На правах рукописи

Marcel

МАКОВКИН Сергей Юрьевич

СИНХРОНИЗАЦИЯ КОЛЕБАНИЙ В МУЛЬТИПЛЕКСНЫХ СЕТЕВЫХ МОДЕЛЯХ НЕЙРОН-АСТРОЦИТАРНЫХ АНСАМБЛЕЙ

1.3.4. – радиофизика

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук

Нижний Новгород – 2025

Работа выполнена на кафедре прикладной математики Института информационных технологий, математики и механики «Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского» (г. Нижний Новгород)

Научный руководитель: Иванченко Михаил Васильевич доктор физико-математических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры физики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»

Андреев Андрей Викторович

кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Балтийского центра нейротехнологий и искусственного интеллекта, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»

Федеральное государственное бюджетное Ведущая организация: образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Защита состоится 17 декабря 2025 года в 15:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.340.03 при Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корп. 1, ауд. 420.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского и на сайте https://diss.unn.ru/1558

Автореферат разослан "" 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета д.ф.-м.н.

Aly

А.В. Клюев

Сысоева Марина Вячеславовна

Общая характеристика диссертации

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Исследование синхронизации является одной из актуальных задач современной радиофизики¹. Несмотря на большое количество теоретических и экспериментальных результатов, данное явление по-прежнему вызывает большой интерес в силу остающихся открытыми фундаментальных проблем и практических вопросов, возникающих в различных прикладных задачах.

Известно несколько видов синхронизации регулярных колебаний: фазовая синхронизация, при которой разность фаз между колебательными системами является постоянной во времени или ограниченной по величине; другой вид фазовой синхронизации, при которой возникает так называемое ненулевое среднее поле, также известная как синхронизация Курамото²; частотная синхронизация, характеризующаяся совпадением средних частот. Известны несколько типов хаотической синхронизации: фазовая хаотическая синхронизация^{3, 4}, обобщенная хаотическая синхронизация^{5, 6}, полная хаотическая синхронизация^{7, 8}.

Синхронизация наблюдается как в системах из нескольких взаимодействующих элементов, так и в больших ансамблях. В зависимости от топологии связей, особенности синхронизации также различаются, например, в цепочках или двумерных решётках осцилляторов могут реализовываться частотная или фазовая синхронизации, а в глобально связанных ансамблях и в ряде случайных топологий может возникать синхронизация, связанная с появлением ненулевого среднего поля. Принято считать, что переход к синхронизации с возникновением среднего поля,

¹ Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. Synchronization / Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. // Cambridge university press. – 2001. – T. 12.

² Kuramoto Y. Self-entrainment of a population of coupled non-linear oscillators / Kuramoto Y. // International symposium on mathematical problems in theoretical physics: January 23–29, 1975, Kyoto University, Kyoto/Japan. – Springer Berlin Heidelberg, 1975. – C. 420-422.

³ Rosenblum M. G., Pikovsky A. S., Kurths J. Phase synchronization of chaotic oscillators / Rosenblum M. G., Pikovsky A. S., Kurths J. // Physical review letters. – 1996. – T. 76. – №. 11. – C. 1804.

⁴ Chen J. Y., Wong K. W., Shuai J. W. Phase synchronization in coupled chaotic oscillators with time delay / Chen J. Y., Wong K. W., Shuai J. W. // Physical Review E. – 2002. – T. 66. – № 5. – C. 056203.

⁵ Rulkov N. F. et al. Generalized synchronization of chaos in directionally coupled chaotic systems / Rulkov N. F., Sushchik M. M., Tsimring L. S., Abarbanel H. D. // Physical Review E. – 1995. – T. 51. – № 2. – C. 980.

⁶ Hramov A. E., Koronovskii A. A. Generalized synchronization: a modified system approach / Hramov A. E., Koronovskii A. A. // Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. – 2005. – T. 71. – №. 6. – C. 067201.

⁷ Pecora L. M., Carroll T. L. Synchronization in chaotic systems / Pecora L. M., Carroll T. L. // Physical review letters. – 1990. – T. 64. – №. 8. – C. 821.

⁸ Hayes S. et al. Experimental control of chaos for communication / Hayes S., Grebogi C., Ott E., Mark A. // Physical Review Letters. – 1994. – T. 73. – №. 13. – C. 1781.

имеет свойство фазового перехода второго рода⁹, а именно: параметр порядка Курамото непрерывно возрастает от нуля после того, как сила связи превышает порог синхронизации. Фазовый переход первого рода, связанный с явлением гистерезиса, при котором параметр порядка Курамото возрастает от нуля скачкообразно, известный как «взрывная» синхронизация, наблюдался только в особых случаях, например в моделях фазовых систем второго и более высокого порядка¹⁰, в присутствии инерциальности в системе¹¹, либо при наличии дополнительных условий, накладываемых на топологию связей, например, когда частоты осцилляторов коррелируют с их степенью связности¹². В последнее время становится очевидно, что класс систем, в которых наблюдается «взрывная» синхронизация, существенно более широкий, чем считалось ранее^{13, 14, 15}. Исследование условий, при которых такой фазовый переход первого рода реализуется, остаётся актуальным.

В этой связи на сегодняшний день внимание исследователей обращено на сети с выраженной модульной структурой, в том числе многослойные или мультиплексные сети^{16, 17, 18, 19}. Подобные типы сетей возникают при

⁹ Acebrón J. A. et al. The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena / Acebrón J. A., Bonilla L. L., Pérez Vicente C. J., Ritort F., Spigler R. // Reviews of modern physics. – 2005. – T. 77. – № 1. – C. 137-185.

¹⁰ Zhang X. et al. Explosive synchronization in a general complex network / Zhang X., Hu X., Kurths J., Liu Z. // Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. – 2013. – T. 88. – №. 1. – C. 010802.

¹¹ Tanaka H. A., Lichtenberg A. J., Oishi S. First order phase transition resulting from finite inertia in coupled oscillator systems / Tanaka H. A., Lichtenberg A. J., Oishi S. I. // Physical review letters. – 1997. – T. 78. – № 11. – C. 2104.

¹² Gómez-Gardenes J. et al. Explosive synchronization transitions in scale-free networks / Gómez-Gardenes J., Gómez S., Arenas A., Moreno Y. // Physical review letters. – 2011. – T. 106. – №. 12. – C. 128701.

¹³ Zhang X. et al. Explosive synchronization in adaptive and multilayer networks / Zhang X., Boccaletti S., Guan S., Liu Z. // Physical review letters. – 2015. – T. 114. – №. 3. – C. 038701.

¹⁴ Leyva I. et al. Explosive transitions to synchronization in networks of phase oscillators / Leyva I., Navas A., Sendina-Nadal I., Almendral J. A., Buldú J. M., Zanin M., Boccaletti S. // Scientific reports. - 2013. - T. 3. - No. 1. - C. 1281.

¹⁵ Bayani A., Jafari S., Azarnoush H. Explosive synchronization: From synthetic to real-world networks / Bayani A., Jafari S., Azarnoush H. // Chinese Physics B. – 2022. – T. 31. – № 2. – C. 020504.

¹⁶ Gutiérrez R. et al. Targeting the dynamics of complex networks / Gutiérrez R., Sendina-Nadal I., Zanin M., Papo D., Boccaletti S. // Scientific reports. – 2012. – T. 2. – №. 1. – C. 396.

¹⁷ Boccaletti S. et al. The structure and dynamics of multilayer networks / Boccaletti S., Bianconi G., Criado R., Del Genio C. I., Gómez-Gardenes J., Romance M., Zanin M. // Physics reports. – 2014. – T. 544. – № 1. – C. 1-122.

