанцев, В.В. Матросов // Труды XXI научной конференции по радиофизике. – 2017. – P. 147-150.
4. Тюлькина, А.В. Моделирование стохастической динамики астроцита при воздействии пуассоновской последовательности импульсов нейромедиатора / А.В. Тюлькина, И.В. Гортинская, А.В. Половинкин // Труды XIX научной конференции по радиофизике, посвящённой 70-летию радиофизического факультета. – 2015. – P. 110-112.

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023683701 Российская Федерация. Симулятор шумоиндуцированной кратковременной памяти в биофизической модели нейрон-астроцитарной сети / А.В. Ермолаева, С.Ю. Гордлеева, Ю.А. Цыбина, В.Б. Казанцев; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». – № 2023683701; заявл. 01.11.2023; опубл. 09.11.2023.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020618653 Российская Федерация. Биофизическая модель кальциевой динамики в астроците на субклеточном уровне / С.Ю. Гордлеева, А.В. Ермолаева, В.Б. Казанцев; Автономная некоммерческая организация высшего образования «Университет Иннополис». – № 2020618653; заявл. 14.07.2020; опубл. 30.07.2020.

Список литературы

1. Abrego, L. Estimating integrated information in bidirectional neuron-astrocyte communication / L. Abrego, S. Gordleeva, O. Kanakov, M. Krivonosov, A. Zaikin // *Physical Review E*. – 2021. – V. 103. – № 2. – P. 022410.
2. Aguado, F. Neuronal activity regulates correlated network properties of spontaneous calcium transients in astrocytes in situ / F. Aguado, J.F. Espinosa-Parrilla, M.A. Carmona, E. Soriano // *Journal of Neuroscience*. – 2002. – V. 22. – № 21. – P. 9430-9444.
3. Allen, N.J. Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions / N.J. Allen, C. Eroglu // *Neuron*. – 2017. – V. 96. – № 3. – P. 697-708.
4. Álvarez-Ferradas, C. Enhanced astroglial Ca^{2+} signaling increases excitatory synaptic strength in the epileptic brain / C. Álvarez-Ferradas, J.C. Morales, M. Wellmann, F. Nualart, M. Roncagliolo, M. Fuenzalida, C. Bonansco // *Glia*. – 2015. – V. 63. – № 9. – P. 1507-1521.
5. Amiri, M. Astrocyte- neuron interaction as a mechanism responsible for generation of neural synchrony: a study based on modeling and experiments / M. Amiri, N. Hosseinmardi, F. Bahrami, M. Janahmadi // *Journal of computational neuroscience*. – 2013. – V. 34. – P. 489-504.

6. Amiri, M. Functional contributions of astrocytes in synchronization of a neuronal network model / M. Amiri, F. Bahrami, M. Janahmadi // *Journal of theoretical biology*. – 2012. – V. 292. – P. 60-70.
7. Angulo, M.C. GABA, a forgotten gliotransmitter / M.C. Angulo, K. Le Meur, A.S. Kozlov, S. Charpak, E. Audinat // *Progress in neurobiology*. – 2008. – V. 86. – № 3. – P. 297-303.
8. Angulo, M.C. Glutamate released from glial cells synchronizes neuronal activity in the hippocampus / M.C. Angulo, A.S. Kozlov, S. Charpak, E. Audinat // *Journal of Neuroscience*. – 2004. – V. 24. – № 31. – P. 6920-6927.
9. Araque, A. Calcium elevation in astrocytes causes an NMDA receptor-dependent increase in the frequency of miniature synaptic currents in cultured hippocampal neurons / A. Araque, R.P. Sanzgiri, V. Parpura, P.G. Haydon // *Journal of Neuroscience*. – 1998. – V. 18. – № 17. – P. 6822-6829.
10. Araque, A. Gliotransmitters travel in time and space / A. Araque, G. Carmignoto, P.G. Haydon, S.H.R. Oliet, R. Robitaille, A. Volterra // *Neuron*. – 2014. – V. 81. – № 4. – P. 728-739.
11. Araque, A. Glutamate-dependent astrocyte modulation of synaptic transmission between cultured hippocampal neurons / A. Araque, V. Parpura, R. Sanzgiri, P. Haydon // *European Journal of Neuroscience*. – 1998. – V. 10. – № 6. – P. 2129-2142.
12. Araque, A. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner / A. Araque, V. Parpura, R.P. Sanzgiri, P.G. Haydon // *Trends in neurosciences*. – 1999. – V. 22. – № 5. – P. 208-215.
13. Atri, A. A single-pool model for intracellular calcium oscillations and waves in the *Xenopus laevis* oocyte / A. Atri, J. Amundson, D. Clapham, J. Sneyd // *Biophysical Journal*. – 1993. – V. 65. – № 4. – P. 1727-1739.
14. Bandyopadhyay, A. Impact of network structure on synchronization of Hindmarsh–Rose neurons coupled in structured network / A. Bandyopadhyay,

- S. Kar // *Applied Mathematics and Computation*. – 2018. – V. 333. – P. 194-212.
15. Bennett, M.R. A quantitative model of purinergic junctional transmission of calcium waves in astrocyte networks / M.R. Bennett, L. Farnell, W.G. Gibson // *Biophysical journal*. – 2005. – V. 89. – № 4. – P. 2235-2250.
 16. Benzi, R. The mechanism of stochastic resonance / R. Benzi, A. Sutera, A. Vulpiani // *Journal of Physics A: mathematical and general*. – 1981. – V. 14. – № 11. – P. L453.
 17. Bindocci, E. Three-dimensional Ca^{2+} imaging advances understanding of astrocyte biology / E. Bindocci, I. Savtchouk, N. Liaudet, D. Becker, G. Carriero, A. Volterra // *Science*. – 2017. – V. 356. – № 6339. – P. eaai8185.
 18. Boaretto, B.R.R. The role of individual neuron ion conductances in the synchronization processes of neuron networks / B.R.R. Boaretto, C. Manchein, T.L. Prado, S.R. Lopes // *Neural Networks*. – 2021. – V. 137. – P. 97-105.
 19. Bowser, D.N. ATP excites interneurons and astrocytes to increase synaptic inhibition in neuronal networks / D.N. Bowser, B.S. Khakh // *Journal of Neuroscience*. – 2004. – V. 24. – № 39. – P. 8606-8620.
 20. Brazhe, A.R. Sodium–calcium exchanger can account for regenerative Ca^{2+} entry in thin astrocyte processes / A.R. Brazhe, A.Y. Verisokin, D.V. Verveiko, D.E. Postnov // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2018. – V. 12. – № 250. – P. 1-7.
 21. Bushong, E.A. Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains / E.A. Bushong, M.E. Martone, Y.Z. Jones, M.H. Ellisman // *Journal of Neuroscience*. – 2002. – V. 22. – № 1. – P. 183-192.
 22. Buzsaki, G. *Rhythms of the Brain* / G. Buzsaki. – New York: Oxford University Press, 2006.
 23. Carmignoto, G. Reciprocal communication systems between astrocytes and neurons / G. Carmignoto // *Progress in neurobiology*. – 2000. – V. 62. – № 6. – P. 561-581.

24. Cresswell-Clay, E. A compartmental model to investigate local and global Ca^{2+} dynamics in astrocytes / E. Cresswell-Clay, N. Crock, J. Tabak, G. Erlebacher // *Frontiers in computational neuroscience*. – 2018. – V. 12. – P. 94.
25. Cunha, R.A. Inhibition by ATP of hippocampal synaptic transmission requires localized extracellular catabolism by ecto-nucleotidases into adenosine and channeling to adenosine A1 receptors / R.A. Cunha, A.M. Sebastião, J.A. Ribeiro // *Journal of Neuroscience*. – 1998. – V. 18. – № 6. – P. 1987-1995.
26. De Pittà, M. A tale of two stories: astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation / M. De Pittà, V. Volman, H. Berry, E. Ben-Jacob // *PLoS computational biology*. – 2011. – V. 7. – № 12. – P. e1002293.
27. De Pittà, M. Glutamate regulation of calcium and IP3 oscillating and pulsating dynamics in astrocytes / M. De Pittà, M. Goltberg, V. Volman, H. Berry, E. Ben-Jacob // *Journal of biological physics*. – 2009. – V. 35. – P. 383-411.
28. De Young, G.W. A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-stimulated oscillations in Ca^{2+} concentration / G.W. De Young, J. Keizer // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1992. – V. 89. – № 20. – P. 9895-9899.
29. DeMarse, T.B. The Neurally Controlled Animat: Biological Brains Acting with Simulated Bodies / T.B. DeMarse, D.A. Wagenaar, A.W. Blau, S.M. Potter // *Autonomous Robots*. – 2001. – V. 11. – № 3. – P. 305-310.
30. Denizot, A. Simulation of calcium signaling in fine astrocytic processes: Effect of spatial properties on spontaneous activity / A. Denizot, M. Arizono, U.V. Nägerl, H. Soula, H. Berry // *PLoS computational biology*. – 2019. – V. 15. – № 8. – P. e1006795.
31. Diaz Verdugo, C. Glia-neuron interactions underlie state transitions to generalized seizures / C. Diaz Verdugo, S. Myren-Svelstad, E. Aydin, E. Van Hoeymissen, C. Deneubourg, S. Vanderhaeghe, J. Vancraeynest, R. Pelgrims, M.I. Cosacak, A. Muto, C. Kizil, K. Kawakami, N. Jurisch-Yaksi, E. Yaksi // *Nature communications*. – 2019. – V. 10. – № 1. – P. 3830.