¹⁸ Sevilla-Escoboza R. et al. Inter-layer synchronization in multiplex networks of identical layers / Sevilla-Escoboza R., Sendiña-Nadal I., Leyva I., Gutiérrez R., Buldú J. M., Boccaletti S. // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. – 2016. – T. 26. – №. 6.

¹⁹ Sarkar C., Yadav A., Jalan S. Multilayer network decoding versatility and trust / Sarkar C., Yadav A., Jalan S. // Europhysics Letters. – 2016. – T. 113. – №. 1. – C. 18007.

моделировании транспортных систем, социальных сетей, а также нейробиологических систем – нейронных ансамблей мозга.

Среди наиболее значимых работ по изучению синхронизации в колебательных ансамблях, в том числе, состоящих из нейроподобных элементов, следует отметить исследования отечественных (М.И. Рабинович, В.Д. Шалфеев, В.И. Некоркин, В.В. Матросов, В.Г. Яхно, В.Б. Казанцев, Г.В. Осипов, Б.П. Безручко, Д.Э. Постнов, А.Е. Храмов, А.А. Короновский, Д.А. Смирнов, Р.М. Борисюк, С.Ю. Гордлеева, М.В. Иванченко, В.В. Клиньшов и др.) и зарубежных (J. Rinzel, L.F. Abbot, G.D.I. Abarbanel, Е.М. Izhikevich, Y. Kuramoto, A. Pikovsky, J. Kurths, S. Boccaletti, S. Jalan и др.) ученых.

В соответствии с вышесказанным, среди перечня открытых проблем в теории синхронизации, несомненный интерес вызывают вопросы, связанные с особенностями синхронизации, десинхронизации, процессов перехода к синхронизации в системах, где сочетаются несколько из вышеупомянутых особенностей, такие как: многослойность и мультиплексный характер сети, наличие различных временных масштабов колебаний, различная топология связей в слоях.

Во многом актуальность исследований подобных систем обусловлена интересом со стороны нейронауки. Динамика нейрон-астроцитарных ансамблей в головном мозге может быть рассмотрена в рамках эквивалентных моделей электрических и электрохимических колебательных систем, которые в свою очередь, могут быть описаны системами нелинейных дифференциальных уравнений. Электрически неактивные глиальные клетки (астроциты), которые соседствуют с нейронами, играют ключевую роль в модуляции нейронных синаптических связей с помощью опосредованного соединения двунаправленного глиопередатчика, например, глутамата. Диффузия глутамата во внеклеточном пространстве обеспечивает локальное взаимодействие нейрон-астроцитарных и астроцитарно-астроцитарных клеток, в то время как нейронные синаптические связи могут быть дальнодействующими. Активация синаптической передачи вызывает повышение уровня Ca²⁺ в астроците. Важной особенностью является то, что длительность астроцитарных кальциевых сигналов как минимум на порядок больше, чем время срабатывания потенциала действия в нейроне. Повышение содержания кальция в астроцитах приводит к высвобождению глиопередатчиков, что приводит к стимуляции синаптических рецепторов и является причиной синаптической модуляции²⁰.

Учёт этих особенностей принципиален для понимания коллективной динамики нейронных сетей, обусловленной наличием глиальных клеток

²⁰ Savtchouk I., Volterra A. Gliotransmission: beyond black-and-white / Savtchouk I., Volterra A. // Journal of Neuroscience. – 2018. – T. 38. – №. 1. – C. 14-25.

(астроцитов) – модуляторов синаптической активности^{21, 22, 23, 24}, и их роли в формировании синхронизованных колебаний в подобных сложно организованных ансамблях.

Целью диссертационной работы является исследование эффектов синхронизации в мультиплексных многослойных сетях математических моделей нейрон-астроцитарных систем с колебаниями на различных временных масштабах, которые учитывают особенности биологических нейрон-астроцитарных систем, вопросы синхронизации, десинхронизации, мультистабильности.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести исследование синхронизации в мультиплексной сети фазовых осцилляторов с различной топологией (в одном высокочастотном слое топология связей является случайной, а в другом низкочастотном слое топология является регулярной и периодической) и различными временными масштабами колебаний;

2. Провести исследование синхронизации в мультиплексной сети фазовых осцилляторов с топологией связей типа «small-world» («малый мир») с меняющейся долей случайно переключенных связей в высокочастотном слое и регулярной топологией связей в низкочастотном слое, и различными временными масштабами колебаний; с различными типами связей между высокочастотными осцилляторами (возбуждающими и тормозными), исследовать эффект исчезновения мультистабильных режимов, увеличения времени переходных процессов (времени релаксации) на границах синхронизации-десинхронизации, и влияния тормозных элементов в высокочастотном слое;

3. Провести исследование влияния модуляции астроцитов на синхронизацию двух нейронов в минимальном ансамбле биологически реалистичных динамических моделей (Ходжкина-Хаксли-Мэйнена для нейронов и Уллаха-Юнга для астроцитов);

 $^{^{21}}$ Gordleeva S. Y. et al. Astrocyte as a detector of synchronous events of a neural network / Gordleeva S. Y., Lebedev S. A., Rumyantseva M. A., Kazantsev V. B. // JETP Letters. – 2018. – T. 107. – C. 440-445.

 $^{^{22}}$ Kasatkin D. V., Nekorkin V. I. Synchronization of chimera states in a multiplex system of phase oscillators with adaptive couplings / Kasatkin D. V., Nekorkin V. I. // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. – 2018. – T. 28. – No. 9.

²³ Pankratova E. V. et al. Neuronal synchronization enhanced by neuron–astrocyte interaction / Pankratova E. V., Kalyakulina A. I., Stasenko S. V., Gordleeva S. Y., Lazarevich I. A., Kazantsev V. B. // Nonlinear Dynamics. – 2019. – T. 97. – C. 647-662.

²⁴ Dmitrichev A., Shchapin D., Nekorkin V. Cloning of chimera states in a large short-term coupled multiplex network of relaxation oscillators / Dmitrichev A., Shchapin D., Nekorkin V. // Frontiers in Applied Mathematics and Statistics. – 2019. – T. 5. – C. 9.

4. Провести исследование влияния астроцитарной модуляции и регуляции нейронных связей на синхронизацию в реалистичной математической модели нейрон-астроцитарной сети гиппокампа головного мозга млекопитающих.

Методология и методы исследований

При решении поставленных задач использовались методы теории синхронизации, методы и понятия нелинейной динамики, теории сложных решение систем, применялось численное систем нелинейных дифференциальных уравнений методом Рунге-Кутты 4-го порядка с фиксированным шагом. Были предложены и использовались несколько критериев различных типов синхронизации (частотная. фазовая. синхронизация во временном окне как среднее значение корреляции во всех парах нейронов); для реалистичных моделей нейрон-астроцитарных ансамблей использовалось определение синхронизации как одновременная импульсная активность во временном окне.

Научная новизна диссертационной работы заключается в получении новых фундаментальных результатов, расширяющих современные представления об эффектах синхронизации в математических моделях двуслойных сетей на основе уравнений фазовых осцилляторов, а также в ряде более реалистичных математических моделей нейрон-астроцитарных сетей:

1. Впервые обнаружено, что переход к синхронизации в мультиплексных сетях происходит через десинхронизацию в подсетях. Достижение фазовой синхронизации может возникать в той части подсети, в которой синхронизация изначально отсутствует.

2. Впервые обнаружен эффект исчезновения мультистабильности при увеличении доли случайных связей, и эффект уменьшения области синхронизации при увеличении числа «тормозных» осцилляторов в высокочастотном слое.

3. Впервые показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи приводит к возникновению режима перемежающейся синхронизации нейронов на характерных временах Ca²⁺ импульсов.

4. Впервые изучено влияние астроцитарной регуляции синаптической передачи в сети тормозных нейронов на возникновение синхронизации на частоте 21 Гц, соответствующей гамма-ритму.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты имеют научную фундаментальную значимость для теории синхронизации сложных систем и нелинейной динамики. Они дают новые знания по теории динамики мультиплексных сетей, результаты могут быть применены в нейронауках и приложениях для нейронной коммуникации, обработки информации и координации движений в живых системах.

Полученные в работе результаты важны для понимания коллективной динамики нейрон-астроцитарных сетей и принципов обработки информации в системах биологических нейронов, нейрофизиологических системах, а также для разработки перспективных нейроморфных систем.

Результаты работы могут быть использованы в образовательном процессе для студентов и аспирантов физических и биологических специальностей в форме специальных курсов лекций и лабораторных практикумов.

Основные положения, выносимые на защиту

1) Синхронизация может возникать в двуслойной колебательной сети за счет усиления мультиплексных связей, когда в изолированных слоях синхронизации не наблюдается.

2) При усилении силы мультиплексных связей переход к полной синхронизации может происходить через частичную десинхронизацию колебаний, если в одном из изолированных слоев синхронизация исходно присутствовала.

3) В системах с регулярной связью и в системах с небольшой долей случайно переключенных связей (р ≤ 0.1) присутствует мультистабильность режимов синхронизации. При увеличении доли случайно переключенных связей наблюдается исчезновение мультистабильных режимов синхронизации.

4) На границах синхронизации и десинхронизации колебаний происходит резкое увеличение продолжительности переходных процессов.

5) В минимальной модели нейрон-астроцитарной сети астроцитарная регуляция передачи сигнала приводит к возникновению режима перемежающейся синхронизации нейронов на характерных временах Ca²⁺ импульсов в астроцитах.

6) Астроцитарная регуляция передачи сигнала в модели нейронной сети приводит к расширению диапазона параметров модели, соответствующих синхронизации.

Научная обоснованность и достоверность результатов, полученных диссертации, в подтверждается согласованностью с известными теоретическими результатами, и данными экспериментальных исследований биологических нейрон-астроцитарных систем. Результаты были представлены на конференциях, прошли научную экспертизу при публикации материалов в печати.

8

Публикации и апробация результатов

Результаты работы опубликованы в журналах: Physical Review E (2017), Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science (2021), Chaos, Solitons & Fractals (2020), Scientific reports (2022), По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, включая 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК, 12 статей в трудах конференций, 1 результат интеллектуальной деятельности (программа для ЭВМ).

Основные результаты диссертации докладывались на следующих российских и международных конференциях:

- XXIII научная конференция по радиофизике, посвященная 100-летию со дня рождения Н.А. Железцова (13-21 мая 2019 г., г. Нижний Новгород, Россия);

- 9th International Conference on Physics and Control (PhysCon 2019) (8-11 сентября, 2019 г., г. Иннополис, Россия);

- II Международная конференция «Topological methods in dynamics and related topics. Shilnikov workshop» (9-13 декабря, 2019 г., г. Нижний Новгород, Россия);

- XX Международная конференция «Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии» 23-27 ноября 2020 г., г. Нижний Новгород, Россия);

- IV Международная школа-конференция молодых учёных «Динамика сложных сетей и их применение в интеллектуальной робототехнике» (7-9 сентября, 2020 г., г. Иннополис, Россия);

- XXIV научная конференция по радиофизике, посвященная 75-летию радиофизического факультета (13-31 мая 2020 г., г. Нижний Новгород, Россия);

- XIX научная школа «Нелинейные волны – 2020» (29 февраля - 6 марта 2020 г., г. Нижний Новгород, Россия);

- XXV научная конференция по радиофизике (14-26 мая 2021 г., г. Нижний Новгород, Россия);

- Студенческая школа-конференция «Математическая весна 2021» (30 марта - 1 апреля 2021 г., г. Нижний Новгород, Россия);

- V Scientific School «Dynamics of Complex Networks and their Applications» (13-15 сентября 2021 г., г. Калининград, Россия);

- 75-я всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление» (19-22 апреля 2022 г., г. Нижний Новгород, Россия);

- 27-я Нижегородская сессия молодых ученых (технические, естественные, математические науки) (24-26 мая 2022 г., г. Нижний Новгород, Россия).

Личный вклад автора

Основные результаты диссертационной работы получены лично автором. В совместных публикациях автор принимал непосредственное участие в постановке и решении задачи в обсуждении результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация содержит 121 страницу, включая 36 рисунка, 5 таблиц, 16 научных публикаций (из них 4 статьи в реферируемых изданиях), 1 результат интеллектуальной деятельности (программа для ЭВМ) по теме диссертации, 102 наименований цитируемой литературы.

Краткое содержание работы

Во *введении* приводятся сведения о существующих результатах в области синхронизации, приведен обзор математических моделей нейронастроцитарных сетей, сформулированы основные задачи исследования, изложена цель работы и ее научная новизна, прикладной аспект исследований и научно-практическая значимость.

Первая глава посвящена исследованию мультиплексной сети, которая представлена в виде двухслойной сети, в которой один слой представляет взаимодействия между астроцитарными клетками, которые моделируются низкочастотными фазовыми осцилляторами, а другой слой описывает взаимодействия нейронных клеток, которые моделируются высокочастотными осцилляторами. Каждый слой имеет размер N×N узлов. В реальных биологических системах связь между астроцитарными клетками обусловлена диффузией глутамата, и носит локальный характер. Таким образом, слой низкочастотных осцилляторов можно моделировать двумерной квадратной решёткой. Межслойные связи определены таким образом, что каждый узел в высокочастотном слое соединён со своим «зеркальным» узлом и со всеми соседями «зеркального» узла в (см. рисунок Взаимодействия низкочастотном слое 1.1). между высокочастотными узлами являются дальнодействующими связями и Эрдёша-Реньи²⁵, случайной моделируются сетью каждый узел высокочастотного слоя имеет в среднем четыре связи.

²⁵ Albert R., Barabási A. L. Statistical mechanics of complex networks / Albert R., Barabási A. L. // Reviews of modern physics. – 2002. – T. 74. – №. 1. – C. 47.



Рис. 1.1. Схематическая структура связей внутри низкочастотного слоя осцилляторов, внутри высокочастотного слоя осцилляторов и связи между обоими слоями. σ_g , σ_n являются силами связи между низкочастотными и высокочастотными осцилляторами соответственно. Сила межслойных связей обозначена как σ_{gn} . Все связи в сети являются двунаправленными

Динамика осцилляторов этой в мультиплексной сети задается двунаправленно связанными фазовыми осцилляторами Курамото:

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \sum_{j=1}^N \sigma_{ij} A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i), \qquad (1.1)$$

где θ_i, ω_i – фаза и собственная частота *i*-го осциллятора. Частота каждого осциллятора выбрана случайным образом из равномерных распределений $\omega_i \in [\omega_0^{(g,n)} - 0.5; \omega_0^{(g,n)} + 0.5]$. Характерные временные масштабы динамики низкочастотных осцилляторов на порядок выше, чем временные масштабы динамики низкочастотных осцилляторов, для определённости в модели установлены следующие средние частоты $\omega_0^{(g)} = 1$ и $\omega_0^{(n)} = 10$. Элементы *A_{ii}* = {0, 1} являются элементами матрицы связности, а сила связи принимает значения $\sigma_{i,j} = \{\sigma_g, \sigma_n, \sigma_{gn}\}$, специфичные для связей между низкочастотными осцилляторами, между высокочастотными осцилляторами и связей взаимодействий между слоями, соответственно. Астроцитарная связь и модуляция нейронной активности в реальной биологической системе основаны на едином механизме – диффузии глутамата во внеклеточном пространстве. Поэтому в модели коэффициенты, отвечающие за связь низкочастотных осцилляторов с низкочастотными осцилляторами и низкочастотных осцилляторов с высокочастотными осцилляторами можно принять идентичными, то есть $\sigma_g = \sigma_{gn}$. Граничные условия для обоих слоёв являются открытыми.