32. Dunwiddie, T.V. Adenine nucleotides undergo rapid, quantitative conversion to adenosine in the extracellular space in rat hippocampus / T.V. Dunwiddie, L. Dlao, W.R. Proctor // *Journal of Neuroscience*. – 1997. – V. 17. – № 20. – P. 7673-7682.
33. Dupont, G. One-pool model for Ca^{2+} oscillations involving Ca^{2+} and inositol 1,4,5-trisphosphate as coagonists for Ca^{2+} release / G. Dupont, A. Goldbeter // *Cell calcium*. – 1993. – V. 14. – № 4. – P. 311-322.
34. Fellin, T. Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors / T. Fellin, O. Pascual, S. Gobbo, T. Pozzan, P.G. Haydon, G. Carmignoto // *Neuron*. – 2004. – V. 43. – № 5. – P. 729-743.
35. FitzHugh, P.G. Mathematical models of excitation and propagation in nerve / P.G. FitzHugh // *Biophysical Journal*. – 1961. – V. 1. – P. 445-466.
36. Fossat, P. Glial D-serine gates NMDA receptors at excitatory synapses in prefrontal cortex / P. Fossat, F.R. Turpin, S. Sacchi, J. Dulong, T. Shi, J.M. Rivet, J.V. Sweedler, L. Pollegioni, M.J. Millan, S.H. Oliet, J.P. Mothet // *Cerebral cortex*. – 2012. – V. 22. – № 3. – P. 595-606.
37. Fromherz, P. Semiconductor chips with ion channels, nerve cells and brain / P. Fromherz // *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*. – 2003. – V. 16. – № 1. – P. 24-34.
38. Gammaitoni, L. Stochastic resonance / L. Gammaitoni, P. Hänggi, P. Jung, F. Marchesoni // *Reviews of modern physics*. – 1998. – V. 70. – № 1. – P. 223.
39. García-Ojalvo, J. Noise in spatially extended systems / J. García-Ojalvo, J.M. Sancho. – Springer, 1999.
40. Gerstner, W. Spiking neuron models: single neurons, populations, plasticity / W. Gerstner, W.M. Kistler. – Cambridge University Press, 2002.
41. Goldberg, M. Nonlinear gap junctions enable long-distance propagation of pulsating calcium waves in astrocyte networks / M. Goldberg, M. De Pittà, V. Volman, H. Berry, E. Ben-Jacob // *PLoS computational biology*. – 2010. – V. 6. – № 8. – P. e1000909.

42. Gómez-Gonzalo, M. Insights into the release mechanism of astrocytic glutamate evoking in neurons NMDA receptor-mediated slow depolarizing inward currents / M. Gómez-Gonzalo, T. Zehnder, L.M. Requie, P. Bezzi, G. Carmignoto // *Glia*. – 2018. – V. 66. – № 10. – P. 2188-2199.
43. Gordleeva, S.Y. Astrocyte as Spatiotemporal Integrating Detector of Neuronal Activity / S.Y. Gordleeva, A.V. Ermolaeva, I.A. Kastalskiy, V.B. Kazantsev // *Frontiers in physiology*. – 2019. – V. 10. – P. 294.
44. Gordleeva, S.Y. Astrocytes organize associative memory / S.Y. Gordleeva, Y.A. Lotareva, M.I. Krivonosov, A.A. Zaikin, M.V. Ivanchenko, A.N. Gorban // *Advances in Neural Computation, Machine Learning, and Cognitive Research III: Selected Papers from the XXI International Conference on Neuroinformatics*. – 2020. – P. 384-391.
45. Gordleeva, S.Y. Modeling working memory in a spiking neuron network accompanied by astrocytes / S.Y. Gordleeva, Y.A. Tsybina, M.I. Krivonosov, M.V. Ivanchenko, A.A. Zaikin, V.B. Kazantsev, A.N. Gorban // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2021. – V. 15. – P. 631485.
46. Grosche, J. Bergmann glial cells form distinct morphological structures to interact with cerebellar neurons / J. Grosche, H. Kettenmann, A. Reichenbach // *Journal of neuroscience research*. – 2002. – V. 68. – № 2. – P. 138-149.
47. Grosche, J. Microdomains for neuron-glia interaction: parallel fiber signaling to Bergmann glial cells / J. Grosche, V. Matyash, T. Moller, A. Verkhratsky, A. Reichenbach, H. Kettenmann // *Nature neuroscience*. – 1999. – V. 2. – № 2. – P. 139-143.
48. Halassa, M.M. Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior / M.M. Halassa, P.G. Haydon // *Annual review of physiology*. – 2010. – V. 72. – № 1. – P. 335-355.
49. Haydon, P.G. GLIA: listening and talking to the synapse / P.G. Haydon // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2001. – V. 2. – № 3. – P. 185-193.

50. Henneberger, C. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes / C. Henneberger, T. Papouin, S. Oliet, D. Rusakov // *Nature*. – 2010. – V. 463. – № 7278. – P. 232-236.
51. 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. – V. 117. – № 4. – P. 500-544.
52. Höfer, T. Control and plasticity of intercellular calcium waves in astrocytes: a modeling approach / T. Höfer, L. Venance, C. Giaume // *Journal of Neuroscience*. – 2002. – V. 22. – № 12. – P. 4850-4859.
53. Hopfield, J.J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities / J.J. Hopfield // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1982. – V. 79. – № 8. – P. 2554-2558.
54. Hoppensteadt, F.C. Oscillatory Neurocomputers with Dynamic Connectivity / F.C. Hoppensteadt, E.M. Izhikevich // *Physical Review Letters*. – 1999. – V. 82. – № 14. – P. 2983-2986.
55. Horsthemke, W. Noise-induced transitions: theory and applications in physics, chemistry, and biology / W. Horsthemke, R. Lefever. – Springer-Verlag, 1984.
56. Izhikevich, E.M. Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting / E.M. Izhikevich. – MIT press, 2007.
57. Izhikevich, E.M. Simple model of spiking neurons / E.M. Izhikevich // *IEEE Transactions on neural networks*. – 2003. – V. 14. – № 6. – P. 1569-1572.
58. Izhikevich, E.M. Which model to use for cortical spiking neurons? / E.M. Izhikevich // *IEEE Transactions on Neural Networks*. – 2004. – V. 15. – № 5. – P. 1063-1070.
59. Jha, B.K. Three-Dimensional Finite Element Model to Study Calcium Distribution in Astrocytes in Presence of VGCC and Excess Buffer / B.K. Jha, A. Jha, N. Adlakha // *Differential Equations and Dynamical Systems*. – 2020. – V. 28. – № 3. – P. 603-616.
60. Jha, B.K. Two-dimensional finite element model to study calcium distribution in astrocytes in presence of excess buffer / B.K. Jha, N. Adlakha, M.N. Mehta