Рассматриваются два вида синхронизации, и два параметра, характеризирующие степень синхронизации.

Степень фазовой синхронизации оценивается параметром порядка Курамото:

$$\rho = \frac{1}{N} \left| \sum_{j=1}^{N} e^{i\theta_j} \right|, \qquad (1.2)$$

где $0 \le \rho \le 1$. $\rho = 0$ соответствует случаю, когда все фазы осцилляторов сети равномерно распределены по окружности (от 0 до 2π), в то время как $\rho = 1$ представляет случай, когда все осцилляторы имеют одинаковую фазу. Параметр порядка Курамото в слое высокочастотных осцилляторов и в слое низкочастотных осцилляторов отдельно характеризуются параметрами порядка для каждого слоя: ρ_n и ρ_g , соответственно.

Для оценки степени частотной синхронизации вычисляются средние по времени наблюдаемые частоты как:

$$\Omega_j = \frac{\theta_j(t) - \theta_j(t_0)}{t - t_0},\tag{1.3}$$

где t_0 принимается достаточно больши́м, чтобы переходные процессы закончились. Степень частотной синхронизации характеризуется среднеквадратичным отклонением наблюдаемых частот (1.3) для всей сети и каждого отдельного слоя: $\Delta\Omega$, $\Delta\Omega_g$ и $\Delta\Omega_n$, соответственно. Если среднеквадратичное отклонение частот равняется нулю, то считается, что наступила частотная синхронизация.

Численные результаты показывают, что взаимодействие низкочастотного и высокочастотного слоёв с вышеописанной топологией, оказывает влияние на синхронизацию высокочастотного слоя осцилляторов.

Начнём со случая, когда высокочастотный и низкочастотный слои не связаны, и они являются изолированными. Известно, что в сетях со случайной топологией связей может наблюдаться как фазовая синхронизация (возникновения отличного от нуля параметра порядка Курамото), так и частотная синхронизация, в то время как в 2D-решетке подобной фазовой синхронизации не наблюдается, однако наблюдается частотная синхронизация^{26, 27, 28}. В высокочастотном слое со случайной топологией может наблюдаться переход типа Курамото к фазовой синхронизации независимо от размера слоя. В низкочастотном слое с регулярной топологией параметр порядка ρ_{g} постепенно уменьшается с увеличением размера решетки слоя, что указывает на отсутствие перехода Курамото.

²⁶ Niebur E. et al. Oscillator-phase coupling for different two-dimensional network connectivities / Niebur E., Schuster H. G., Kammen D. M., Koch C. // Physical Review A. – 1991. – T. 44. – №. 10. – C. 6895.

²⁷ Sakaguchi H., Shinomoto S., Kuramoto Y. Local and grobal self-entrainments in oscillator lattices / Sakaguchi H., Shinomoto S., Kuramoto Y. // Progress of Theoretical Physics. – 1987. – T. 77. – № 5. – C. 1005-1010.

²⁸ Hong H., Park H., Choi M. Y. Collective phase synchronization in locally coupled limit-cycle oscillators / Hong H., Park H., Choi M. Y. // Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. – 2004. – T. 70. – №. 4. – C. 045204.

Во втором случае, рассмотрено влияние мультиплексных связей коллективную динамику отдельных слоёв. В данном случае наблюдается явление потери синхронизации, когда в слое изолированных высокочастотных осцилляторов уже наблюдается фазовая синхронизация, например, при силе связи в этом слое $\sigma_n = 0.3$ (см. рисунок 1.2). После мультиплексных связей межлу низкочастотным лобавления и высокочастотным слоями наблюдается постепенное снижение параметра порядка Курамото ρ_n для слоя высокочастотных осцилляторов, и увеличение среднеквадратичного отклонения распределения частот при силе связи низкочастотных осцилляторов $\sigma_g = \sigma_{gn} \gtrsim 0.3$. Оба типа десинхронизации в высокочастотном слое происходят, как только в низкочастотном слое устанавливается высокая степень частотной синхронизации. Фазовая и частотная десинхронизации наблюдаются в обоих слоях, достигая своего максимума непосредственно перед окончательным быстрым переходом к фазовой синхронизации и частотной синхронизации при $\sigma_g = \sigma_{gn} \approx 1.1$ (см. рисунок 1.2).



Рис. 1.2. Параметр порядка Курамото (синий - для низкочастотного слоя, красный - для высокочастотного слоя, чёрный - для всей сети); (б) Плотность распределения наблюдаемых частот в логарифмическом масштабе \log_{10} в зависимости от силы связи в низкочастотном слое, $\sigma_g = \sigma_{gn}$. Здесь сила связи высокочастотных осцилляторов установлена в значение $\sigma_n = 0.3$, что приводит к появлению фазовой синхронизации в случае изолированного высокочастотного слоя. Параметрами сети являются $N \times N = 100 \times 100$ и $N_r = 10$

Обнаружено, что при очень малой силе даже связи σ_n в добавление высокочастотном слое мультиплексных связей к низкочастотному слою приводит к фазовой и частотной синхронизации внутри высокочастотного слоя и к глобальной синхронизации в обоих слоях. Десинхронизация в обоих слоях, в разной степени, при переходе от асинхронного режима к режиму синхронизации наблюдается во всём диапазоне сил связей σ_n высокочастотного слоя перед наступлением глобальной фазовой синхронизации. Начало десинхронизации связано с возникновением внутренней частотной синхронизации в низкочастотном слое, которая нарушает фазовую синхронизацию в высокочастотном слое.

Общность этих результатов подтверждается качественно аналогичным результатом, полученным при моделировании системы, в которой частоты в слоях различаются на три порядка и находятся в интервале 50 ± 5 безразмерных единиц для высокочастотного слоя и 0.05 ± 0.02 безразмерных единиц для низкочастотного слоя.

<u>Вторая глава</u> описывает двухслойную модель фазовых осцилляторов на основе уравнений Курамото, аналогичную модели из первой главы, с характерными масштабами колебаний в слоях, которые отличаются на один порядок, в которой рассмотрено несколько вариантов обобщения топологии сети. Поскольку топология физиологических нейронных сетей не является универсальной и занимает промежуточное место между полностью регулярными и полностью случайными графами²⁹, были промоделированы связи высокочастотных осцилляторов с использованием подхода Уоттса-Строгаца с вероятностью случайных переключений связей p, изменяющейся между p = 0 для регулярной сети и p = 1 для полностью случайной сети²⁵.

В модели оценивается время переходного процесса (релаксации) τ для динамики высокочастотного слоя путем сходимости его параметра порядка Курамото ρ_N к асимптотическому значению: $\rho_N(\infty) \approx \rho_N(T)$, где T – достаточно большое время интегрирования, чтобы $\Delta \rho_N(t) \approx \Delta \rho_N(0) \cdot \exp[-t/\tau]$. В частности, за время переходного процесса τ принимается время t, когда разница с асимптотическим значением отличается в коэффициент e:

$$\left|\frac{\rho_N(\tau) - \rho_N(T)}{\rho_N(0) - \rho_N(T)}\right| = e^{-1}.$$
 (2.1)

Тормозные связи в высокочастотном слое вводятся путем определения высокочастотных осцилляторов как тормозных осцилляторов с долей тормозных соединений p_{in} и присвоения их входам внешней связи из матрицы связности A_{nm} значений равным -1. Матрица связности в данном случае становится асимметричной: $A_{nm} \neq A_{mn}$.

²⁹ Muller L., Destexhe A., Rudolph-Lilith M. Brain networks: small-worlds, after all? / Muller L., Destexhe A., Rudolph-Lilith M. // New Journal of Physics. – 2014. – T. 16. – № 10. – C. 105004.

В численном эксперименте исследуется влияние мультиплексных связей на синхронизацию внутри отдельных слоёв и между слоями. В данном случае топология высокочастотного слоя меняется от регулярной топологии (p = 0.0) к топологии «small-world» («малый мир») (p = 0.1) и переходит к топологии случайного графа (p = 0.5). На рисунках 2.1 представлены результаты вычислительных экспериментов в двухпараметрическом пространстве (σ_N, σ_G) с учетом $\sigma_G = \sigma_{GN}$.



Рис. 2.1. Двухпараметрические диаграммы для параметров фазового порядка Курамото с цветовым распределением, σ_N и σ_G , высокочастотного (а)-(в) и низкочастотного (г)-(е) слоёв. Вероятность случайных переключений связей в высокочастотном слое подсети принимает значения p = 0.0 (а) и (г), p = 0.1 (б) и (д) и p = 0.5 (в) и (е)

В случае регулярной топологии высокочастотного слоя (при p = 0.0) можно наблюдать мультистабильность режимов фазовой синхронизации: при синхронизации средних частот могут возникать различные пространственные фазовые паттерны; соответственно, параметр порядка Курамото изменяется от $\rho_N \approx 1.0$ до $\rho_N \approx 0.3 \div 0.5$ в соседних пикселях на цветовой диаграмме (см. рисунок 2.1 (а), каждый пиксель соответствует асимптотическому режиму, полученному для заданных начальных условий и параметров системы).

Также рассмотрена устойчивость эффекта синхронизации к растущему топологическому беспорядку в высокочастотном слое. Результаты численного эксперимента показывают, что переход от регулярной топологии (p = 0.0) к топологии «small-world» («малый мир») ($p \approx 0.1$) приводит к исчезновению мультистабильности (см. результаты для p = 0.1 на рисунке 2.2 (б)).

Установлено, что время переходных процессов (релаксации) в высокочастотном слое увеличивается вблизи переходов синхронизациидесинхронизации.

Кроме того, выявлено, что увеличение доли тормозных осцилляторов приводит к снижению уровня фазовой синхронизации.

<u>Третья глава</u> посвящена исследованию режима перемежающейся синхронизации между двумя импульсными нейронами на масштабе времени медленных кальциевых колебаний.

В работе изучается нейрон-астроцитарный ансамбль, состоящий из двух пар нейронов и астроцитов. Схематическое представление топологии ансамбля нейронов-астроцитов показано на рисунке 3.1.



Рис. 3.1. Схематические иллюстрации исследуемой системы нейроновастроцитов для двух случаев: с а) возбуждающими и б) тормозными синаптическими связями нейронов

Динамика мембранного потенциала нейрона описывается моделью Ходжкина-Хаксли³⁰ с модификацией Мэйнена^{31, 32}.

$$\begin{cases} C \frac{dV_i}{dt} = \mu(g_{Na}m_i^3h_i(E_{Na} - V_i) + g_Kn_i(E_K - V_i) + g_L(E_L - V_i) + I_{app\ i} + I_{syn\ 2}); \\ \frac{dx_i}{dt} = \mu(\alpha_x(1 - x_i) - \beta_x x_i), \ x = m, \ n, \ h; \ i = 1, \ 2; \end{cases}$$
(3.1)

где V_i — мембранные потенциалы управляющего пресинаптического и управляемого постсинаптического нейронов, обозначенных индексами 1 и 2 соответственно, m_i и h_i — переменные активации и инактивации натриевых токов, n_i — переменные активации калиевых токов. $C_m = 1 \text{ мк} \Phi/\text{см}^2$ —

³¹ Mainen Z. F. et al. A model of spike initiation in neocortical pyramidal neurons / Mainen Z. F., Joerges J., Huguenard J. R., Sejnowski T. J. // Neuron. – 1995. – T. 15. – №. 6. – C. 1427-1439.
 ³² Mainen Z. F., Sejnowski T. J. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons / Mainen Z. F., Sejnowski T. J. // Nature. – 1996. – T. 382. – №. 6589. – C. 363-366.

³⁰ Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve / Hodgkin A. L., Huxley A. F. // The Journal of physiology. – 1952. – T. 117. – №. 4. – C. 500.

мембранная = 1000 удельная емкость; μ _ коэффициент перемасштабирования времени чтобы время t было в секундах, α_x и β_x – нелинейные функции воротных переменных. Собственная динамика мембранного потенциала нейрона определяется тремя ионными токами: натриевым, калиевым и омическим током утечки, с соответствующими проводимостями: $g_{Na} = 40 \text{ мCm/cm}^2$, $g_K = 35 \text{ мCm/cm}^2$, $g_L = 0.3 \text{ мCm/cm}^2$ и реверсивными потенциалами: $E_{Na} = 55 \text{ мB}, E_K = -77 \text{ мB}, E_L = -54.4 \text{ мB}.$ Мгновенные значения активных ионных токов зависят от состояния воротных переменных m, n и h (m и h – активационная и инактивационная натриевые переменные, *n* – активационная калиевая переменная). Токи *I*_{*app i*} определяют постоянный уровень деполяризации нейронов и динамический режим (возбудимый, колебательный или бистабильный). Они также задают частоту колебаний нейрона в автоколебательном и бистабильном режимах.

Возбуждающая или тормозная однонаправленная нелинейная связь пресинаптического управляющего нейрона с постсинаптическим управляемым нейроном осуществляется синаптическим током *I*_{syn 2}. Этот ток отражает кинетику химического синапса и выражается следующим образом:

$$I_{syn 2} = \tilde{g}_{syn} \left(\frac{E_{syn} - V_2}{1 + e^{(-V_1/k_{syn})}} \right),$$
(3.2)

где параметр \tilde{g}_{syn} описывает силу синаптической связи. Используются значения потенциалов $E_{syn} = -90$ мВ для тормозной связи и $E_{syn} = 0$ мВ для возбуждающей синаптической связи.

Концентрация нейропередатчика, который высвободился из синапса нейрона, может быть выражена следующим образом³³:

$$\frac{dG_i}{dt} = -\alpha_G G_i + \frac{\beta_G}{1 + e^{(-V_i/0.5)}}.$$
(3.3)

Активность *i*-го астроцита описывается моделью Уллаха-Юнга⁷:

$$\begin{cases} \frac{dc a_i}{dt} = J_{channel} + J_{laek} + J_{in} - J_{out} - J_{pump} + D_{Ca}\Delta Ca_i \\ \frac{dIP3_i}{dt} = \frac{IP3^* - IP3}{\tau_{IP3}} + J_{PLC} + J_{Glu} + D_{IP3}\Delta IP3_i \\ \frac{dz_i}{dt} = a_2(d_2 \frac{IP3_i + d_1}{IP3_i + d_3}(1 - z_i) - Ca_i z_i) \end{cases}$$
(3.4)

где IP3 – внутриклеточная концентрация инозит-1,4,5-трифосфата (ИТФ), z (0 < z < 1) – доля неинактивированных кальциевых каналов на эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), Ca – внутриклеточная концентрация кальция, обусловленная токами через ИТФ-зависимые каналы ЭР, $J_{channel}$; токами активной перекачки кальция из внутриклеточного пространства внутрь ЭР, J_{pump} ; и пассивными токами утечки через мембрану ЭР, J_{leak} . Токи J_{in} и J_{out} описывают обмен кальцием с внеклеточным пространством. Ток J_{PLC} изменяет концентрацию ИТФ в зависимости от концентрации кальция и

³³ Gordleeva S. Y. et al. Astrocyte as spatiotemporal integrating detector of neuronal activity / Gordleeva S. Y., Ermolaeva A. V., Kastalskiy I. A., Kazantsev V. B. // Frontiers in physiology. – 2019. – T. 10. – C. 294.