- // International Journal of Biomathematics. – 2014. – V. 7. – № 03. – P. 1450031.
61. Jiruska, P. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses / P. Jiruska, M. de Curtis, J.G. Jefferys, C.A. Schevon, S.J. Schiff, K. Schindler // The Journal of physiology. – 2013. – V. 591. – № 4. – P. 787-797.
 62. Jourdain, P. Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength / P. Jourdain, L.H. Bergersen, K. Bhaukaurally, P. Bezzi, M. Santello, M. Domercq, C. Matute, F. Tonello, V. Gundersen, A. Volterra // Nature neuroscience. – 2007. – V. 10. – № 3. – P. 331-339.
 63. Jung, P. Periodically Driven Stochastic Systems / P. Jung // Physics Reports. – 1993. – V. 234. – № 4-5. – P. 175-295.
 64. Kanakov, O. Astrocyte-induced positive integrated information in neuron-astrocyte ensembles / O. Kanakov, S. Gordleeva, A. Ermolaeva, S. Jalan, A. Zaikin // Physical Review E. – 2019. – V. 99. – № 1. – P. 012418.
 65. Kanakov, O. Integrated information in the spiking–bursting stochastic model / O. Kanakov, S. Gordleeva, A. Zaikin // Entropy. – 2020. – V. 22. – № 12. – P. 1334.
 66. Kandel, E.R. Principles of Neural Science / E.R. Kandel, J.D. Koester, S.H. Mack, S.A. Siegelbaum. – McGraw-Hill, 2021.
 67. Kang, M. Spatiotemporal characteristics of calcium dynamics in astrocytes / M. Kang, H.G. Othmer // Chaos. – 2009. – V. 19. – № 3.
 68. Kazantsev, V.B. Spontaneous calcium signals induced by gap junctions in a network model of astrocytes / V.B. Kazantsev // Physical Review E – Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. – 2009. – V. 79. – № 1. – P. 010901.
 69. Keener, J.P. Mathematical physiology / J.P. Keener, J. Sneyd. – Springer, 1998. – V. 1.
 70. Koizumi, S. Dynamic inhibition of excitatory synaptic transmission by astrocyte-derived ATP in hippocampal cultures / S. Koizumi, K. Fujishita,

- M. Tsuda, Y. Shigemoto-Mogami, K. Inoue // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2003. – V. 100. – № 19. – P. 11023-11028.
71. Komarov, M.A. Variety of synchronous regimes in neuronal ensembles / M.A. Komarov, G.V. Osipov, J.A. Suykens // *Chaos*. – 2008. – V. 18. – № 3. – P. 037121.
 72. Kopell, N. Mechanisms of phase-locking and frequency control in pairs of coupled neural oscillators. In *Handbook on Dynamical Systems*, edited by B. Fielder / N. Kopell, G.B. Ermentrout. – New York: Elsevier, 2002. – V. 2. – P. 3-54.
 73. Lallouette, J. Sparse short-distance connections enhance calcium wave propagation in a 3D model of astrocyte networks / J. Lallouette, M. De Pittà, E. Ben-Jacob, H. Berry // *Frontiers in computational neuroscience*. – 2014. – V. 8. – P. 45.
 74. Lalo, U. Exocytosis of ATP from astrocytes modulates phasic and tonic inhibition in the neocortex / U. Lalo, O. Palygin, S. Rasooli-Nejad, J. Andrew, P.G. Haydon, Y. Pankratov // *PLoS biology*. – 2014. – V. 12. – № 1. – P. e1001747.
 75. Lapique, M.L. Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation / M.L. Lapique // *Journal de Physiologie et Pathologie General*. – 1907. – V. 9. – P. 620-635.
 76. Latour, I. Differential mechanisms of Ca^{2+} responses in glial cells evoked by exogenous and endogenous glutamate in rat hippocampus / I. Latour, C.E. Gee, R. Robitaille, J.C. Lacaille // *Hippocampus*. – 2001. – V. 11. – № 2. – P. 132-145.
 77. Lavrentovich, M. A mathematical model of spontaneous calcium(II) oscillations in astrocytes / M. Lavrentovich, S. Hemkin // *Journal of Theoretical Biology*. – 2008. – V. 251. – № 4. – P. 553-560.
 78. Lee, C.J. Astrocytic control of synaptic NMDA receptors / C.J. Lee, G. Mannaioni, H. Yuan, D.H. Woo, M.B. Gingrich, S.F. Traynelis // *The Journal of physiology*. – 2007. – V. 581. – № 3. – P. 1057-1081.