является по сути, положительной обратной связью. J_{Glu} – функция внешнего воздействия, описывающая поток вещества (например, глутамата), инжектируемого во внешнюю среду.

Термины $D_{Ca}\Delta Ca_i$ и $D_{IP3}\Delta IP3_i$ в уравнениях (4) учитывают диффузию Ca^{2+} и IP3 через щелевые контакты между астроцитами; D_{Ca} и D_{IP3} – коэффициенты диффузии для Ca^{2+} и IP3 соответственно; Δ обозначает дискретный оператор Лапласа. Биофизическая интерпретация всех нелинейных функций и параметров в уравнениях (3) и (4) и их значения, которые определены экспериментально, могут быть найдены в работе¹².

Повышение уровня кальция в астроцитах вызывает высвобождение глиопередатчиков, таких как глутамат, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), аденозинтрифосфат (АТФ) и D-серин. Глиопередатчик может модулировать синаптическую силу связи путём связывания с пре- или постсинаптическими терминалами. Среди разнообразных экспериментальных проявлений разных глиопередатчиков рассмотрен эффект астроцитарно-индуцированного усиления синаптической передачи. Этот эффект можно описать с помощью модели, предложенной в работе³⁴:

$$\tilde{g}_{syn} = \begin{cases} g_{syn}(1 + g_{astro}[Ca^{2+}]_i), \ ecnu \ [Ca^{2+}]_i \ge 0.3 \text{ мкмоль} \\ g_{syn}, \ во \ всех \ остальных \ случаях \end{cases}, (3.5)$$

где параметр g_{astro} – сила связи и влияние астроцита на межнейронную синаптическую передачу, Ca_i – концентрация кальция в астроцитах.

Для каждого из двух колеблющихся синаптически связанных нейронов рассчитывается мгновенная частота v(t), определенная как обратная величина интервала (периода) между максимумами импульсов (Interspike Interval, *ISI*):

$$v(t) = (ISI(t))^{-1}.$$
 (3.6)

Также определяется относительная фаза потенциалов действия $\Delta \phi_{l,2}$, как сдвиг во времени между ответным (постсинаптическим) импульсом $t_{post}(n)$ и соответствующим предшествующим импульсом в пресинаптическом нейроне $t_{pre}(n)$:

$$\Delta \varphi_{1,2} = 2\pi \frac{t_{post}(n) - t_{pre}(n)}{T},$$
 (3.7)

где T – период колебаний импульсов на пресинаптическом нейроне, а n = 1, 2, 3, ..., - индексы пре- и постсинаптических импульсов. В работе считается, что нейроны являются синхронизованными во временном интервале t_s , если отсутствуют сдвиги по фазе на этом интервале и разница между мгновенными частотами нейронов была меньше чем 1%: $|v_2(t_n) - v_1(t_n)| < 0.2$. Все такие временные интервалы суммируются, когда нейроны синхронизированы во времени t_s , нормированному по всему

³⁴ Kanakov O. et al. Astrocyte-induced positive integrated information in neuron-astrocyte ensembles / Kanakov O., Gordleeva S., Ermolaeva A., Jalan S., Zaikin A. // Physical Review E. – 2019. – T. 99. – №, 1. – C, 012418.

времени наблюдения t_{tot} , и получается относительное время синхронизации t_s / t_{tot} . Когда относительное время синхронизации равно 1, два нейрона считаются синхронизированными всё время наблюдения.

В исслеловании выявлено. астроцитарная что модуляция синаптической нейронов улучшает синхронизацию связи между колеблющимися нейронами. Влияние астроцитов на динамику пары связанных нейронов заключается в стимуляции синхронизации колебательной активности нейронов за счет управляемого астроцитами увеличения нейронной синаптической силы связи. Первоначально колебания нейронов вызывают колебания кальция в астроците. При достижении порога внутриклеточной концентрации Ca²⁺, астроцит усиливает синаптическую силу связи между нейронами, и они синхронизируются в противофазе на интервале времени, равном длительности импульсов кальция в астроците. В отсутствие астроцитарного воздействия в системе наблюдаются биения.



Рис. 3.2. Относительное время синхронизации в случае модуляции астроцитами нейронной синаптической связи: (*g*_{astro} = 3.0). Для (а) тормозного и (б) возбуждающего типа связи. *I*_{app 1} = 1.20 мкА/см²

Из рисунка 3.2 видно, что, с увеличением частотной расстройки между нейронами, требуется бо́льшая сила связи, на то, чтобы установить синхронизацию и при возбуждающей, и при тормозной связи. Также отметим, что область синхронизации не является симметричной. Управляющий нейрон с более высокой частотой колебаний, через возбуждающую однонаправленную импульсную связь, увеличивает частоту срабатывания управляемого нейрона, и, соответственно, наоборот, для тормозной связи.

Также из рисунка 3.2 видно, что вызванная астроцитами модуляция синаптической связи расширяет полосу синхронизации. Это происходит изза того, что, во время повышения уровня кальция, астроцит увеличивает нейронную синаптическую силу связи на продолжительность импульсов кальция, благодаря чему становится возможным добиться временной синхронизации двух нейронов с большей частотной расстройкой.

<u>Четвертая глава</u> посвящена исследованию синхронизации в модели нейрон-астроцитарной сети, состоящей из 200 тормозных нейронов, 200 возбуждающих нейронов и 200 астроцитов, расположенных в трёх виртуальных топологических кольцах связей, схематично показанных на рисунке 4.1.



Рис. 4.1. (а, б) Архитектура моделей сетей нейронов-астроцитов. Модель сети тормозных нейронов (синие), состоящая из 200 нейронов, расположенных на виртуальном топологическом кольце³⁵, имитирует организацию сети. Каждый тормозный нейрон случайным образом соединён со своими 100 ближайшими соседями тормозными химическими связями с вероятностью 0.5. Тормозные нейроны получают возбуждающие сигналы от возбуждающих нейронов (зелёные), шумоподобное срабатывание которых индуцируется входящими последовательностями импульсов Пуассона. Астроциты (красные) организованы в кольцевую сеть, повторяющую топологию сети тормозных нейронов. Каждый астроцит в предлагаемой модели соединён с соседними астроцитами через щелевые контакты. Рассматриваются два типа астроцитарного влияния на передачу сигналов в нейронной сети: индуцируемая астроцитами модуляция (а) тормозной силы связи в сети тормозных нейронов и (б) возбуждающей силы связи от возбуждающих нейронов к тормозным нейронам

Как и ранее, используется модификация Мэйнена для модели тормозных и возбуждающих нейронов Ходжкина-Хаксли. Каждый возбуждающий нейрон получает внешний шумоподобный входной ток I_P , определяемый как последовательность импульсов процесса Пуассона со средней частотой F_{in} . Форма импульса представляет собой прямоугольник с

³⁵ Bartos M. et al. Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks / Bartos M., Vida I., Frotscher M., Meyer A., Monyer H., Geiger J. R., Jonas P. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – T. 99. – №. 20. – C. 13222-13227.

постоянной длительностью 2 мс, а амплитуды отбираются независимо из равномерного распределения в диапазоне [0.0; 2.5] мкА/см². Каждая последовательность импульсов процесса Пуассона генерируется независимо для каждого возбуждающего нейрона. Для тормозных нейронов $I_P = 0$.

Кальций-индуцированное высвобождение кальция в астроцитах описано широко используемой биофизической моделью динамики астроцитов Уллаха-Юнга с уравнениями и параметрами полностью идентичными из предыдущей третьей главы.

В работе используются параметры: g_{syn} – сила тормозной связи между тормозными нейронами; $g_{syn P}$ – сила связи между возбуждающими и тормозными нейронами; g_{astro} – величина астроцитарной модуляции силы связи между тормозными нейронами.

Средняя частота генерации импульса каждого тормозного нейрона, Ω , определяется как обратная среднему интервалу между импульсами тормозных нейронов. Степень синхронизации сети рассчитывается как среднее значение корреляции во всех парах тормозных нейронов во временном окне $\tau = 0.1 / \Omega$, $k(\tau)$, и определяется согласно формуле^{36 37} (4.1).

$$k_{i,j}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^{L} X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^{L} X(l)\sum_{l=1}^{L} Y(l)}},$$
(4.1)

где *i* и *j* обозначают индексы двух тормозных нейронов, X(l) и Y(l) – двоичные состояния потенциала действия (0 – когда потенциал действия не возникал, и 1 – если потенциалы действия генерировались в заданный интервал времени 500 мс), а L – количество временных интервалов. В случае полной синхронизации $k(\tau)$ равно 1 для всех ненулевых значений τ ; тогда как в случае полной асинхронности $k(\tau)$ является линейно возрастающей функцией τ .

Исследовано установление синхронизации в сети тормозных нейронов за счет астроцитарного влияния (i) на тормозную передачу сигнала в сети тормозных нейронов и (ii) на возбуждающую передачу сигнала от возбуждающих нейронов к тормозным нейронам.

Анализировалось изменение двух параметров регуляторного воздействия, вызванного астроцитами: знака и величины астроцитарной модуляции.

При исследовании влияния астроцитарной модуляции сил связей передачи сигнала между тормозными нейронами на степень синхронизации сети (k), были рассмотрены два случая: индуцированное астроцитами ослабление и усиление тормозной силы связи в сети тормозных нейронов.

³⁶ Wang X. J., Buzsáki G. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model / Wang X. J., Buzsáki G. // Journal of neuroscience. – 1996. – T. 16. – №. 20. – C. 6402-6413.

³⁷ Bartos M. et al. Rapid signaling at inhibitory synapses in a dentate gyrus interneuron network / Bartos M., Vida I., Frotscher M., Geiger J. R., Jonas P. // Journal of Neuroscience. – 2001. – T. 21. – №. 8. – C. 2687-2698.

Во время вызванного астроцитами усиления тормозных сил связей, сеть тормозных нейронов демонстрировала колебания с заметно повышенной степенью синхронизации сети, в то время как, индуцируемое астроцитами ослабление сил связи между тормозными нейронами вызывало снижение степени синхронизации сети.

В сравнении с ранее рассмотренным случаем, проанализирован вклад индуцированного глиопередатчиком усиления и ослабления возбуждающей силы связи в степень синхронизации сети тормозных нейронов. Ослабление астроцитами возбуждающей силы связи ($g_{astro} < 0$) вызывало значительное повышение степени синхронизации сети (рисунок 4.2 (а, б, в, г)). Усиление астроцитами возбуждающей силы связи ($g_{astro} > 0$), вызывало колебания сети с низкой степенью синхронизации сети (рисунок 4.2 (е, ж, и, к)).



Рис. 4.2. Динамика астроцитарного влияния на гамма-колебания в сети тормозных нейронов посредством регуляции возбуждающих сил связи. (а, е) Внутриклеточная концентрация [Ca²⁺] в астроцитарной сети. (б, ж) Мгновенные частоты тормозных нейронов. (в, и) Динамика степени синхронизации сети (k) в сети тормозных нейронов. (г, д, к, л) Растровые графики активности сети тормозных нейронов. Зеленым цветом показана сетевая активность без влияния астроцитов; синим – вызванное астроцитами ослабление возбуждающей силы связи (gastro = -0.4; $g_{syn P} = 1.2$); фиолетовым – вызванное астроцитами усиление возбуждающей силы связи $(g_{astro} = 0.4;$ $g_{svn P} = 0.8$). В примере используется значения минимумов/максимумов степени синхронизации сети тормозных нейронов во время повышения Ca²⁺ в астроцитах, отмеченных точками k_{astro} . $F_{in} = 260 \text{ c}^{-1}$; $g_{syn} = 0.01$.

В <u>заключении</u> приведены краткие выводы и сформулированы основные результаты, которые заключаются в следующем:

1.1) В синхронизированных ансамблях фазовая синхронизация в низкочастотном слое возникает за счет мультиплексной связи с высокочастотным слоем.

1.2) В синхронизированных слоях возникает частичная десинхронизация в высокочастотном слое.

1.3) В синхронизированных слоях происходит резкий переход к синхронизации.

1.4) Продемонстрировано явление потери синхронизации в минимальной модельной системе.

1.5) Качественно объяснено явление десинхронизации в минимальной задаче.

2.1) Область десинхронизации уменьшается при увеличении доли случайных переключений связей в высокочастотном слое.

2.2) Доля случайного переключения связей топологии «small-world» («малый мир») в высокочастотном слое со значением $p \approx 0.1$ достаточна для устранения мультистабильных решений, и наступает режим фазовой синхронизации, параметр порядка Курамото ρ приближается к значению $\rho \approx 1.0$ в режиме фазовой синхронизации, аналогично, как в случае случайной топологии высокочастотного слоя (p = 0.5) (например, связь типа Курамото «все со всеми»).

2.3) Время релаксации (переходное время, за которое параметр порядка изменяется в *e* раз) резко возрастает на границах синхронизациидесинхронизации.

2.4) Увеличение доли тормозных соединений в высокочастотном слое приводит к существенному снижению уровня степени фазовой синхронизации, как для глобальной синхронизации в системе, так и в самом высокочастотном слое.

3.1) Астроцитарная модуляция синаптической связи нейронов улучшает синхронизацию между осциллирующими нейронами.

3.2) Влияние астроцитов на динамику пары связанных нейронов заключается в стимуляции синхронизации колебательной активности нейронов за счет управляемого астроцитами увеличения нейронной синаптической силы связи.

3.3) С увеличением частотной расстройки между нейронами, требуется бо́льшая сила связи, на то, чтобы установить синхронизацию и при возбуждающей, и при тормозной синаптической нейронной связи.

3.4) Вызванная астроцитами модуляция синаптической связи расширяет полосу синхронизации. Интервал синхронизации расширяется примерно до половины времени наблюдения.

4.1) Астроцит-индуцированное ослабление тормозной силы связи снижает синхронизацию колебаний в сети тормозных нейронов. Астроцитарное усиление тормозной силы связи расширяет область синхронизации.

4.2) Астроцит-индуцированное ослабление силы связи от возбуждающих нейронов к тормозным улучшает степень синхронизации колебаний в сети тормозных нейронов. Индуцированное астроцитами усиление возбуждающей силы связи снижает степень синхронизации.

4.3) Астроцитарная регуляция тормозных сил связи в сети тормозных нейронов оказывает минимальное влияние на частоту колебаний в сети тормозных нейронов. Астроцитарная модуляция синаптической связи не позволяет управлять частотой колебаний в сети.