79. Letellier, M. Astrocytes regulate heterogeneity of presynaptic strengths in hippocampal networks / M. Letellier, Y.K. Park, T.E. Chater, P.H. Chipman, S.G. Gautam, T. Oshima-Takago, Y. Goda // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – V. 113. – № 19. – P. E2685-E2694.
80. Li, B. Modeling the contributions of Ca^{2+} flows to spontaneous Ca^{2+} oscillations and cortical spreading depression-triggered Ca^{2+} waves in astrocyte networks / B. Li, S. Chen, S. Zeng, Q. Luo, P. Li // *PLoS One*. – 2012. – V. 7. – № 10. – P. e48534.
81. Li, L. A Computational Model to Investigate GABA-Activated Astrocyte Modulation of Neuronal Excitation / L. Li, J. Zhou, H. Sun, J. Liu, H. Wang, X. Liu, C. Wang // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2020. – V. 2020. – № 1. – P. 8750167.
82. Li, Y. Equations for InsP_3 receptor-mediated $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism / Y. Li, J. Rinzel // *Journal of theoretical Biology*. – 1994. – V. 166. – № 4. – P. 461-473.
83. Liu, J. Scalable Networks-on-Chip Interconnected Architecture for Astrocyte-Neuron Networks / J. Liu, J. Harkin, L.P. Maguire, L.J. McDaid, J.J. Wade, G. Martin // *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*. – 2016. – V. 63. – № 12. – P. 2290-2303.
84. Liu, Y. Firing rate propagation through neuronal-astrocytic network / Y. Liu, C. Li // *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. – 2013. – V. 24. – № 5. – P. 789-799.
85. Lüscher, C. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD) / C. Lüscher, R.C. Malenka // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2012. – V. 4. – № 6. – P. a005710.
86. Matrosov, V.V. Bifurcation mechanisms of regular and chaotic network signaling in brain astrocytes / V.V. Matrosov, V.B. Kazantsev // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. – 2011. – V. 21. – № 2. – P. 023103.

87. McGuinness, L. Presynaptic NMDARs in the hippocampus facilitate transmitter release at theta frequency / L. McGuinness, C. Taylor, R.D.T. Taylor, C. Yau, T. Langenhan, M.L. Hart, H. Christian, P.W. Tynan, P. Donnelly, N.J. Emptage // *Neuron*. – 2010. – V. 68. – № 6. – P. 1109-1127.
88. Morris, C. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber / C. Morris, H. Lecar // *Biophysical journal*. – 1981. – V. 35. – № 1. – P. 193-213.
89. Mothet, J.P. D-Serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor / J.P. Mothet, A.T. Parent, H. Wolosker, R.O. Brady, D.J. Linden, C.D. Ferris, M.A. Rogawski, S.H. Snyder // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – V. 97. – № 9. – P. 4926-4931.
90. Nadkarni, S. Astrocytes optimize the synaptic transmission of information / S. Nadkarni, P. Jung, H. Levine // *PLoS computational biology*. – 2008. – V. 4. – № 5. – P. e1000088.
91. Nadkarni, S. Dressed neurons: modeling neural–glial interactions / S. Nadkarni, P. Jung // *Physical biology*. – 2004. – V. 1. – P. 35-41.
92. Nadkarni, S. Modeling synaptic transmission of the tripartite synapse / S. Nadkarni, P. Jung // *Physical biology*. – 2007. – V. 4. – № 1. – P. 1.
93. Nadkarni, S. Spontaneous oscillations of dressed neurons: a new mechanism for epilepsy? / S. Nadkarni, P. Jung // *Physical review letters*. – 2003. – V. 91. – № 26. – P. 268101.
94. Nagumo, J. An active pulse transmission line simulating nerve axon / J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa // *Proceedings of the IRE*. – 1962. – V. 50. – № 10. – P. 2061-2070.
95. Navarrete, M. Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication / M. Navarrete, A. Araque // *Neuron*. – 2008. – V. 57. – № 6. – P. 883-893.
96. Nazari, S. Information Transmitted From Bioinspired Neuron-Astrocyte Network Improves Cortical Spiking Network's Pattern Recognition Performance / S. Nazari, M. Amiri, K. Faez, M.M. Van Hulle // *IEEE*

- Transactions on Neural Networks and Learning Systems. – 2020. – V. 31. – № 2. – P. 464-474.
97. Newman, E.A. Glial cell inhibition of neurons by release of ATP / E.A. Newman // Journal of Neuroscience. – 2003. – V. 23. – № 5. – P. 1659-1666.
 98. Nicholls, J.G. From Neuron to Brain / J.G. Nicholls, A.R. Martin, B.G. Wallace, P.A. Fuchs. – Sinauer Associates, 2001.
 99. Nishikawa, T. Oscillatory associative memory network with perfect retrieval / T. Nishikawa, F.C. Hoppensteadt, Y.C. Lai // Physica D: Nonlinear Phenomena. – 2004. – V. 197. – № 1. – P. 134-148.
 100. Oikawa, H. An increase in intracellular free calcium ions by nicotinic acetylcholine receptors in a single cultured rat cortical astrocyte / H. Oikawa, N. Nakamichi, Y. Kambe, M. Ogura, Y. Yoneda // Journal of neuroscience research. – 2005. – V. 79. – № 4. – P. 535-544.
 101. Oschmann, F. Spatial separation of two different pathways accounting for the generation of calcium signals in astrocytes / F. Oschmann, K. Mergenthaler, E. Jungnickel, K. Obermayer // PLoS computational biology. – 2017. – V. 13. – № 2. – P. e1005377.
 102. Panatier, A. Astrocytes are endogenous regulators of basal transmission at central synapses / A. Panatier, J. Vallée, M. Haber, K.K. Murai, J.C. Lacaille, R. Robitaille // Cell. – 2011. – V. 146. – № 5. – P. 785-798.
 103. Pankratova, E.V. Neuronal synchronization enhanced by neuron-astrocyte interaction / E.V. Pankratova, A.I. Kalyakulina, S.V. Stasenko, S.Y. Gordleeva, I.A. Lazarevich, V.B. Kazantsev // Nonlinear Dynamics. – 2019. – V. 97. – P. 647-662.
 104. Parpura, V. Gliotransmission: exocytotic release from astrocytes / V. Parpura, R. Zorec // Brain research reviews. – 2010. – V. 63. – № 1-2. – P. 83-92.
 105. Parpura, V. Glutamate-mediated astrocyte-neuron signaling / V. Parpura, T.A. Basarsky, F. Liu, K. Jeftinija, S. Jeftinija, P.G. Haydon // Nature. – 1994. – V. 369. – № 6483. – P. 744-747.

106. Parpura, V. Physiological astrocytic calcium levels stimulate glutamate release to modulate adjacent neurons / V. Parpura, P.G. Haydon // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – V. 97. – № 15. – P. 8629-8634.
107. Parri, H.R. Spontaneous astrocytic Ca^{2+} oscillations in situ drive NMDAR-mediated neuronal excitation / H.R. Parri, T.M. Gould, V. Crunelli // *Nature neuroscience*. – 2001. – V. 4. – № 8. – P. 803-812.
108. Pascual, O. Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks / O. Pascual, K.B. Casper, C. Kubera, J. Zhang, R. Revilla-Sanchez, J.Y. Sul, H. Takano, S.J. Moss, K. McCarthy, P.G. Haydon // *Science*. – 2005. – V. 310. – № 5745. – P. 113-116.
109. Pascual, O. Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission / O. Pascual, S. Ben Achour, P. Rostaing, A. Triller, A. Bessis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – V. 109. – № 4. – P. E197-E205.
110. Patrushev, I. Subcellular location of astrocytic calcium stores favors extrasynaptic neuron–astrocyte communication / I. Patrushev, N. Gavrilov, V. Turlapov, A. Semyanov // *Cell calcium*. – 2013. – V. 54. – № 5. – P. 343-349.
111. Pikovsky, A.S. Coherence Resonance in a Noise-Driven Excitable System / A.S. Pikovsky, J. Kurths // *Physical Review Letters*. – 1997. – V. 78. – № 5. – P. 775.
112. Pinsky, P.F. Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons / P.F. Pinsky, J. Rinzel // *Journal of computational neuroscience*. – 1994. – V. 1. – P. 39-60.
113. Porter, J.T. Astrocytic neurotransmitter receptors in situ and in vivo / J.T. Porter, K.D. McCarthy // *Progress in neurobiology*. – 1997. – V. 51. – № 4. – P. 439-455.
114. Postnov, D.E. Dynamical patterns of calcium signaling in a functional model of neuron–astrocyte networks / D.E. Postnov, R.N. Koreshkov, N.A. Brazhe,

- O.V. Sosnovtseva // Journal of biological physics. – 2009. – V. 35. – № 4. – P. 425-445.
115. Postnov, D.E. Functional modeling of neural-glia interaction / D.E. Postnov, L.S. Ryazanova, O.V. Sosnovtseva // Bio Systems. – 2007b. V. 89. – № 1-3. P. 84-91.
 116. Postnov, D.E. Giant glial cell: new insight through mechanism-based modeling / D.E. Postnov, L.S. Ryazanova, N.A. Brazhe, A.R. Brazhe, G.V. Maximov, E. Mosekilde, O.V. Sosnovtseva // Journal of biological physics. – 2008. – V. 34. – № 3-4. – P. 441-457.
 117. Postnov, D.E. Neural synchronization via potassium signaling / D.E. Postnov, L.S. Ryazanova, E. Mosekilde, O.V. Sosnovtseva // International Journal of Neural Systems. – 2006. – V. 16. – № 02. – P. 99-109.
 118. Postnov, D.E. Noise controlled synchronization in potassium coupled neural models / D.E. Postnov, L.S. Ryazanova, R.A. Zhirin, E. Mosekilde, O.V. Sosnovtseva // International Journal of Neural Systems. – 2007a. – V. 17. – № 2. – P. 105-113.
 119. Reimann, P. Brownian motors: noisy transport far from equilibrium / P. Reimann // Physics reports. – 2000. – V. 361. – № 2-4. – P. 57-265.
 120. Rojas, H. Na^+ entry via glutamate transporter activates the reverse $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange and triggers-induced Ca^{2+} release in rat cerebellar Type-1 astrocytes / H. Rojas, C. Colina, M. Ramos, G. Benaim, E.H. Jaffe, C. Caputo, R. DiPolo // Journal of neurochemistry. – 2007. – V. 100. – № 5. – P. 1188-1202.
 121. Rose, R.M. The assembly of ionic currents in a thalamic neuron I. The three-dimensional model / R.M. Rose, J.L. Hindmarsh // Proceedings of the Royal Society of London. B. Biological Sciences. – 1989. – V. 237. – № 1288. – P. 267-288.
 122. Rubin, J. Geometric analysis of population rhythms in synaptically coupled neuronal networks / J. Rubin, D. Terman // Neural Computation. – 2000. – V. 12. – № 3. – P. 597-645.

123. Santello, M. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment / M. Santello, N. Toni, A. Volterra // *Nature Neuroscience*. – 2019. – V. 22. – № 2. – P. 154-166.
124. Sasaki, T. Astrocyte calcium signalling orchestrates neuronal synchronization in organotypic hippocampal slices / T. Sasaki, T. Ishikawa, R. Abe, R. Nakayama, A. Asada, N. Matsuki, Y. Ikegaya // *The Journal of physiology*. – 2014. – V. 592. – № 13. – P. 2771-2783.
125. Savtchenko, L.P. Disentangling astroglial physiology with a realistic cell model in silico / L.P. Savtchenko, L. Bard, T.P. Jensen, J.P. Reynolds, I. Kraev, N. Medvedev, M.G. Stewart, C. Henneberger, D.A. Rusakov // *Nature communications*. – 2018. – V. 9. – № 1. – P. 3554.
126. Savtchouk, I. Gliotransmission: beyond black-and-white / I. Savtchouk, A. Volterra // *Journal of Neuroscience*. – 2018. – V. 38. – № 1. – P. 14-25.
127. Schummers, J. Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex / J. Schummers, H. Yu, M. Sur // *Science*. – 2008. – V. 320. – P. 1638-1643.
128. Semyanov, A. Modulation of GABAergic signaling among interneurons by metabotropic glutamate receptors / A. Semyanov, D.M. Kullmann // *Neuron*. – 2000. – V. 25. – № 3. – P. 663-672.
129. Serrano, A. GABAergic network activation of glial cells underlies hippocampal heterosynaptic depression / A. Serrano, N. Haddjeri, J.C. Lacaille, R. Robitaille // *Journal of Neuroscience*. – 2006. – V. 26. – № 20. – P. 5370-5382.
130. Sneyd, J. A model for the propagation of intercellular calcium waves / J. Sneyd, A.C. Charles, M.J. Sanderson // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 1994. – V. 266. – № 1. – P. C293-C302.
131. Stamatakis, M. Modeling of ATP-mediated signal transduction and wave propagation in astrocytic cellular networks / M. Stamatakis, N.V. Mantzaris // *Journal of theoretical biology*. – 2006. – V. 241. – № 3. – P. 649-668.

132. 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. – V. 13. – № 1. – P. 6401.
133. Steur, E. Semi-passivity and synchronization of diffusively coupled neuronal oscillators / E. Steur, I. Tyukin, H. Nijmeijer // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. – 2009. – V. 238. – № 21. – P. 2119-2128.
134. Stimberg, M. Modeling Neuron-Glia Interactions with the Brian 2 Simulator. In *Computational Glioscience* / M. Stimberg, D.F.M. Goodman, R. Brette, M. De Pittà. – Springer, 2019. – P. 471-505.
135. Stout, C. Modulation of intercellular calcium signaling in astrocytes by extracellular calcium and magnesium / C. Stout, A. Charles // *Glia*. – 2003. – V. 43. – № 3. – P. 265-273.
136. Sun, M.Y. Astrocyte calcium microdomains are inhibited by bafilomycin A1 and cannot be replicated by low-level Schaffer collateral stimulation in situ / M.Y. Sun, P. Devaraju, A.X. Xie, I. Holman, E. Samones, T.R. Murphy, T.A. Fiacco // *Cell Calcium*. – 2014. – V. 55. – № 1. – P. 1-16.
137. Truccolo, W. Neuronal ensemble synchrony during human focal seizures / W. Truccolo, O.J. Ahmed, M.T. Harrison, E.N. Eskandar, G.R. Cosgrove, J.R. Madsen, A.S. Blum, N.S. Potter, L.R. Hochberg, S.S. Cash // *Journal of Neuroscience*. – 2014. – V. 34. – № 30. – P. 9927-9944.
138. Tsybina, Y. Astrocytes mediate analogous memory in a multi-layer neuron–astrocyte network / Y. Tsybina, I. Kastalskiy, M. Krivonosov, A. Zaikin, V. Kazantsev, A.N. Gorban, S. Gordleeva // *Neural Computing and Applications*. – 2022. – V. 34. – № 11. – P. 9147-9160.
139. Ullah, G. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1, 4, 5)-trisphosphate regeneration / G. Ullah, P. Jung, A.H. Cornell-Bell // *Cell Calcium*. – 2006. – V. 39. – № 3. – P. 197-208.
140. Ullner, E. Noise-Induced Excitability in Oscillatory Media / E. Ullner, A. Zaikin, J. García-Ojalvo, J. Kurths // *Physical Review Letters*. – 2003. – V. 91. – P. 180601.

141. Verkhratsky, A. Glial Neurobiology / A. Verkhratsky, A. Butt. – John Wiley and Sons Ltd, 2007.
142. Verkhratsky, A. Physiology of astroglia / A. Verkhratsky, M. Nedergaard // Physiological reviews. – 2018. – V. 98. – № 1. – P. 239-389.
143. Volman, V. The astrocyte as a gatekeeper of synaptic information transfer / V. Volman, E. Ben-Jacob, H. Levine // Neural computation. – 2007. – V. 19. – № 2. – P. 303-326.
144. Volterra, A. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues / A. Volterra, J. Meldolesi // Nature Reviews Neuroscience. – 2005. – V. 6. – № 8. – P. 626-640.
145. Volterra, A. Glial modulation of synaptic transmission in the hippocampus / A. Volterra, C. Steinhauser // Glia. – 2004. – V. 47. – № 3. – P. 249-257.
146. Volterra, A. The Tripartite Synapse: Glia in Synaptic Transmission / A. Volterra, P. Haydon, P. Magistretti. – Oxford University Press, 2002.
147. Wade, J.J. Bidirectional coupling between astrocytes and neurons mediates learning and dynamic coordination in the brain: a multiple modeling approach / J.J. Wade, L.J. McDaid, J. Harkin, V. Crunelli, J.A. Kelso // PloS one. – 2011. – V. 6. – № 12. – P. e29445.
148. Wallach, G. Glutamate mediated astrocytic filtering of neuronal activity / G. Wallach, J. Lallouette, N. Herzog, M. De Pittà, E.B. Jacob, H. Berry, Y. Hanein // PLoS computational biology. – 2014. – V. 10. – № 12. – P. e1003964.
149. Wang, F. Astrocytes modulate neural network activity by Ca^{2+} -dependent uptake of extracellular K^{+} / F. Wang, N.A. Smith, Q. Xu, T. Fujita, A. Baba, T. Matsuda, T. Takano, L. Bekar, M. Nedergaard // Science signaling. – 2012. – V. 5. – № 218. – P. ra26.
150. Wang, X. Astrocytic Ca^{2+} signaling evoked by sensory stimulation in vivo / X. Wang, N. Lou, Q. Xu, G.F. Tian, W.G. Peng, X. Han, J. Kang, T. Takano, M. Nedergaard // Nature neuroscience. – 2006. – V. 9. – № 6. – P. 816-823.

151. Wang, X.J. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model / X.J. Wang, G. Buzsáki // Journal of neuroscience. – 1996. – V. 16. – № 20. – P. 6402-6413.
152. Wu, Y.W. Morphological profile determines the frequency of spontaneous calcium events in astrocytic processes / Y.W. Wu, S. Gordleeva, X. Tang, P.Y. Shih, Y. Dembitskaya, A. Semyanov // Glia. – 2019. – V. 67. – № 2. – P. 246-262.
153. Wu, Y.W. Spatiotemporal calcium dynamics in single astrocytes and its modulation by neuronal activity / Y.W. Wu, X. Tang, M. Arizono, H. Bannai, P.Y. Shih, Y. Dembitskaya, V. Kazantsev, M. Tanaka, S. Itohara, K. Mikoshiba, A. Semyanov // Cell calcium. – 2014. – V. 55. – № 2. – P. 119-129.
154. Yaguchi, T. Extracellular high K^+ stimulates vesicular glutamate release from astrocytes by activating voltage-dependent calcium channels / T. Yaguchi, T. Nishizaki // Journal of cellular physiology. – 2010. – V. 225. – № 2. – P. 512-518.
155. Yamamoto, T. On the organization of astrocytic gap junctions in rat brain as suggested by LM and EM immunohistochemistry of connexin43 expression / T. Yamamoto, A. Ochalski, E.L. Hertzberg, J.I. Nagy // Journal of Comparative Neurology. – 1990. – V. 302. – № 4. – P. 853-883.
156. Yang, Y. Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine / Y. Yang, W. Ge, Y. Chen, Z. Zhang, W. Shen, C. Wu, M. Poo, S. Duan // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2003. – V. 100. – № 25. – P. 15194-15199.
157. Zamora, N.N. Deletion of Voltage-Gated Calcium Channels in Astrocytes during Demyelination Reduces Brain Inflammation and Promotes Myelin Regeneration in Mice / N.N. Zamora, V.T. Cheli, D.A. Santiago González, R. Wan, P.M. Paez // Journal of Neuroscience. – 2020. – V. 40. – № 17. – P. 3332-3347.

158. Zeng, S. Simulation of spontaneous Ca^{2+} oscillations in astrocytes mediated by voltage-gated calcium channels / S. Zeng, B. Li, S. Zeng, S. Chen // Biophysical journal. – 2009. – V. 97. – № 9. – P. 2429-37.
159. Zhang, J. ATP Released by Astrocytes Mediates Glutamatergic Activity-Dependent Heterosynaptic Suppression / J. Zhang, H. Wang, C. Ye, W. Ge, Y. Chen, Z. Jiang, C.P. Wu, M.M. Poo, S. Duan // Neuron. – 2003. – V. 40. – № 5. – P. 971-982.
160. Гордлеева, С.Ю. Кальциевые колебания в астроцитах. Часть 1. Астроцит как генератор кальциевых колебаний / С.Ю. Гордлеева, В.В. Матросов, В.Б. Казанцев // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. – 2012. – Т. 20. – № 3. – С. 29-39.