Список публикаций по теме диссертации

- Makovkin S. et al. Multiplexing topologies and time scales: The gains and losses of synchrony / Makovkin, S., Kumar, A., Zaikin, A., Jalan, S., Ivanchenko, M. // Physical Review E. – 2017. – T. 96. – № 5. – C. 052214.
- 2. **Makovkin S.** et al. Synchronization in multiplex models of neuron-glial systems: Small-world topology and inhibitory coupling / **Makovkin, S.**, Laptyeva, T., Jalan, S., Ivanchenko, M. // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 2021. T. 31. №. 11.
- Makovkin S. Y. et al. Astrocyte-induced intermittent synchronization of neurons in a minimal network / Makovkin, S. Y., Shkerin, I. V., Gordleeva, S. Y., Ivanchenko, M. V. // Chaos, Solitons & Fractals. – 2020. – T. 138. – C. 109951.
- Makovkin S. et al. Controlling synchronization of gamma oscillations by astrocytic modulation in a model hippocampal neural network / Makovkin, S., Kozinov, E., Ivanchenko, M., Gordleeva, S. // Scientific reports. – 2022. – T. 12. – №. 1. – C. 6970.
- Маковкин С. Ю. и др. Роль ингибиторных осцилляторов в мультиплексных ансамблях моделей нейрон-глиальных систем / Маковкин, С. Ю., Иванченко, М. В., Заикин, А. А., Джалан, С. // Труды XXIII научной конференции по радиофизике, посвященной 100-летию со дня рождения НА Железцова. – 2019. – С. 243-245.
- S. Makovkin et al. Investigating multiplex models of neuron-glial systems: small-world topology and inhibitory coupling. / S. Makovkin, M. Ivanchenko, A. Zaikin, S. Jalan. // Http://www.spsl.nsc.ru/FullText/konfe/PhysCon2019.pdf PHYSCON 2019, Innopolis, Russia, 8–11 September, 2019. P. 184-186.
- Makovkin S. Yu. et al. Synchronization in a minimal neuron-astrocyte network. / Makovkin S. Yu., Ivanchenko M. V., Gordleeva S. Yu. // Https://nnov.hse.ru/mirror/pubs/share/322612018 Second International Conference. Topological Methods in Dynamics and Related Topics. Shilnikov Workshop. 9–13 December 2019. P. 118-119.

- Маковкин С.Ю. и др. Астроцитарно-индуцированная перемежающаяся синхронизация нейронов в малых ансамблях / Маковкин С.Ю., Гордлеева С.Ю., Иванченко М.В. // Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. Труды XX Международной конференции (Н. Новгород, 23–27 ноября 2020 г.) / Под ред. проф. В.П. Гергеля. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегородского госуниверситета, 2020. – 438 с. 2020. С. 247.
- Makovkin S.Yu. et al. Astrocyte-induced intermittent synchronization of neurons / Makovkin S.Yu., Gordleeva S.Yu., Ivanchenko M.V. // Сборник материалов IV Международной школы-конференции молодых учёных. Collection of materials of the IV International School-Conference of Young Scientists / редколлегия: Н. А. Александров, А. Е. Храмов, С. А. Куркин. – Москва: Издательство «Перо», 2020. – 149 с. – Текст: непосредственный. ISBN 978-5-00150-473-3 (рус.) ISBN 978-1-7281-7285-9 (англ.). 2020. Р. 84-86.
- 10. **C.** Ю. Маковкин др. Астроцитарно-индуцированная И перемежающаяся синхронизация нейронов в малых ансамблях / С. Ю. Маковкин, С. Ю. Гордлеева, М. В. Иванченко // Труды XXIV научной конференции по радиофизике, посвященной 75-летию радиофизического факультета, Нижний Новгород, 13-31 мая 2020 года. Нижний Новгород: Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 2020. – C. 182-185.
- Маковкин С.Ю. и др. Синхронизация в моделях нейрон-глиальных сетей: влияние топологии и ингибиторных связей / Маковкин С.Ю., Гордлеева С.Ю., Иванченко М.В. // Нелинейные волны – 2020 XIX научная школа 29 февраля – 6 марта 2020 года, Нижний Новгород. 2020. С. 167-168.
- Маковкин С.Ю. и др. Синхронизация в нейрон-астроцитарной сети / Маковкин С.Ю., Козинов Е.А., Гордлеева С.Ю., Иванченко М.В. // Т-78 Труды XXV научной конференции по радиофизике, (Нижний Новгород, 14—26 мая 2021 г.). Нижний Новгород: ННГУ, 2021. – 562 с. 2021. С. 183-184.
- Makovkin S.Yu. et al. Investigation of the synchronization of Hodgkin-Huxley neurons through the influence of synaptic communication / Makovkin S.Yu., Gordleeva S.Yu., Ivanchenko M.V. // Student Educational School-Conference Mathematical Spring 2021. Invitation to Dynamical Systems. Book of Abstracts. 2021. P. 28-29.
- Makovkin S.Yu. et al. Inhibitory oscillators in the multiplex models of neuron-glial systems / Makovkin S.Yu., Lapteva T., Ivanchenko M.V. // Student Educational School-Conference Mathematical Spring 2021. Invitation to Dynamical Systems. Book of Abstracts. 2021. P. 24-25.

- Makovkin S.Yu. et al. Astrocyte-induced intermittent synchronization in the ring of inhibitors neurons / Makovkin S.Yu., Gordleeva S.Yu., Ivanchenko M.V. // Student Educational School-Conference Mathematical Spring 2021. Invitation to Dynamical Systems. Book of Abstracts. 2021. P. 22-23.
- Makovkin, S. et al. Synchronization in two topologies in the neuronastrocyte network. / Makovkin, S., Gordleeva, S., Ivanchenko, M. // In 2021 5th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA) (2021, September, pp. 133-134). IEEE.

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ

17. Маковкин С.Ю., Козинов Е.А., Иванченко М.В. РИД «Параллельное численное решение мультиплексной модели нейрон-глиальных систем Уллаха-Юнга и Ходжкина-Хаксли методом Рунге-Кутты на вычислительных системах с общей памятью». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619260, заявл. 22.07.2020, получ. 13.08.2020.

Оглавление диссертации

Введение

Глава 1. Фазовая и частотная синхронизация в мультиплексной модели сети на основе фазовых уравнений Курамото

1.1 Описание модели

1.2 Результаты

1.2.1 Синхронизация в минимальной модели

1.2.2 Зависимость синхронизации от соотношения частот в слоях

1.3 Заключение

Выводы по первой главе

Глава 2. Синхронизация в мультиплексных моделях сетей в зависимости от доли случайных связей и типов связей

2.1 Описание модели

2.2 Результаты

2.3 Заключение

Выводы по второй главе

Глава 3. Перемежающаяся синхронизация в малых ансамблях нейронов и астроцитов

3.1 Описание модели

3.2 Динамика одиночного астроцита и одиночного нейрона

3.3 Синхронизация в системе

Выводы по третьей главе

Глава 4. Влияние астроцитарной регуляции передачи сигнала на синхронизацию в модели нейронной сети

4.1 Введение

4.2 Модель и методы

4.2.1 Нейронная сеть

4.2.3 Степень синхронизации активности нейронной сети

4.3 Результаты

4.3.1 Влияние астроцитарной регуляции тормозной силы связи на синхронизацию в нейронной сети

4.3.2 Влияние астроцитарной регуляции возбуждающей силы связи на синхронизацию нейронной сети

4.3.3 Влияние астроцитарной регуляции силы связи между нейронами на частоту синхронизации нейронной сети

Выводы по четвертой главе

Заключение

Литература

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации