

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

На правах рукописи



Маковкин Сергей Юрьевич

**СИНХРОНИЗАЦИЯ КОЛЕБАНИЙ В МУЛЬТИПЛЕКСНЫХ
СЕТЕВЫХ МОДЕЛЯХ НЕЙРОН-АСТРОЦИТАРНЫХ АНСАМБЛЕЙ**

1.3.4. – радиофизика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель
доктор физико-математических наук,
доцент ННГУ им. Н.И. Лобачевского
Иванченко Михаил Васильевич

Нижний Новгород – 2025

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Фазовая и частотная синхронизация в мультиплексной модели сети на основе фазовых уравнений Курамото.....	17
1.1 Описание модели.....	17
1.2 Результаты	20
1.2.1 Синхронизация в минимальной модели.....	27
1.2.2 Зависимость синхронизации от соотношения частот в слоях	35
1.3 Заключение.....	39
Выводы по первой главе	40
Глава 2. Синхронизация в мультиплексных моделях сетей в зависимости от доли случайных связей и типов связей	42
2.1 Описание модели.....	42
2.2 Результаты	44
2.3 Заключение.....	53
Выводы по второй главе.....	54
Глава 3. Перемежающаяся синхронизация в малых ансамблях нейронов и астроцитов	56
3.1 Описание модели.....	58
3.2 Динамика одиночного астроцита и одиночного нейрона	64
3.3 Синхронизация в системе.....	67
Выводы по третьей главе	73
Глава 4. Влияние астроцитарной регуляции передачи сигнала на синхронизацию в модели нейронной сети.....	74
4.1 Введение	74
4.2 Модель и методы.....	75
4.2.1 Нейронная сеть.....	76
4.2.3 Степень синхронизации активности нейронной сети.....	80
4.3 Результаты	81
4.3.1 Влияние астроцитарной регуляции тормозной силы связи на синхронизацию в нейронной сети.....	82

4.3.2 Влияние астроцитарной регуляции возбуждающей силы связи на синхронизацию нейронной сети.....	87
4.3.3 Влияние астроцитарной регуляции силы связи между нейронами на частоту синхронизации нейронной сети	92
Выводы по четвертой главе.....	94
Заключение.....	98
Литература.....	105
Список работ, опубликованных автором по теме диссертации	118

Введение

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Исследование синхронизации является одной из актуальных задач современной радиофизики [1]. 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 Курамото [2]; 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 синхронизация, 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, имеет свойство фазового перехода второго рода [9], 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 порядка [10], в присутствии инерциальности в системе [11], либо при наличии дополнительных условий, накладываемых на топологию связей, например, когда частоты осцилляторов коррелируют с их степенью связности [12]. 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 остается 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 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. Клинишов и др.) и зарубежных (J. Rinzel, L.F. Abbot, G.D.I. Abarbanel, E.M. Izhikevich, Y. Kuramoto, A. Pikovsky, J. Kurths, S. Boccaletti, S. Jalani 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 Ca^{2+} 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 модуляции [20].

Учёт этих особенностей принципиален для понимания коллективной динамики нейронных сетей, обусловленной наличием глиальных клеток (астроцитов) – модуляторов синаптической активности [21, 22, 23, 24], и их роли в формировании синхронизированных 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-Мэннена для нейронов и Уллаха-Юнга для астроцитов);
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 систем, применялось численное решение 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

Диссертационная работа посвящена исследованию синхронизации в нелинейных динамических моделях, описывающих нейрон-астроцитарные сети, в том числе специфичные для гиппокампа мозга млекопитающих. Исследовались как качественные мультиплексные сетевые модели на основе уравнений Курамото, так и биологически реалистичные мультиплексные модели сетей нейронов и астроцитов. Все представленные в работе результаты являются новыми. Результаты исследований опубликованы в целом ряде научных статей в высокорейтинговых отечественных и зарубежных физических журналах с высоким импакт-фактором, входящих в международные и российские системы цитирования Web of Science, Scopus, РИНЦ, входящих в quartiles Q1 и Q2.

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.

В работе впервые получены следующие научные результаты:

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 Ca^{2+} импульсов.
4. Впервые изучено влияние астроцитарной регуляции синаптической передачи в сети тормозных нейронов на возникновение синхронизации на частоте 21 Гц, соответствующей гамма-ритму.

Научная и практическая значимость

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.

Результаты имеют **практическую значимость** в исследованиях мозга, в объяснении механизмов обработки и передачи информации в мозге,

раскрывают эффект синхронизации в нейрон-астроцитарных системах, могут оказаться полезными для уточнения причин болезней, таких как Альцгеймера, Паркинсона, эпилепсии на физиологическом уровне.

Изложение содержания данной работы может быть включено в курсы лекций по нелинейной динамике и специальные курсы для студентов высших учебных заведений.

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 увеличении 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 ($p \lesssim 0.1$) 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 Ca^{2+} импульсов в астроцитах.

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

Достоверность 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.

Апробация результатов

Основные результаты работы были представлены на следующих 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).

Исследования, результаты которых вошли в диссертационную работу, выполнялись при поддержке грантов:

- грант Российского научного фонда (РНФ) «Влияние нейро-глиального взаимодействия на информационную динамику и генерацию интегрированной информации в нейронных системах», 2016-2018 гг.;
- мегагрант «Цифровая персонализированная медицина здорового старения (ЦПМ-старения): сетевой анализ больших мультиомных данных для поиска новых диагностических, предсказательных и терапевтических целей», 2018-2022 г.;

- крупный научный проект Минобрнауки: «Надёжный и логически прозрачный искусственный интеллект: технология, верификация и применение при социально-значимых и инфекционных заболеваниях», 2020-2022 гг.

Личный вклад автора

Диссертант принимал непосредственное участие, как в постановке задач, так и в аналитических расчетах, обсуждении и интерпретации результатов. Результаты моделирования получены диссертантом лично посредством самостоятельно созданных программных комплексов.

Публикации

Основные результаты по теме диссертации изложены в 16 печатных изданиях, 4 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК, 1 является результатом интеллектуальной деятельности, 4 в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, 12 в тезисах докладов.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав и заключения. Полный объём диссертации составляет 121 страницу, включая 36 рисунков, 5 таблиц. Список литературы содержит 102 наименования.

Во Введении обоснована актуальность выбранной темы диссертационной работы, сформулированы цель работы и задачи исследований, описаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе исследована модель двух связанных сетей активных фазовых элементов с различной топологией и исследованы эффекты синхронизации.

Один слой в модели описывает взаимодействия между астроцитарными клетками, которые моделируются низкочастотными осцилляторами, а другой слой описывает взаимодействия нейронных клеток, которые моделируются высокочастотными осцилляторами.

В высокочастотном слое упорядоченные элементы связаны между собой решёткой, т.е. каждый осциллятор имеет связь с четырьмя своими соседями (внизу, справа, вверху, слева). Кроме того, каждый из элементов низкочастотного слоя вместе с каждым из своих четырех соседей связаны с соответствующим элементом из высокочастотного слоя.

Высокочастотный слой имеет такие же размеры как низкочастотный слой, но осцилляторы в нём связаны друг с другом случайно. Случайная связь имеет распределение случайного графа по методу Эрдёше-Ренъи, где каждый элемент связан в среднем с четырьмя случайными соседями с помощью дальних связей.

Во второй главе проведено исследование синхронизации в системе с иной топологией связей типа «small-world» («малый мир») в высокочастотном слое и регулярной топологией связей в низкочастотном слое с изменёнными типами связей «восемь к восьми». Изучены режимы мультистабильных решений, выявлен параметр и оценена его величина, при которой происходит исчезновение мультистабильных решений, найдены параметры воздействия на размер зоны десинхронизации.

Размеры системы и начальное распределение частот остаются как в модели из первой главы, однако топология связей изменена.

В низкочастотном слое упорядоченные элементы, связаны также между собой решёткой, но каждый элемент имеет связь с восемью своими ближайшими соседями. Кроме того, каждый из осцилляторов низкочастотного слоя вместе с каждым из своих восемью соседей связаны с соответствующим осциллятором из высокочастотного слоя.

В высокочастотном слое каждый элемент связан в среднем с восемью случайными соседями с помощью дальних связей. Проведено исследование влияния регулярной топологии, топологии связей типа «small-world» («малый мир») и случайной топологии в высокочастотном слое на синхронизацию в системе.

В третьей главе проведено исследование влияния смешанных связей на синхронизацию в минимальной мультиплексной колебательной сети. Сеть моделирует малый ансамбль нейрон-астроцитарной биологической системы, в которой присутствует взаимодействие между низкочастотным (астроцитарным) и высокочастотным (нейронным) колебательными слоями.

В работе исследовано два обобщения данной модели. Продемонстрировано два типа связей в нейронном слое, такие как возбуждающие и тормозные синаптические межнейронные связи. Астроцитарный слой всегда имеет локальные связи из-за диффузационной природы глиальных взаимодействий. Таким образом, между нейронами существует тормозная и возбуждающая связи, для наблюдения различных режимов синхронизации.

По сравнению с предыдущими главами, используются более реалистичные математические модели физиологических и биологических осцилляторов.

Один слой моделирует ансамбль глиальных клеток, астроцитов, которые являются низкочастотными локально связанными генераторами, описываемыми моделью Уллаха-Юнга, другой слой моделирует нейронные клетки, представляющие собой высокочастотные осцилляторы с дальнодействующими случайными взаимодействиями, описываемые уравнениями модели формализма Ходжкина-Хаксли с модификацией Мэйнена для мозга млекопитающих. Обе из этих сетей имеют одинаковый размер по 2×2 осциллятора. Это качественная, но достаточно реалистичная модель коры головного мозга, отражающая разномасштабную временную природу колебаний и мультиплексную топологию нейронных и глиальных связей.

В четвертой главе проведено исследование синхронизации в модели нейрон-астроцитарной сети, состоящей из 200 тормозных нейронов, 200 возбуждающих нейронов и 200 астроцитов, расположенных в трёх виртуальных топологических кольцах связей. Модель моделирует нейрон-астроцитарную сеть области гиппокампа головного мозга млекопитающих.

Исследование сосредоточено на изменении двух параметров регуляторного воздействия, вызванного астроцитами: знака и величины астроцитарной модуляции.

В заключении приведены выводы и сформулированы основные результаты.

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

Сравнительно недавно возникший интерес к коллективной динамике биологических нейронных сетей, взаимодействующих с астроцитарными клетками, приводит к исследованиям частот и фаз колебаний модельных сетей, в частности к исследованию синхронизации сетей на основе уравнений Курамото. В главе исследуются мультиплексные двухслойные сети фазовых осцилляторов с различными временными масштабами колебаний и различными топологиями в слоях, динамика узлов в которых описывается фазовыми уравнениями Курамото. Связи в одном из слоёв описываются топологией Эрдёша-Ренъи. Известно, что в такой топологии могут наблюдаться частотная и фазовая синхронизации [25, 26]. Другой слой является локально связанный двумерной решёткой, в которой может наблюдаться частотная синхронизация, в то время как фазовая синхронизация не наблюдается. Взаимодействие между слоями с различными характерными частотами осцилляторов приводит к возникновению разных типов синхронизации.

1.1 Описание модели

Рассматривается модель двухслойной сети, в которой один слой описывает взаимодействия между астроцитарными клетками, которые моделируются низкочастотными осцилляторами, а другой слой описывает взаимодействия нейронных клеток, которые моделируются высокочастотными осцилляторами. Каждый слой имеет квадратный размер $N \times N$ узлов. В биологических системах астроцит-астроцитные и астроцит-нейронные взаимодействия реализуются через диффузию глутамата. Процесс диффузии является локальным, поэтому в качестве одной из возможных

топологий связей в модели выбрана двумерная квадратная решётка. Межслойные связи определены таким образом, что каждый узел в высокочастотном слое соединён со своим «зеркальным» узлом, и со всеми соседями «зеркального» узла в низкочастотном слое (см. рисунок 1.1). Взаимодействия между высокочастотными узлами являются дальнодействующими связями и моделируются случайной сетью Эрдёша-Ренни [27], каждый узел высокочастотного слоя имеет в среднем четыре связи.

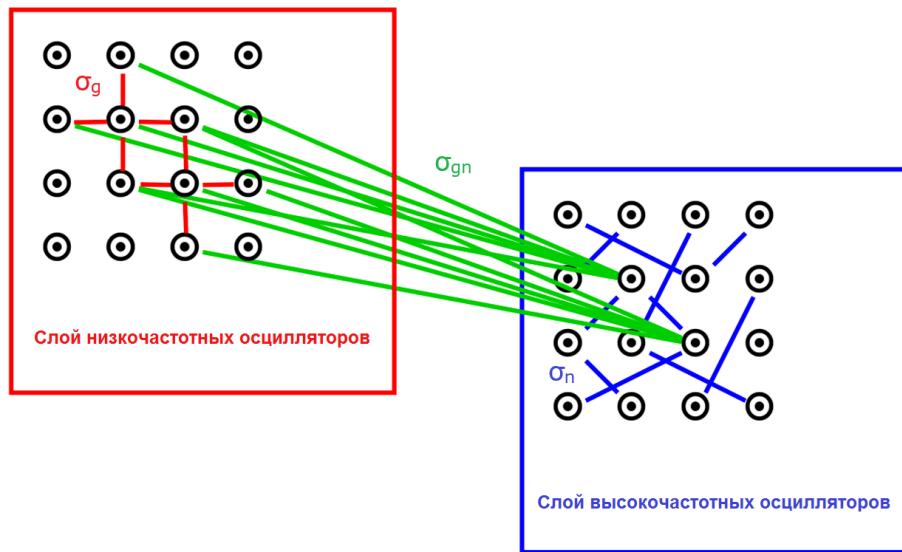


Рис. 1.1 Схематическая структура связей внутри низкочастотного слоя осцилляторов, внутри высокочастотного слоя осцилляторов и связи между обоими слоями. σ_g , σ_n являются силами связи между низкочастотными и высокочастотными осцилляторами, соответственно. Сила межслойных связей обозначена как σ_{gn}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

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

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

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 высокочастотных 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 $A_{ij} = \{0, 1\}$ 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, т.е. $\sigma_g = \sigma_{gn}$. Границные условия для обоих слоёв являются открытыми.

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

Степень фазовой синхронизации оценивается параметром порядка Курамото:

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

где $0 \leq \rho \leq 1$. $\rho = 0$ соответствует случаю, когда все фазы осцилляторов сети равномерно распределены по окружности (от 0 до 2π), значение $\rho = 1$ представляет случай, когда все осцилляторы имеют одинаковую фазу. Порядок 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:

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

где t_0 принимается достаточно большим, 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 наблюдаемых частот равняется нулю, то считается, что наступила частотная синхронизация.

Численное интегрирование системы реализовано с помощью схемы Рунге-Кутты 4-го порядка с фиксированным шагом по времени $\Delta t = 0.01$, переходное время $t_0 = 1000$. Начальные фазы θ_i задаются случайным образом из равномерного распределения по окружности (от 0 до 2π). Результаты усредняются по $N_r = 10$ случайным реализациям начальных частот и случайным топологиям связности высокочастотного слоя осцилляторов, с учетом зависимости от размера сети.

1.2 Результаты

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 [25, 26, 28, 29], в то время как в 2D-решетке подобной фазовой синхронизации не наблюдается, однако наблюдается частотная синхронизация [30, 31, 32]. В главе исследуется зависимость степени фазовой и частотной синхронизации от размера сети при каждой из топологий изолированного слоя, и выявлено влияние топологии подсети на синхронизацию. В высокочастотном слое со случайной топологией может наблюдаться переход типа Курамото к фазовой

синхронизации при $\sigma_n \approx 0.2$, независимо от размера слоя (см. рисунок 1.2(а)). В низкочастотном слое с регулярной топологией параметр порядка ρ_g постепенно уменьшается с увеличением размера решетки слоя, что указывает на отсутствие перехода Курамото (см. рисунок 1.2(а)).

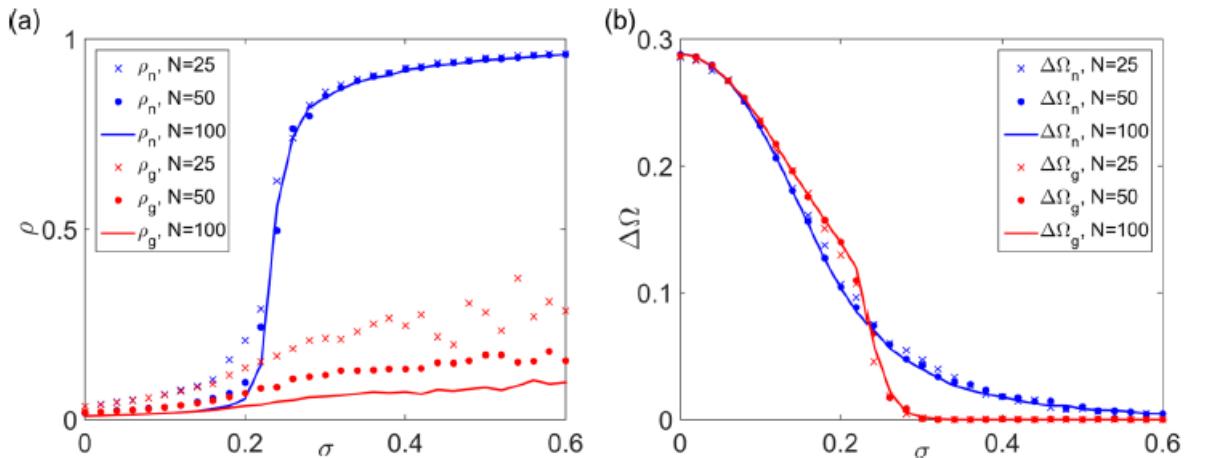


Рис. 1.2. Случай изолированных слоёв. (а) Параметр порядка Курамото; (б) среднеквадратичное отклонение частот в слоях различной топологии в зависимости от размера системы, $N \times N$. Здесь $\sigma_n = \sigma_g = \sigma$, межслойная связь равна нулю $\sigma_{gn} = 0$. Синий цвет – зависимости для высокочастотного слоя. Красный цвет – зависимости для низкочастотного слоя

Частотные характеристики показывают другую картину (см. рисунок 1.2(б)). Синхронизация частот в низкочастотном слое наступает при $\sigma_g \approx 0.3$, без выраженной зависимости от размера системы. Для высокочастотного слоя со случайной топологией связей, частотная синхронизация наступает несколько позже (при $\sigma_n \approx 0.6$).

Рассмотрены зависимости параметра порядка Курамото и параметра частотной расстройки (среднеквадратичное отклонение наблюдаемых частот) от размера слоёв и сил связей внутри изолированных низкочастотного и высокочастотного слоёв. Далее исследуем влияние мультиплексирования, т.е. добавления межслойных связей между низкочастотным и высокочастотным слоем на степень фазовой и частотной синхронизации внутри этих слоёв.

Начнём со случая, когда сила связи в высокочастотном слое не достаточна для наступления фазовой синхронизации $\sigma_n = 0.1$ (см. рисунок 1.2(а)). При данном значении силы связи фазовая синхронизация в высокочастотном слое не наблюдается. Численные результаты показывают, что увеличение силы связи в низкочастотном слое и между слоями $\sigma_g = \sigma_{gn}$, приводит к появлению как фазовой синхронизации, так и частотной синхронизации в обоих слоях при $\sigma_g = \sigma_{gn} \approx 1.1$ (см. рисунок 1.3). Таким образом, только после добавления мультиплексных связей между низкочастотным и высокочастотным слоями наблюдается фазовая и частотная синхронизация в обоих слоях. Напомним, что в изолированном высокочастотном слое фазовая синхронизация не наступала при данных параметрах силы связи ($\sigma_n = 0.1$). А в изолированном низкочастотном слое фазовая синхронизация не может наблюдаться ни при каких значениях силы связи σ_g (см. рисунок 1.2(а)). Следовательно, причиной возникновения фазовой синхронизации в обоих слоях является добавление мультиплексных связей между слоями.

В режиме частотной синхронизации (при $\sigma_g = \sigma_{gn} \approx 1.1$) фазы осцилляторов в обоих слоях будут сгруппированы около некоторого одинакового значения фазы.

Переход к частотной синхронизации немонотонен, поскольку проходит через область параметров $\sigma_g = \sigma_{gn} \approx 1.0 \dots 1.1$, где в обоих слоях наблюдается частотная десинхронизация. Существует интервал параметров $\sigma_g = \sigma_{gn} \approx 0.5 \dots 1.0$, где одновременно наблюдается внутренняя частотная синхронизация внутри низкочастотного слоя и заметное увеличение разброса частот (частотная десинхронизация) в высокочастотном слое (см. рисунок 1.3).

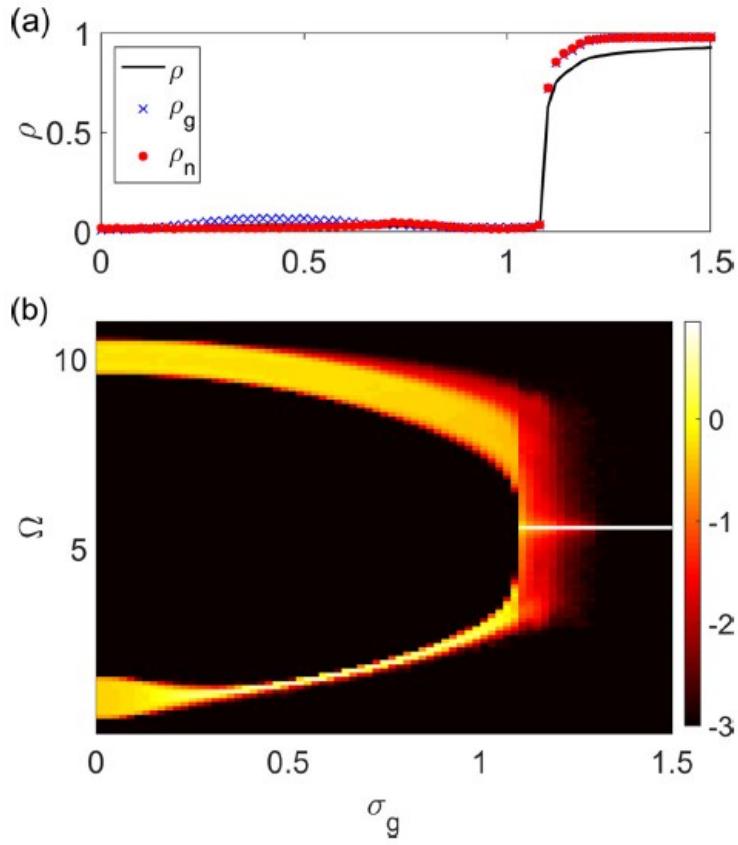


Рис. 1.3. (а) Параметр порядка Курамото (синий - для низкочастотного слоя, красный - для высокочастотного слоя, чёрный - для всей сети); (б) Плотность распределения наблюдаемых частот в логарифмическом масштабе \log_{10} в зависимости от силы связи в низкочастотном слое, $\sigma_g = \sigma_{gn}$. Здесь сила связи высокочастотных осцилляторов установлена в значение $\sigma_n = 0.1$, что не приводит к появлению фазовой синхронизации в случае изолированного высокочастотного слоя (результат из рис. 1.2(а)). Параметрами сети являются $N \times N = 100 \times 100$ и $N_r = 10$

Такое нетривиальное явление десинхронизации становится еще более заметным, когда в слое изолированных высокочастотных осцилляторов уже наблюдается фазовая синхронизация, например, при силе связи в этом слое $\sigma_n = 0.3$ (результат из рисунка 1.2(а)). После добавления мультиплексных связей между низкочастотным и высокочастотным слоями наблюдается постепенное снижение параметра порядка Курамото ρ_n для слоя высокочастотных осцилляторов, и увеличение среднеквадратичного отклонения распределения частот в слое высокочастотных осцилляторов при силе связи низкочастотных осцилляторов $\sigma_g = \sigma_{gn} \gtrapprox 0.3$ (см. рисунок 1.4).

Таким образом, наблюдаются фазовая и частотная десинхронизации в высокочастотном слое при увеличении силы связи в низкочастотном слое. Оба типа десинхронизации в высокочастотном слое происходят, как только в низкочастотном слое устанавливается высокая степень частотной синхронизации. Напомним, что в изолированном низкочастотном слое частотная синхронизация наступала при параметре $\sigma_g \approx 0.3$ (результат из рисунка 1.2(b)). При добавлении мультиплексных связей между слоями фазовая и частотная десинхронизации в высокочастотном слое наблюдаются при этих же параметрах $\sigma_g = \sigma_{gn} \gtrapprox 0.3$. 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 1.4).

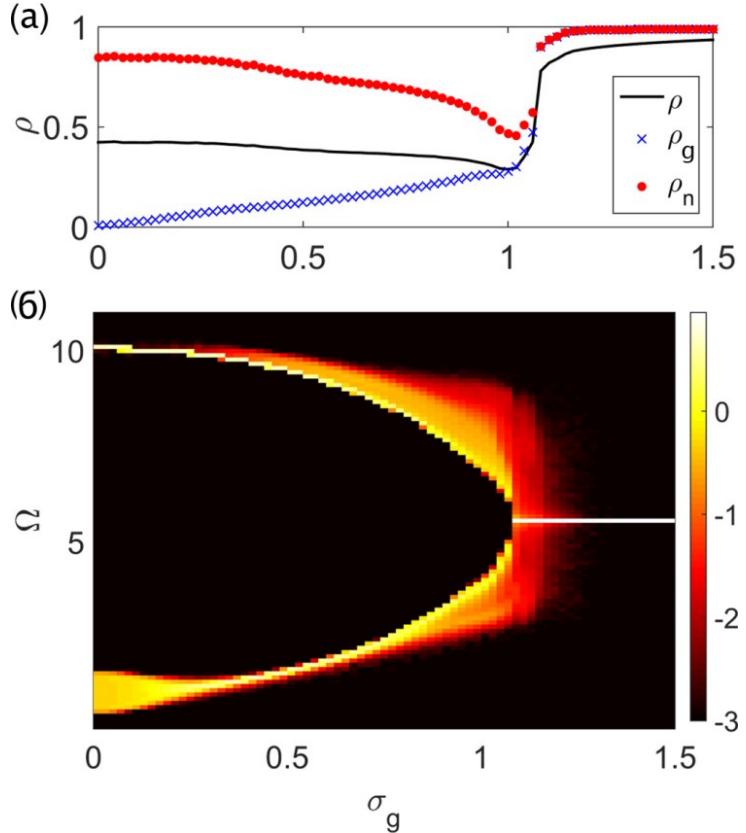


Рис. 1.4. (а) Параметр порядка Курамото (синий – для низкочастотного слоя, красный – для высокочастотного слоя, чёрный – для всей сети); (б) Плотность распределения наблюдаемых частот в логарифмическом масштабе \log_{10} в зависимости от силы связи в низкочастотном слое, $\sigma_g = \sigma_{gn}$. Здесь сила связи высокочастотных осцилляторов установлена в значение $\sigma_n = 0.3$, что приводит к появлению фазовой синхронизации в случае изолированного высокочастотного слоя (результат из рис. 1.2(а)). Параметрами сети являются $N \times N = 100 \times 100$ и $N_r = 10$

Далее приведены результаты численных экспериментов параметров порядка Курамото (степени фазовой синхронизации) и среднеквадратичных отклонений частот (степени частотной синхронизации) в обоих слоях в двухпараметрической диаграмме сил связи (σ_n , $\sigma_g = \sigma_{gn}$) (см. рисунок 1.5). Обнаружено, что даже при очень малой силе связи σ_n в высокочастотном слое добавление 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.

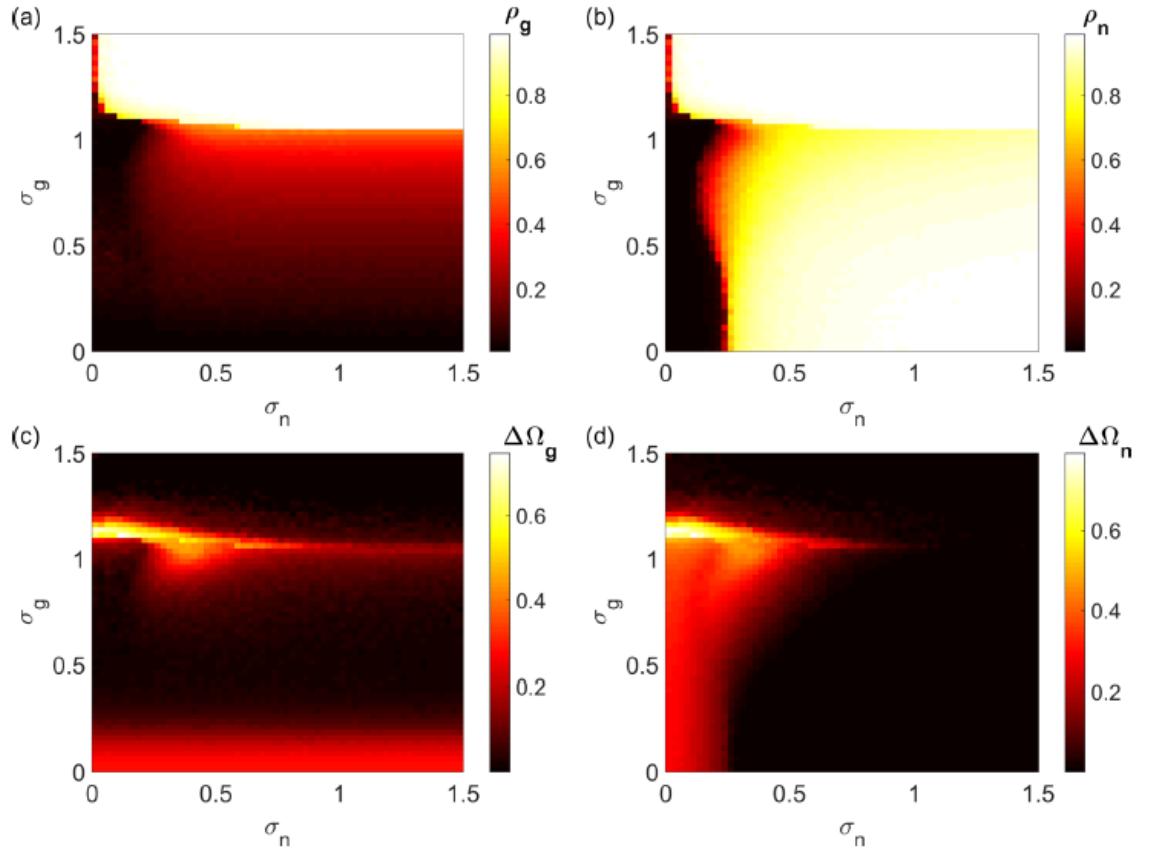


Рис. 1.5. (а-б) Двухпараметрические диаграммы для параметров порядка Курамото слоёв с цветовым распределением, ρ_g и ρ_n , (с-д) среднеквадратичные отклонения частот, $\Delta\Omega_g$ и $\Delta\Omega_n$. Размер слоёв $N \times N = 100 \times 100$

Эффект наступления глобальной фазовой синхронизации в обоих слоях из-за мультиплексирования с низкочастотным слоем (в котором фазовая синхронизация не может наблюдаться ни при каких параметрах) может быть объяснён следующим образом. Мультиплексное взаимодействие с низкочастотным слоем, который внутренне синхронизирован по частоте (или близок к этому состоянию), вызывает частотный захват «зеркальных» узлов в высокочастотном слое на определенную частоту. Кроме того, в пределе сильной силы связи это приводит к дополнительному взаимодействию между

высокочастотными осцилляторами, вызванному низкочастотными осцилляторами.

Второй ключевой эффект состоит во взаимной десинхронизации и представляет интерес. Для объяснения механизма, лежащего в основе такого поведения, обратимся к исследованию захвата фаз глобально связанных осцилляторов внешней периодической силой [33].

1.2.1 Синхронизация в минимальной модели

Рассмотрим систему связанных низкочастотного и высокочастотного слоёв в виде простейшей системы двух связанных осцилляторов под воздействием периодической внешней силы (имитирующей внутренне уже синхронизированный низкочастотный слой), представленную на рисунке 1.6.

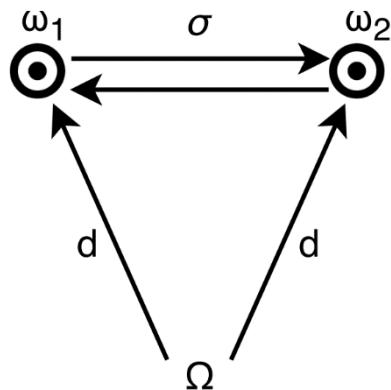


Рис. 1.6. Схема взаимодействия двух связанных осцилляторов под действием внешней силы

Собственные частоты осцилляторов ω_1 и ω_2 имеют смысл средних частот двух осцилляторов в высокочастотном слое. Внешняя сила связи d на частоте Ω имеет смысл взаимодействия между низкочастотным и высокочастотным слоями — σ_{gn} .

Система уравнений, описывающая динамику всей системы, представлена ниже:

$$\begin{cases} \dot{\phi}_1 = \omega_1 + \sigma \cdot \sin(\phi_2 - \phi_1) + d \cdot \sin(\Omega t - \phi_1) \\ \dot{\phi}_2 = \omega_2 + \sigma \cdot \sin(\phi_1 - \phi_2) + d \cdot \sin(\Omega t - \phi_2) \end{cases}. \quad (1.5)$$

Сделаем замену переменных:

$$\begin{aligned} \Phi_1 &= \phi_1 - \Omega t \\ \Phi_2 &= \phi_2 - \Omega t \end{aligned} \quad (1.6)$$

производные для них будут следующими:

$$\begin{aligned} \dot{\Phi}_1 &= \dot{\phi}_1 - \Omega \\ \dot{\Phi}_2 &= \dot{\phi}_2 - \Omega \end{aligned} \quad (1.7)$$

а разность следующая:

$$\Phi_1 - \Phi_2 = \phi_1 - \phi_2. \quad (1.8)$$

Введём разность частот в следующем виде:

$$\begin{aligned} \Delta\omega_1 &= \omega_1 - \Omega \\ \Delta\omega_2 &= \omega_2 - \Omega \end{aligned} \quad (1.9)$$

Подставим новые переменные в изначальную систему уравнений:

$$\begin{cases} \dot{\Phi}_1 + \Omega = \omega_1 + \sigma \cdot \sin(\Phi_2 - \Phi_1) - d \cdot \sin(\Phi_1) \\ \dot{\Phi}_2 + \Omega = \omega_2 + \sigma \cdot \sin(\Phi_1 - \Phi_2) - d \cdot \sin(\Phi_2) \end{cases}, \quad (1.10)$$

и перепишем её в новом виде:

$$\begin{cases} \dot{\Phi}_1 = \Delta\omega_1 + \sigma \cdot \sin(\Phi_2 - \Phi_1) - d \cdot \sin(\Phi_1) \\ \dot{\Phi}_2 = \Delta\omega_2 + \sigma \cdot \sin(\Phi_1 - \Phi_2) - d \cdot \sin(\Phi_2) \end{cases}. \quad (1.11)$$

Поделим оба последних уравнения на σ , и введём для краткости записи новые переменные:

$$\begin{aligned} \frac{\Delta\omega_1}{\sigma} &= \omega_1 \\ \frac{\Delta\omega_2}{\sigma} &= \omega_2 \end{aligned}, \quad (1.12)$$

$$\frac{d}{\sigma} = d. \quad (1.13)$$

После этого исходная система уравнений примет следующий вид:

$$\begin{cases} \dot{\Phi}_1 = \omega_1 + \sin(\Phi_2 - \Phi_1) - d \cdot \sin(\Phi_1) \\ \dot{\Phi}_2 = \omega_2 + \sin(\Phi_1 - \Phi_2) - d \cdot \sin(\Phi_2) \end{cases}. \quad (1.14)$$

Сила связи между осцилляторами нормирована к единице, d – сила внешнего возбуждения. При отсутствии внешнего возбуждения и $d=0$ осцилляторы взаимно синхронизированы, $\dot{\Phi}_1 = \dot{\Phi}_2 = (\omega_1 + \omega_2)/2$, если $|\omega_1 - \omega_2| \leq 2$. В другом предельном случае, $\omega_1 = \omega_2$, осцилляторы синхронизированы с внешней силой, $\dot{\Phi}_1 = \dot{\Phi}_2 = 0$, если $|\omega_{1,2}| \leq d$. Если одна из собственных частот, например ω_1 велика: $|\omega_1| \gg |\omega_2|$ и $|\omega_1| \gg 1$, то другая частота может быть захвачена только внешней силой; если сила внешнего воздействия сравнима с частотой второго осциллятора $d \gtrsim |\omega_2|$, то наблюдаемая средняя частота второго осциллятора $\Omega_2 = 0$.

В общем виде при:

$\langle \dot{\Phi}_1 \rangle = \langle \dot{\Phi}_2 \rangle = 0$ наступает внешняя синхронизация, а при

$\langle \dot{\Phi}_1 \rangle = \langle \dot{\Phi}_2 \rangle \neq 0$ наступает взаимная синхронизация.

Рассмотрим простейшее решение в случае $d = 0$ (т.е. внешняя сила воздействия отсутствует.) Тогда введём $\Phi_1 - \Phi_2 = \Delta\Phi$, $\Delta\dot{\Phi} = \Delta\omega - 2\sin(\Delta\Phi)$, следовательно $\Delta\Phi = \arcsin\left(\frac{\Delta\omega}{2}\right)$ – является состоянием равновесия.

В данном случае взаимная синхронизация наступает в случае $|\Delta\omega| \leq 2$, т.е. на частоте $\langle \dot{\Phi}_1 \rangle = \langle \dot{\Phi}_2 \rangle = \frac{\omega_1 + \omega_2}{2}$.

Внешняя синхронизация при внешнем воздействии не наступает в данном случае никогда ($\langle \dot{\Phi}_1 \rangle + \langle \dot{\Phi}_2 \rangle = \omega_1 + \omega_2 \neq 0$). Фазовый портрет в случае отсутствия внешнего воздействия приведён на рисунке 1.7.

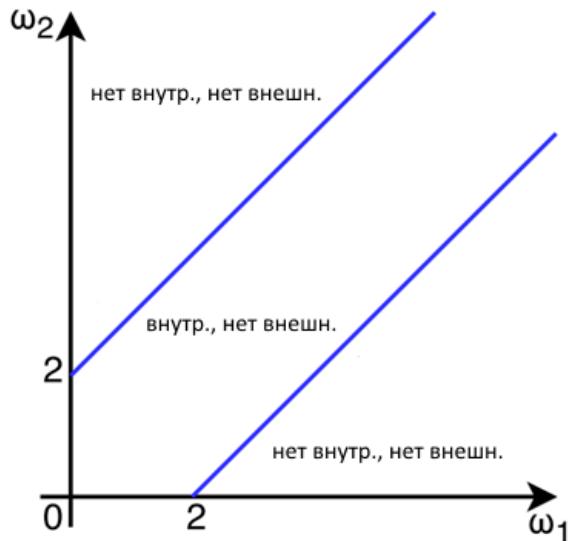


Рис. 1.7. Границы областей синхронизации при отсутствии внешней силы, $d = 0$

Однако в случае учёта внешнего воздействия ($d > 0$) аналитический анализ уже произвести нельзя, поэтому ограничимся результатами численного эксперимента.

Итак, при отсутствии внешнего воздействия, как можно увидеть на рисунке 1.8, вычислительный эксперимент полностью повторяет теоретические ожидания, явно видны зоны внутренней синхронизации и зоны отсутствия синхронизации.

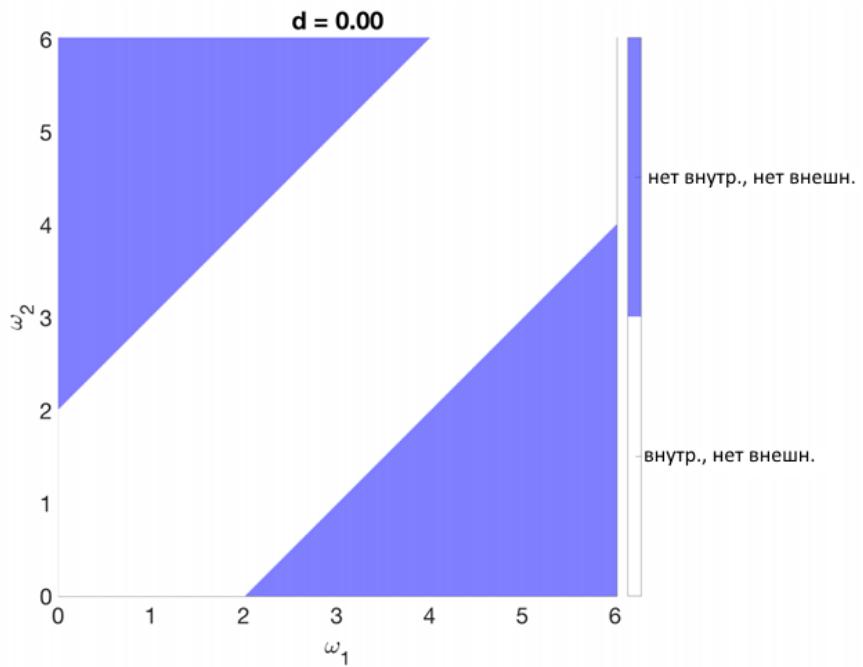


Рис. 1.8. Поведение системы при отсутствии внешней силы. $d = 0.00$

При увеличении силы внешнего воздействия, как видно на рисунке 1.9, появляются сильные нелинейные области с обоими типами синхронизаций (внутренней и внешней), зоны синхронизации одного осциллятора с внешней силой и отсутствия синхронизации второго осциллятора, резко меняется фронт внутренней синхронизации и отсутствии синхронизаций. Увеличение параметра внешней силы, как на рисунке 1.10, приводит к сдвигу фронтов синхронизации вправо и вверх, не меняя качественно распределение областей.

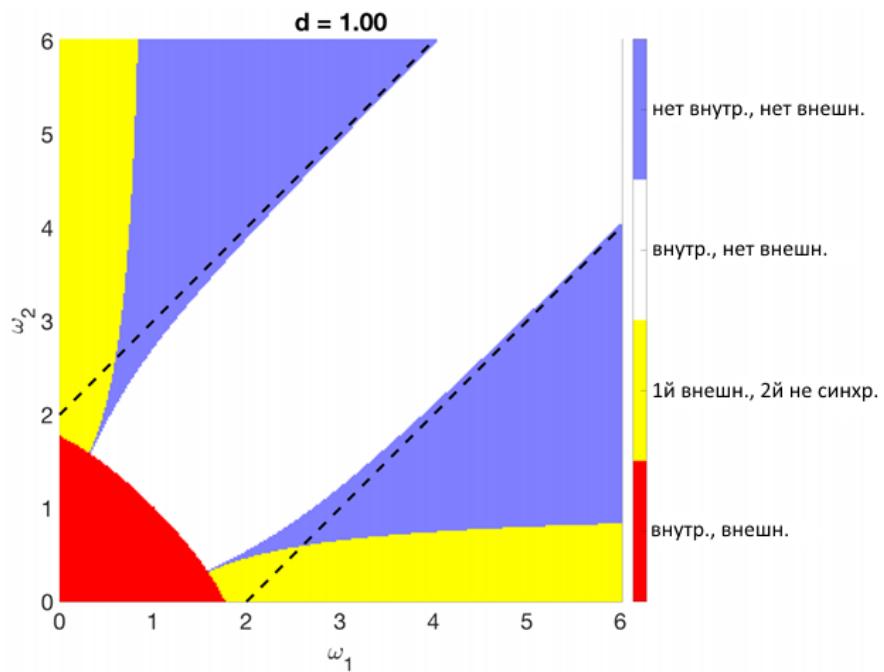


Рис. 1.9. Поведение системы при появлении внешней силы. $d = 1.00$

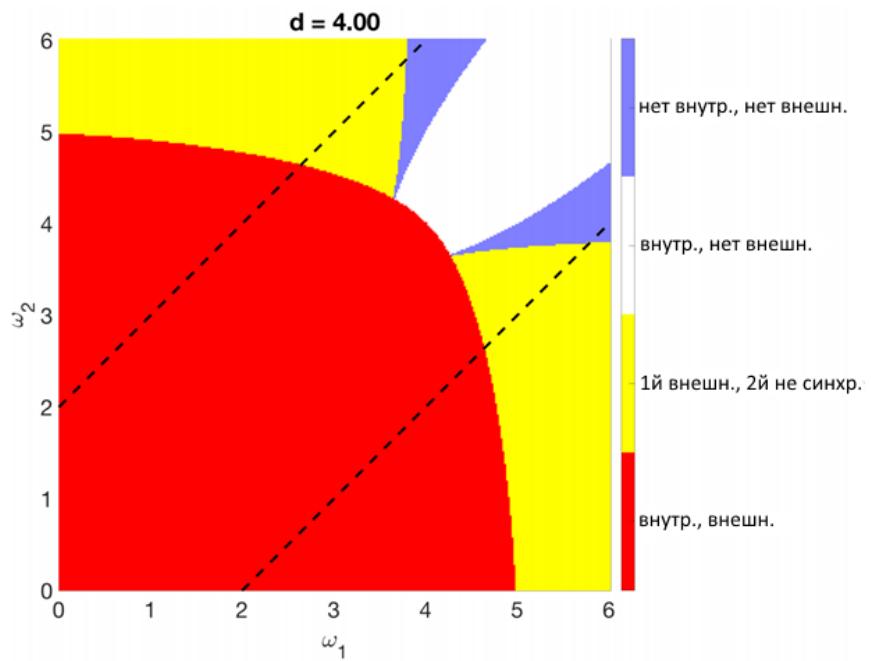


Рис. 1.10. Поведение системы при сильной внешней силе. $d = 4.00$

Чёрными пунктирными линиями показаны границы в отсутствии внешней силы ($d = 0$). Пусть, например, система находится в начальном состоянии с заданными параметрами. При увеличении параметра d , видно, что система проходит зоны отсутствия синхронизации внешней и внутренней, затем один осциллятор синхронизируется с внешним воздействием, а второй теряет синхронизацию, и затем оба осциллятора синхронизируются между

собой и с внешним воздействием. Такая динамика качественно отражает и объясняет явление потери синхронизации в системе. Рассмотрим пример, когда начальные условия и собственные частоты располагаются в зоне внутренней синхронизации, а именно $\omega_1 = 1.0$, $\omega_2 = 2.8$. Поведение системы и решения усредненных частот в данном случае представлено на рисунке 1.11. Видно, что система вначале находится в состоянии внутренней синхронизации, затем наступает зона десинхронизации, затем только один осциллятор синхронизируется с внешней силой, и затем оба осциллятора синхронизируются как между собой, так и с внешней силой. Аналогично можно рассмотреть случай, когда начальные условия и собственные частоты располагаются в зоне отсутствия синхронизации, а именно, $\omega_1 = 1.0$, $\omega_2 = 3.2$. Поведение такой системы представлено на рисунке 1.12. Вначале осцилляторы находятся в зоне десинхронизации, затем только один осциллятор синхронизируется с внешней силой, и затем оба осциллятора синхронизируются как между собой, так и с внешней силой.

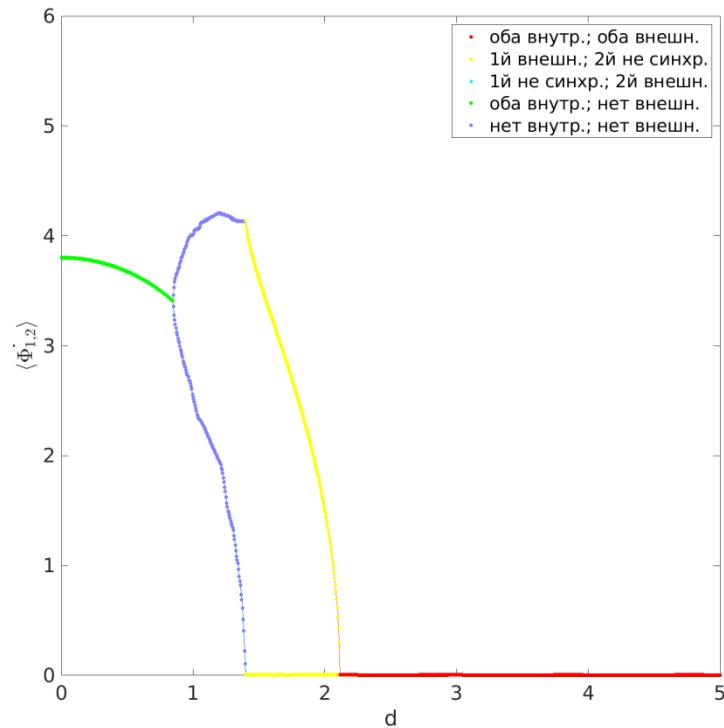


Рис. 1.11. Поведение системы при увеличении внешней силы при начальных условиях в зоне внутренней синхронизации, т.е.: $\omega_1 = 1$, $\omega_2 = 2.8$

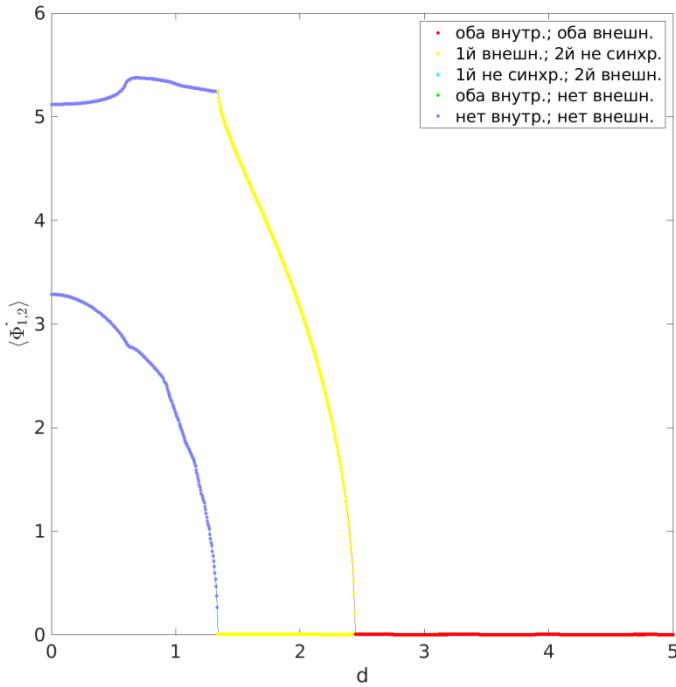


Рис. 1.12. Поведение системы при увеличении внешней силы при начальных условиях в зоне отсутствия синхронизации, т.е.: $\omega_1 = 1$, $\omega_2 = 3.2$

Как видно, наблюдаемый эффект в малом ансамбле качественно воспроизводит наблюдаемый эффект в большом ансамбле. Причина возникновения десинхронизации состоит в том, что связь между асинхронными элементами усиливается. Усиливающая связь между асинхронными элементами приводит к десинхронизации между слоями. Такое поведение осцилляторов в малом ансамбле объясняет качественную природу эффекта десинхронизации в большой двуслойной модельной системе.

В данной модели обнаружено, что внутренне синхронизированный ансамбль подвергается нарушению частотной синхронизации по мере увеличения амплитуды внешнего воздействия. Воздействие внешней периодической силой приводит к эффекту десинхронизации. Более того, частотный захват средних колебаний поля, предшествует фазовому захвату отдельных осцилляторов. Таким образом, синхронизация и десинхронизация в рассмотренной минимальной системе фазовых осцилляторов качественно воспроизводят наблюдаемые процессы синхронизации и десинхронизации в

большой двухслойной мультиплексной системе, и позволяет интерпретировать наблюдаемый аналогичный переход в больших системах.

1.2.2 Зависимость синхронизации от соотношения частот в слоях

В данной модели рассматривалась мультиплексная система, в которой разница между слоями составляет один порядок. Однако, в реальных биологических нейрон-астроцитарных системах разница частот может достигать трёх порядков. Рассмотрим модель (1.1), при этом, как и ранее, потребуем, чтобы разброс частот внутри слоёв оставался существенно меньше, чем разброс частот между слоями. Результаты показывают, что эффект десинхронизации остаётся и в этом случае.

Чтобы убедиться в этом, рассмотрим систему фазовых осцилляторов, переписанную в следующем виде. Уравнения для фаз высокочастотного слоя:

$$\dot{\varphi}_i = \omega_i + \sigma_N \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\varphi_j - \varphi_i) + \sigma_{GN} \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \varphi_i). \quad (1.14)$$

Уравнения для фаз низкочастотного слоя:

$$\dot{\theta}_i = \Omega_i + \sigma_G \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i) + \sigma_{GN} \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\varphi_j - \theta_i), \quad (1.15)$$

где $\omega_i \ll \Omega_i$.

Перейдём во вращающуюся систему координат, связанную с фазами низкочастотных осцилляторов, сделав следующую замену: $\varphi_i = \bar{\varphi}_i + \langle \Omega \rangle t$, $\theta_i = \bar{\theta}_i + \langle \Omega \rangle t$. Где $\langle \Omega \rangle$ – среднее значение частот низкочастотного слоя.

Тогда уравнения в новых переменных примут следующий вид:

$$\begin{aligned} \dot{\bar{\varphi}}_i &= \omega_i - \langle \Omega \rangle + \sigma_N \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\bar{\varphi}_j - \bar{\varphi}_i) + \sigma_{GN} \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\bar{\theta}_j - \bar{\varphi}_i) \\ (1.16) \end{aligned}$$

$$\dot{\bar{\theta}} = \Omega_i - \langle \Omega \rangle + \sigma_G \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\bar{\theta}_j - \bar{\theta}_i) + \sigma_{GN} \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\bar{\varphi}_j - \bar{\theta}_i). \quad (1.17)$$

В новых переменных значения $\Omega_i - \langle \Omega \rangle$ будут находиться вблизи нуля, а значения $\omega_i - \langle \Omega \rangle$ будут располагаться вблизи значений ω_i по причине малости ω_i по сравнению с $\langle \Omega \rangle$. Таким образом, решение данной системы будет идентично описанному выше решению со всеми эффектами десинхронизации без ограничения на разницу порядков частот ω_i для высокочастотного слоя и Ω_i для низкочастотного слоя.

Для дополнительной иллюстрации, проведём численный эксперимент, в котором частоты осцилляторов высокочастотного слоя возьмём в диапазоне $\omega_i = 50 \pm 5$ безразмерных единиц (характерные частоты биологических нейронов 50 Гц), а частоты осцилляторов низкочастотного слоя возьмём в диапазоне $\Omega_i = 0.05 \pm 0.02$ безразмерных единиц (характерные частоты биологических астроцитов 0.05 Гц). Таким образом, в данном численном эксперименте, частоты в слоях мультиплексной системы фазовых осцилляторов будут отличаться на три порядка. Численное интегрирование системы реализовано с помощью схемы Рунге-Кутты 4-го порядка с фиксированным шагом по времени $\Delta t = 5 \cdot 10^{-4}$, время интегрирования системы $t = 10000$. (На характерном периоде колебаний высокочастотного слоя укладывается около 50 шагов интегрирования).

Двухпараметрические диаграммы областей десинхронизации в осях σ_G и $\sigma_N = \sigma_{GN}$ приведены на рис. 1.13. Для дальнейших численных экспериментов параметр силы связи внутри высокочастотного слоя σ_N взят в значении $\sigma_N = 3.5$ для того, чтобы внутри высокочастотного слоя уже наблюдалась фазовая синхронизация.

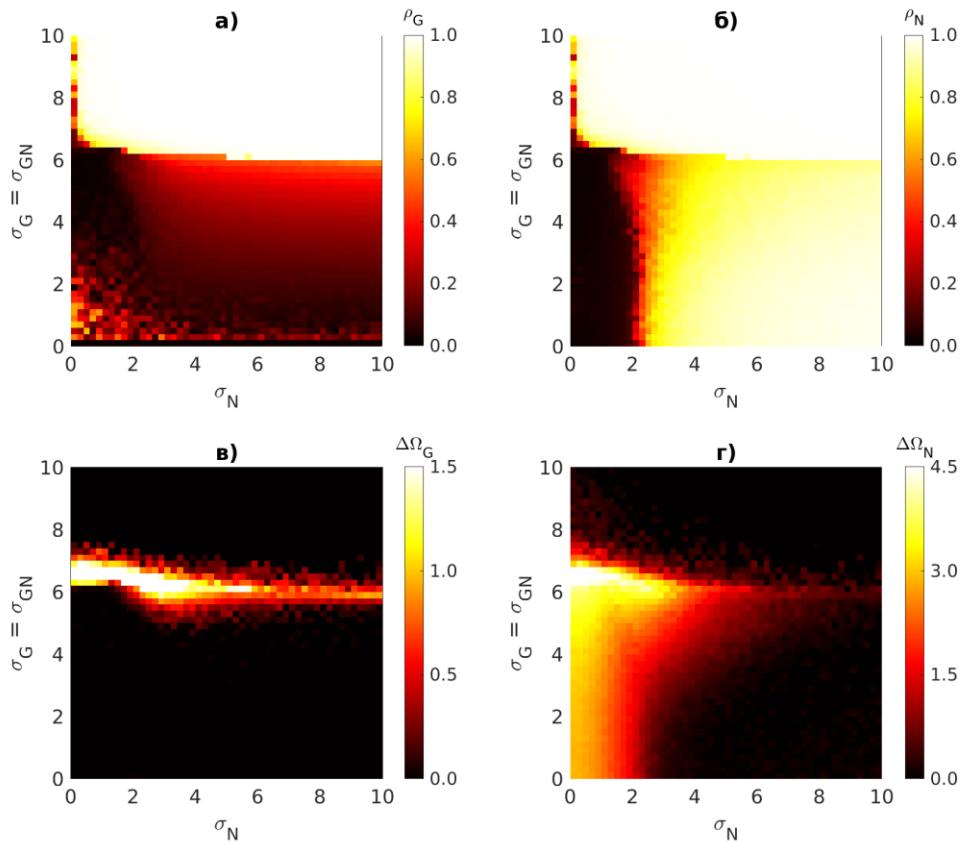


Рис. 1.13. (а-б) Двухпараметрические диаграммы для параметров порядка Курамото слоёв с цветовым распределением, ρ_G и ρ_N , (с-д) среднеквадратичные отклонения частот, $\Delta\Omega_G$ и $\Delta\Omega_N$. Размер слоёв $N \times N = 50 \times 50$

Результаты зависимостей параметра порядка Курамото и среднеквадратичных отклонений частот от силы межслойной связи приведены на рис. 1.14.

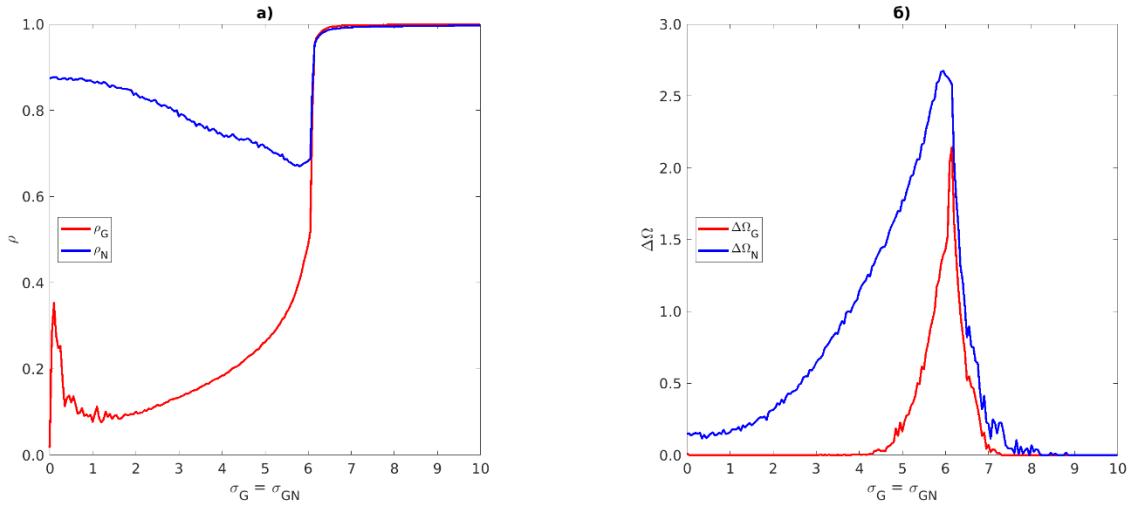


Рис. 1.14. (а) Параметр порядка Курамото; (б) среднеквадратичное отклонение частот в слоях различной топологии в зависимости от размера системы, $N \times N$. Синий цвет – зависимости для высокочастотного слоя. Красный цвет – зависимости для низкочастотного слоя

Переход к синхронизации через частичную потерю синхронизации для параметров, при которых наблюдается постепенное снижение параметра порядка Курамото ρ_N для слоя высокочастотных осцилляторов, и увеличение среднеквадратичного отклонения распределения частот в слое высокочастотных осцилляторов показан на рисунке 1.15.

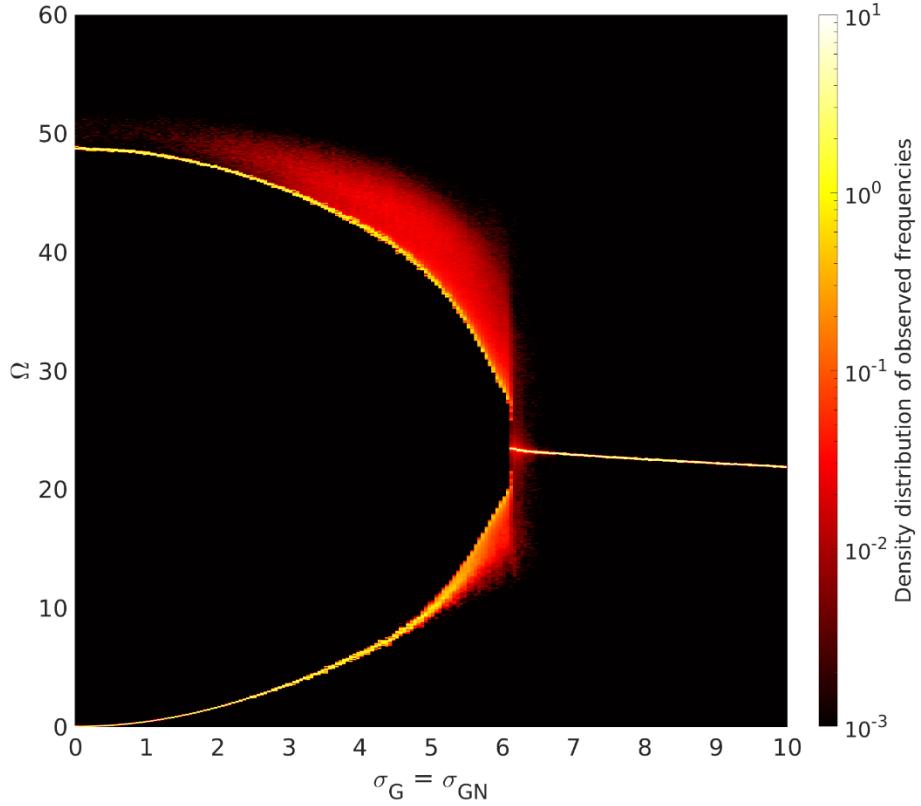


Рис. 1.15. Плотность распределения наблюдаемых частот в логарифмическом масштабе \log_{10} в зависимости от силы связи в низкочастотном слое, $\sigma_G = \sigma_{GN}$. Здесь сила связи высокочастотных осцилляторов установлена в значение $\sigma_N = 3.5$, что приводит к появлению фазовой синхронизации в случае изолированного высокочастотного слоя (результат из рис. 1.13). Параметрами сети являются $N \times N = 50 \times 50$ и $N_r = 10$

1.3 Заключение

В данной главе показана роль взаимодействия между слоями в мультиплексной сети и его влияние на синхронизацию внутри каждого слоя и между слоями. Когда сила связи в слое высокочастотных осцилляторов слабая и высокочастотный слой не синхронизирован, добавление мультиплексных связей на слой низкочастотных осцилляторов позволяет получить фазовую и частотную синхронизацию в обоих слоях, и глобально во всей системе, даже если фазовая синхронизация вообще не может наблюдаться в изолированном низкочастотном слое. В случае, когда высокочастотный слой изначально

синхронизирован, также наблюдается глобальная частотная и фазовая синхронизация, при условии, что связь в слое низкочастотных осцилляторов достаточно сильная. Примечательно, что наступление глобальной синхронизации происходит через процесс внутренней десинхронизации в обоих слоях после частичной синхронизации в низкочастотном слое. В минимальной модели наблюдаются аналогичные переходы. Механизмом таких переходов в минимальной модели является усиление связи между асинхронными элементами. На этой основе могут быть интерпретированы аналогичные процессы в больших двуслойных мультиплексных ансамблях.

Выводы по первой главе

По результатам исследований, изложенных в первой главе, можно сформулировать следующие выводы:

- В синхронизированных ансамблях фазовая синхронизация в низкочастотном слое возникает за счет мультиплексной связи с высокочастотным слоем;
- В синхронизированных слоях возникает частичная десинхронизация в высокочастотном слое;
- В синхронизированных слоях происходит резкий переход к синхронизации;
- Продемонстрировано явление потери синхронизации в минимальной модельной системе;
- Качественно объяснено явление десинхронизации в минимальной модели.

По результатам первой главы на защиту выносятся следующие **положения**:

- Мультиплексные связи в двуслойной колебательной сети могут вызывать синхронизацию. Достижение фазовой синхронизации может возникать в той части подсети, в которой синхронизация изначально отсутствует.
- При усилении мультиплексных связей переход к полной синхронизации может происходить через десинхронизацию колебаний.

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

В данной главе исследуется три обобщения мультиплексной модели, отражающие физиологические свойства сетей мозга. Во-первых, изучается влияние случайности топологии связей в высокочастотном слое, рассматриваются топологии регулярной локальной связи, топологии «малого мира», и полностью случайных связей [34]. Осцилляторы низкочастотного слоя всегда имеют локальные близкие связи из-за диффузионного характера астроцитарных взаимодействий в реальных биологических системах. Во-вторых, вводится тормозная связь в высокочастотном слое, и проведен анализ возникающих изменений в режимах синхронизации. В-третьих, проведено исследование времени переходных процессов в высокочастотном слое, измеряемое параметром – временем релаксации.

2.1 Описание модели

В данной главе рассматривается двухслойная модель фазовых осцилляторов на основе уравнений Курамото, аналогичная 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 остается промежуточной между полностью регулярными и полностью случайными графиками [34], были промоделированы связи высокочастотных осцилляторов с использованием подхода Уоттса-Строгаца с долей случайных переключений связей p , изменяющейся между $p = 0$ для регулярной сети и $p = 1$ для полностью случайной сети [27]. В модели межслойные связи таковы, что каждый осциллятор в высокочастотном слое

соединен со своим зеркальным осциллятором и всеми восемью соседями зеркального осциллятора в низкочастотном слое.

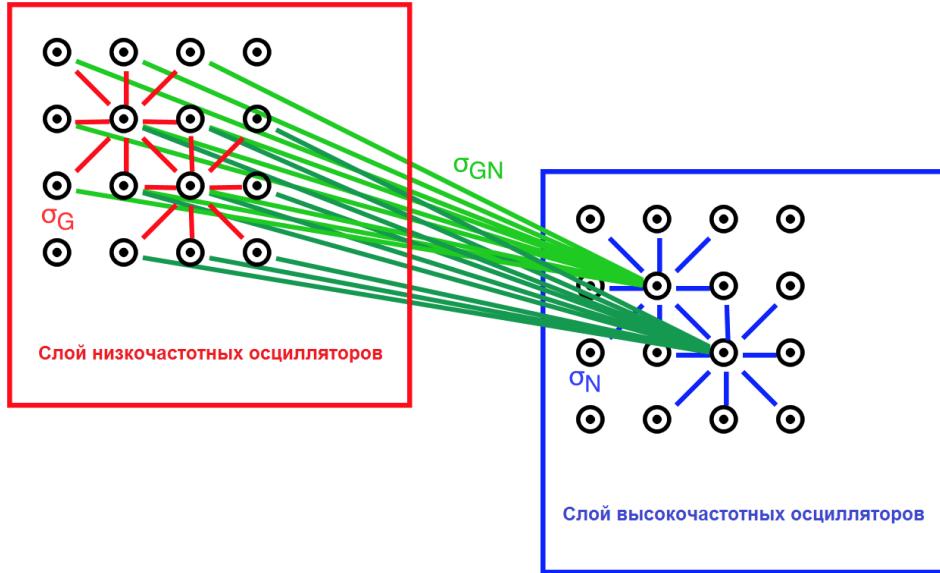


Рис. 2.1. Схема мультиплексной сети, показывающая межслойные соединения и механизмы связи: σ_N и σ_G являются силами связи между высокочастотными и низкочастотными осцилляторами, соответственно. Сила связи межслойного соединения обозначается как σ_{GN} . Все связи в сети являются двунаправленными

Динамика осцилляторов в мультиплексной сети задается системой уравнений Курамото, описывающих двунаправленно связанные фазовые генераторы, с параметрами и предположениями, полностью соответствующими модели из первой главы. В данном исследовании используются квадратные слои с размером сторон $M = 50$, таким образом, каждый слой состоит из 2500 осцилляторов. В модели используются открытые граничные условия для обоих слоев.

В исследовании используются следующие измеряемые параметры для количественного описания синхронизации в сети и в подсетях. Как и в предыдущей главе, оценивается степень фазовой синхронизации, измеряемая параметром порядка Курамото. Аналогично первой главе, для оценки степени частотной синхронизации вычисляется средние по времени наблюдаемые частоты осцилляторов. Степень частотной синхронизации характеризуется среднеквадратичным отклонением наблюдаемых частот Δ для всей сети, Δ_G и

Δ_N для каждого отдельного низкочастотного и высокочастотного слоёв, соответственно.

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

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

Численное интегрирование системы с размером стороны квадрата, в котором размещены осцилляторы $M = 50$, за интервал времени $[0; T]$ реализовано с помощью схемы Рунге-Кутты 4-го порядка с фиксированным шагом по времени $\Delta t = 0.05$ и временем переходного процесса $t_0 = 1000$. Начальные фазы выбираются случайным образом из равномерного распределения по окружности (от 0 до 2π). 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: $A_{nm} \neq A_{mn}$.

2.2 Результаты

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 ($p = 0.5$). Тормозные связи отсутствуют, $p_{in} = 0$. На

на рисунках 2.2 и 2.3, представлены результаты вычислительных экспериментов в двухпараметрическом пространстве (σ_N, σ_G) с учетом $\sigma_G = \sigma_{GN}$. На рисунках представлены параметры порядка в высокочастотном и низкочастотном слоях (рисунок 2.2) и время переходных процессов (время релаксации) в высокочастотном слое (рисунок 2.3).

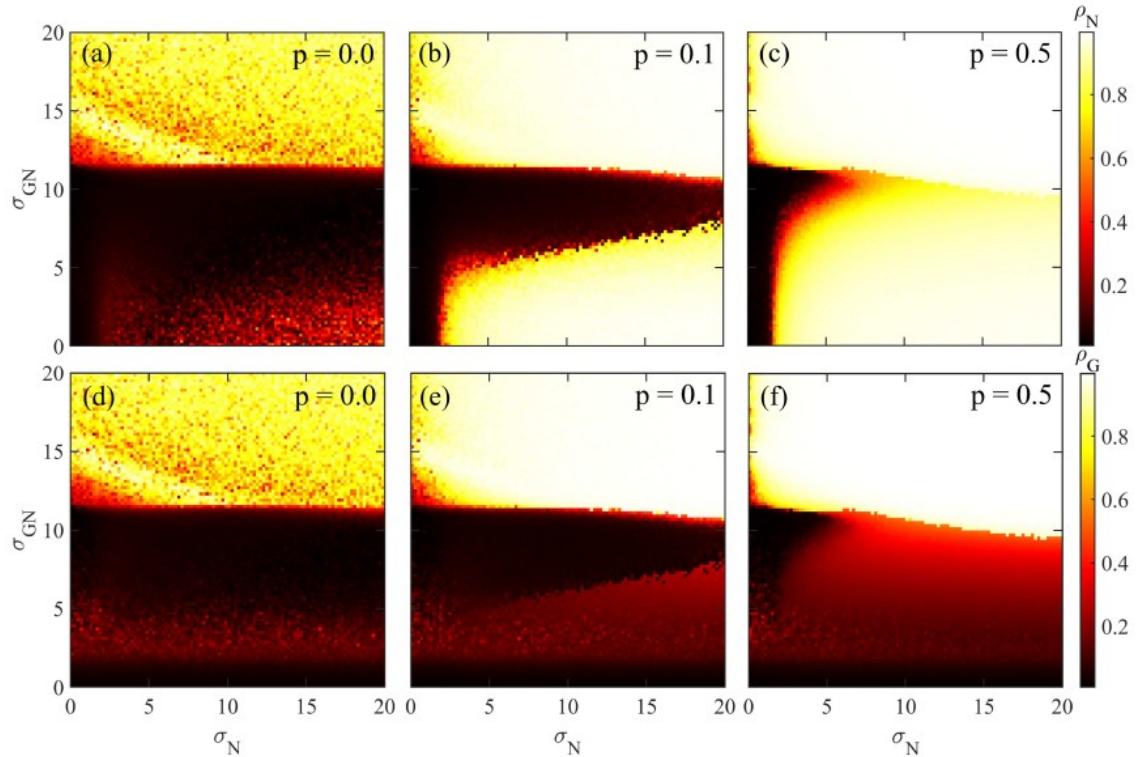


Рис. 2.2. Двухпараметрические диаграммы для параметров фазового порядка Курамото с цветовым распределением, σ_N и σ_G , высокочастотного (a)-(c) и низкочастотного (d)-(f) слоёв. Вероятность случайных переключений связей в высокочастотном слое принимает значения $p = 0.0$ (a) и (d), $p = 0.1$ (b) и (e) и $p = 0.5$ (c) и (f)

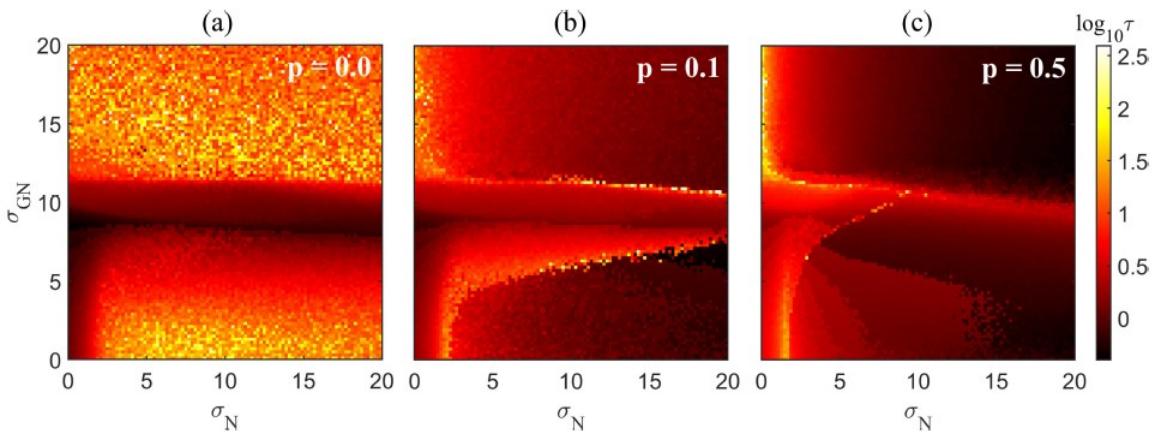


Рис. 2.3. Двухпараметрические диаграммы для цветового распределения \log_{10} времени релаксации τ в высокочастотном слое. Вероятность случайных переключений связей в высокочастотном слое равна $p = 0.0$ (а), $p = 0.1$ (б) и $p = 0.5$ (с)

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 2.2(а), каждый пиксель соответствует асимптотическому режиму, полученному для заданных начальных условий и параметров системы). Типичные мультистабильные состояния высокочастотного слоя состоят из нескольких вращающихся вихрей и дают разные значения параметра порядка ρ_N , как показано на рисунке 2.4. Вихри сосредоточены вокруг осцилляторов, где наблюдаемая частота Ω_N не синхронизирована с частотами других осцилляторов. Одновременные распределения фаз в низкочастотном слое имеют аналогичный характер.

Интересно отметить, что эффект мультистабильности известен в одномерном случае в виде волн скручивания, в кольцах идентичных осцилляторов [35, 36]. Более того, этот эффект сохраняется и в присутствии слабой пространственной неоднородности, в виде случайных собственных частот осцилляторов [37].

Существуют работы [35, 36] в которых наблюдается эффект мультистабильности в одномерных цепочках. Механизмом, который стоит за этой мультистабильностью, является пространственно-трансляционная симметрия. Речь идет о цепочках с идентичными осцилляторами с нулевым разбросом частот. Если все осцилляторы идентичные, то система является пространственно однородной. В пространственно однородной системе если передвигать или делать замену координат в смысле номера осциллятора на какой то период, то система переходит сама в себя. В пространственно однородном случае чисто аналитически показано, что такие решения существуют. Причина их чисто математическая. В пространственно однородной системе всегда есть случай, когда все фазы совпадают и они все идентичны. Разность фаз в данном случае равна нулю, (все слагаемые с синусами равны нулю, поскольку частоты все одинаковые), и каждый осциллятор работает на одной и той же частоте. Поэтому такое однородное решение существует. В силу того, что это кольцо осцилляторов, можно показать, что еще существуют решения, у которых разный набег фаз, т.е. может быть набег фаз равный нулю и все фазы одинаковы, может быть набег фаз равный 2π , 4π , 6π и так далее. Фактически, одновременно возможно несколько решений. В данных работах [35, 36] говорится, что существует такое точное решение. Далее, если в модельное кольцо осцилляторов добавляется немного неоднородности в частотах, то такие решения будут существовать не все, какая-то часть таких решений сохраняется. Чем больше частотная неоднородность или чем больше среднеквадратичное отклонение собственных частот, тем меньше мультистабильных решений остается.

В данной главе рассматривается система с регулярной топологией в предельном случае, когда доля случайных связей нулевая, $p = 0.0$. Т.е. существуют два слоя осцилляторов с одинаковыми по топологии регулярными решетками. В этом предельном случае все слои регулярные, слои мультиплексно связанные, они оба с небольшой пространственной неоднородностью по частотам. Из предыдущих работ [35, 36, 37] известно, что

в одномерных решетках, когда есть пространственная неоднородность по частотам, но не очень сильная, то все равно допускаются и существуют мультистабильные решения в режиме синхронизации. У которых существует природа возникновения, описанная выше.

В исследуемой системе мы имеем дело именно с этим случаем, когда в несколько более обобщенной топологии в 2D-случае, но тоже регулярной, а потом и немного нерегулярной в случае «small-world» («малый мир»), такой эффект мультистабильности до известного предела сохраняется. Т.е. эффект мультистабильности в исследуемой системе похож на эффект в более простой системе, в которой он досконально изучен. Механизм мультистабильности, который наблюдается, заключается именно в этом, т.е. это наследование свойств однородной системы с периодическими граничными условиями. В этом случае, когда осцилляторы имеют разные частоты, показано, что мультистабильность до определенного предела с топологией «small-world» («малый мир») (когда возникает все больше и больше случайных переключенных связей) сохраняется.

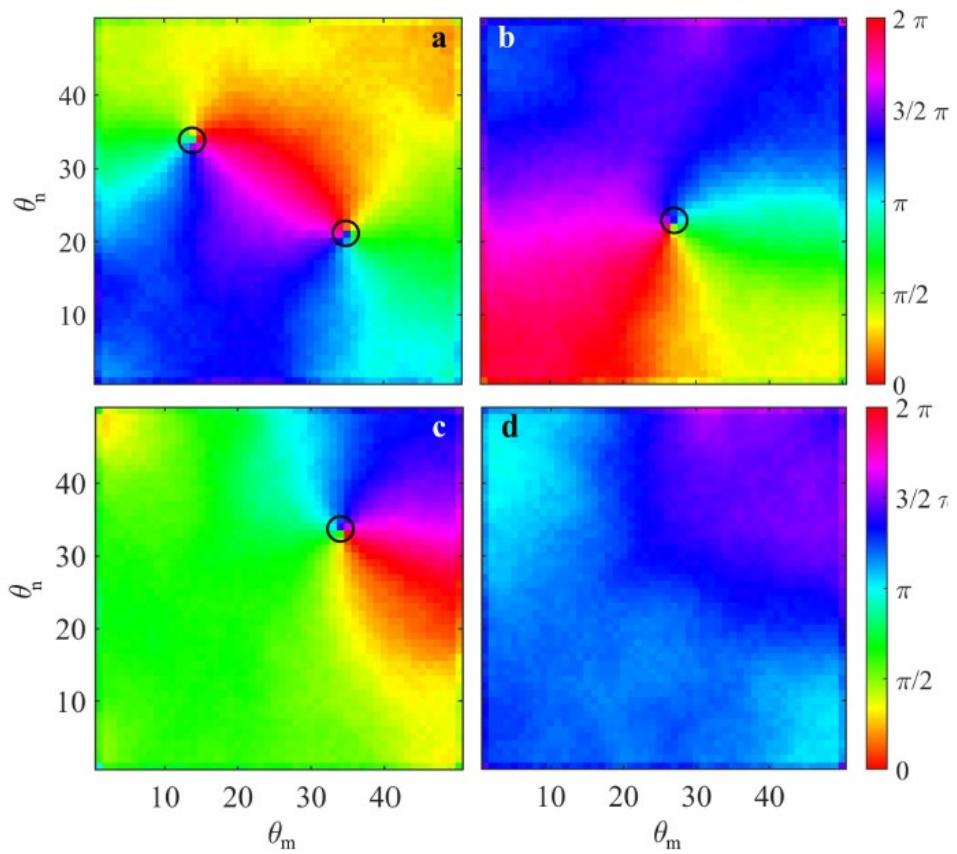


Рис. 2.4. Мультистабильные состояния высокочастотного слоя в точке с параметрами: $\sigma_N = 6$, $\sigma_{GN} = 16$ (см. двухпараметрические диаграммы на рисунке 2.2) характеризуются различными значениями параметра порядка: $\rho_N = 0.12; 0.33; 0.59$ и 0.9 для (а), (б), (с) и (д) соответственно. Цветовые распределения мгновенных фаз θ_n , нормализованы до $[0; 2\pi]$. Черными кружками показано место фазовых осцилляторов с частотой, отличной от других осцилляторов с синхронизированными частотами

Далее в главе рассмотрена устойчивость эффекта синхронизации к растущему топологическому беспорядку в высокочастотном слое. Из результата численного эксперимента можно увидеть, что переход от регулярной топологии ($p = 0.0$) к топологии «small-world» («малый мир») ($p = 0.1$) приводит к исчезновению мультистабильности (см. результаты для $p = 0.1$ на рисунке 2.2(b)). Соответственно, синхронизация фазового порядка появляется в высокочастотном слое, и она является причиной синхронизации фазового порядка в низкочастотном слое при достаточно сильной межслойной связи σ_{GN} . В то время как, для малых межслойных сил связей σ_{GN} высокочастотный и низкочастотный слои показывают, по существу,

поведение аналогичное случаю изолированных слоев. Промежуточные значения σ_{GN} вызывают десинхронизацию в обоих слоях из-за межслойных взаимодействий во всем диапазоне связей σ_N между осцилляторами внутри высокочастотного слоя (рис. 2.2(б)). Дальнейшее увеличение доли случайных переключений связей в высокочастотном слое (до $p = 0.5$) приводит к уменьшению области параметров десинхронизации (см. рисунок 2.2(с)).

Установлено, что время релаксации в высокочастотном слое, увеличивается вблизи переходов синхронизации-десинхронизации. Наблюдается, что время релаксации намного больше в режиме топологии высокочастотного слоя, близкой к регулярной ($p = 0.0$), затем время релаксации уменьшается на порядок в режиме топологии «small-world» («малый мир») ($p = 0.1$) и уменьшается на два порядка по сравнению с начальными значениями, когда топология связей в высокочастотном слое становится почти полностью случайной ($p = 0.5$) (см. рисунок 2.3). Это различие во временах релаксации может оказаться существенным для биологических сетей в условиях поступающих внешних стимулов. Например, если характерные промежутки времени между стимулами меньше времени релаксации, то асимптотические состояния могут не достигаться в принципе.

Для изучения влияния тормозных осцилляторов на динамику мультиплексной системы, в высокочастотном слое вводятся осцилляторы с отрицательными коэффициентами сил связи в матрице связности $A_{nm} = -1$ в (2.1), что приводит к качественному изменению распределений параметра порядка Курамото и среднеквадратичного отклонения наблюдаемых частот (см. рисунки 2.5 и 2.6, соответственно). Увеличение доли тормозных соединений p_{in} в высокочастотном слое приводит к снижению параметра порядка Курамото, который отвечает за степень фазовой синхронизации ρ_N , на плоскости параметров для высокочастотного слоя (см. рисунки 2.5(а)-2.5(с)), вероятность случайных переключений связей в высокочастотном слое фиксирована в значении $p = 0.3$). Анализ показывает, что в основе этого лежит

увеличение среднеквадратичного отклонения наблюдаемых частот Δ_N при увеличении p_{in} , отвечающего за долю тормозных соединений в высокочастотном слое (см. рисунки 2.6(a)-2.6(c)). В то же время диаграммы распределения среднеквадратичного отклонения частот на плоскости параметров для низкочастотного слоя заметно не меняются (рисунки 2.5 и 2.6(d)-2.6(f)). Более того, такое мало изменяющееся состояние уровня частотной синхронизации в низкочастотном слое помогает компенсировать ухудшение степени фазовой и частотной синхронизации в высокочастотном слое, возникающее из-за увеличения доли тормозных соединений в высокочастотном слое p_{in} . Таким образом, значение параметра порядка Курамото, характеризующего степень фазовой синхронизации в высокочастотном слое, в области параметров существенно не меняется при $\sigma_{GN} > 10$ (см. рисунки 2.5(a)-2.5(c)). В тоже время значение среднеквадратичного отклонения наблюдаемых частот, характеризующего степень частотной синхронизации в высокочастотном слое, в области параметров так же существенно не меняется при $\sigma_{GN} > 15$ (см. рисунки 2.6(a)-2.6(c)). Кроме того, увеличение доли тормозных соединений в высокочастотном слое косвенно влияет на синхронизацию в низкочастотном слое, сдвигая границу синхронизации (увеличивая зону десинхронизации).

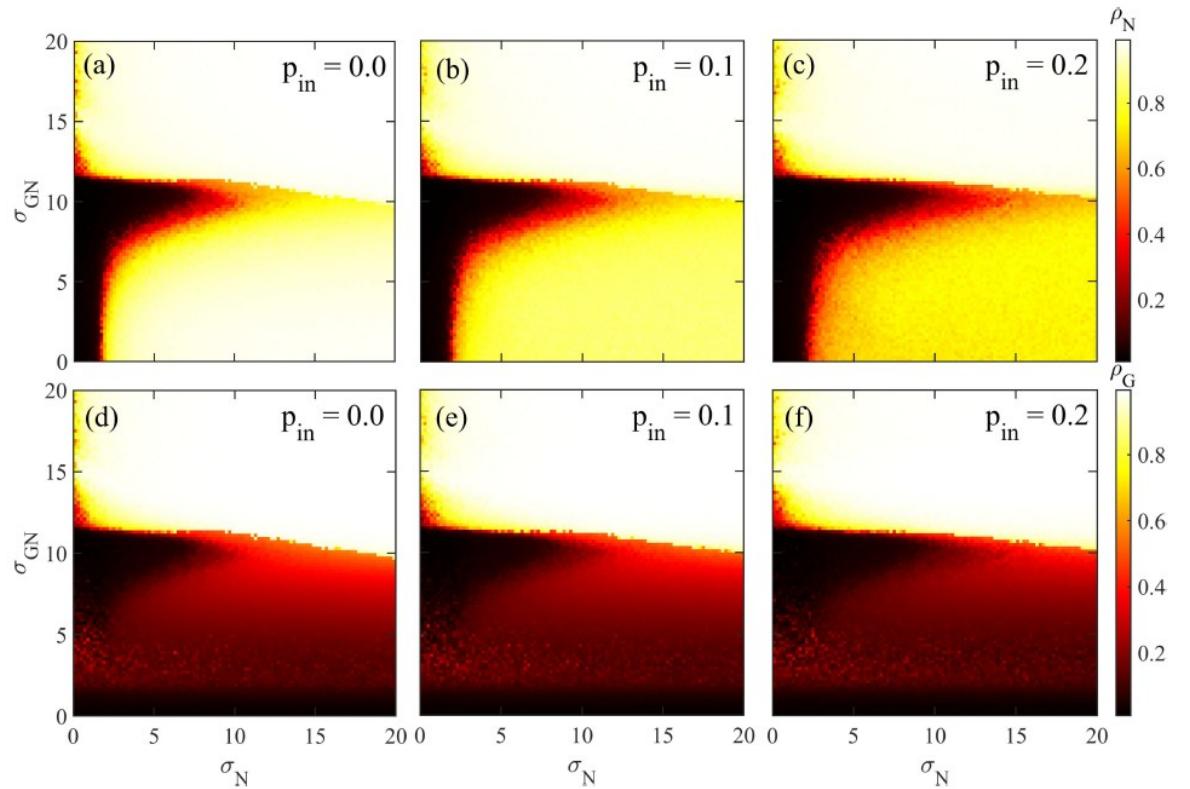


Рис. 2.5. Двухпараметрические диаграммы для параметров порядка Курamoto с цветовым распределением, ρ_N и ρ_G , высокочастотного (a)-(c) и низкочастотного (d)-(f) слоёв. Вероятность случайного подключения связей в высокочастотном слое p фиксирована в значении $p = 0.3$, а доля тормозных соединений в высокочастотном слое принимает значения $p_{in} = 0.0$ (a) и (d), 0.1 (b) и (e) и 0.2 (c) и (f)

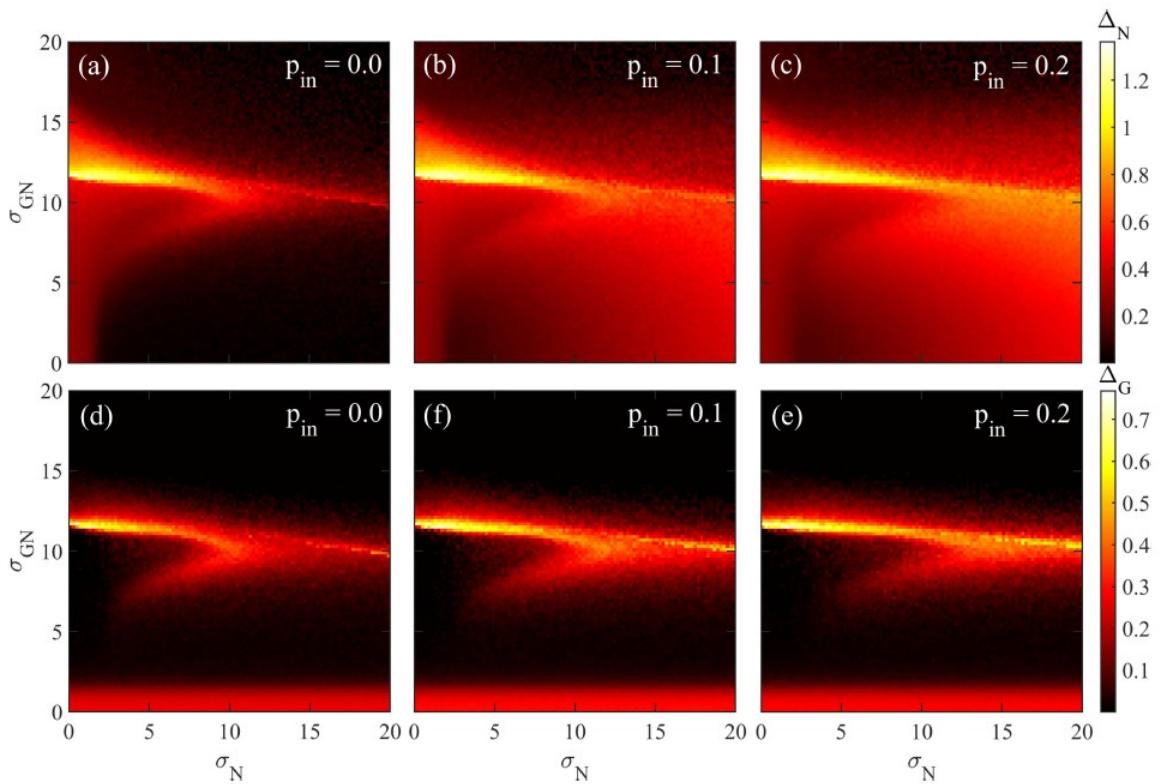


Рис. 2.6. Двухпараметрические диаграммы для цветового распределения среднеквадратичного отклонения наблюдаемых частот, Δ_N (a)-(c) и Δ_G (d)-(f), высокочастотного и низкочастотного слоёв. Вероятность случайного подключения связей в высокочастотном слое p фиксирована в значении $p = 0.3$, а доля тормозных соединений в высокочастотном слое принимает значения $p_{in} = 0.0$ (a) и (d), 0.1 (b) и (e) и 0.2 (c) и (f)

2.3 Заключение

В данной главе сделаны шаги к пониманию режимов синхронизации в мультиплексных системах. Рассмотрена зависимость степени синхронизации от доли случайно переключенных связей в высокочастотном слое. Рассматривались топологии регулярной локальной связи, топологии «small-world» («малый мир»), и полностью случайных связей. Показано, что даже небольшой доли случайно переключенных связей, соответствующих сетям с топологией «small-world» («малый мир»), достаточно, чтобы нарушить мультистабильность режимов синхронизации вихревого типа, и вызвать синхронизацию фазового порядка, как в высокочастотном, так и в

низкочастотном слоях. Обнаружена область параметров, в которых наблюдается десинхронизация в системе. При увеличении доли случайных переключенных связей, область параметров, в которых наблюдается десинхронизация, уменьшается. Во-вторых, продолжительность переходной динамики в системе, измеряемая временем релаксации, уменьшается с увеличением доли случайных связей в высокочастотном слое, оставаясь существенной только вблизи переходов синхронизации-десинхронизации. В-третьих, показано, что увеличение доли тормозных связей в высокочастотном слое, приводит к уменьшению параметра порядка Курамото, отвечающего за степень синхронизации в области параметров, в то время как достаточно сильная сила связи с низкочастотным слоем компенсирует уменьшение степени синхронизации. Текущие результаты предполагают дальнейшее изучение синхронизации мультиплексных моделей нейрон-астроцитарных сетей с биологически реалистичными моделями нейронов и астроцитов в узлах, и более физиологическими моделями взаимодействия между нейронами и астроцитами [21, 23, 38].

Выводы по второй главе

В результате исследования двуслойной мультиплексной системы с вариантами обобщения топологии сети, получены следующие результаты:

- Область десинхронизации уменьшается при увеличении доли случайных переключений связей в высокочастотном слое;
- Доля случайно переключенных 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, среднее поле ρ приближается к значению $\rho \approx 1.0$ в режиме фазовой синхронизации, аналогично, как в случае полностью случайной

топологии высокочастотного слоя ($p = 0.5$) (например, связь типа Курамото «все со всеми»).

- Время релаксации (переходное время, за которое параметр порядка изменяется в e раз) резко возрастает на границах синхронизации-десинхронизации;
- 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.

По результатам второй главы выносятся следующее **положения**:

- В системах с регулярной связью и в системах с небольшой долей случайно переключенных связей ($p \lesssim 0.1$) присутствует мультистабильность режимов синхронизации. При увеличении доли случайно переключенных связей наблюдается исчезновение мультистабильных режимов синхронизации.
- На границах синхронизации и десинхронизации колебаний происходит резкое увеличение продолжительности переходных процессов.

Глава 3. Перемежающаяся синхронизация в малых ансамблях нейронов и астроцитов

Явление синхронизации играет важную роль в нейронной коммуникации [39], обработке информации [40] и координации двигательной активности [41]. Имеются свидетельства того, что мозговые ритмы (альфа-, тета- и гамма-колебания), связанные с организацией памяти [42], формируются за счет частичной синхронизации нейронных ансамблей. В работе [43] показано, что синхронизированное возбуждение крупных нейронных сетей лежит в основе патологических процессов, в частности эпилептической активности. На клеточном уровне постоянное синхронизированное срабатывание пресинаптических и постсинаптических нейронов вызывает долгосрочные изменения в силе взаимодействия между ними. Это явление называется синаптической пластичностью и, оно, как полагают, лежит в основе обучения и памяти [44].

Перемежающаяся синхронизация широко изучалась в нелинейной динамике для осцилляторов общего назначения, включая хаотические [45, 46, 47, 48]. В работах [49, 50, 51] рассмотрены некоторые аспекты перемежающейся синхронизации в ансамблях импульсных нейронных осцилляторов, но вместе с тем остаётся много открытых вопросов (недавний обзор см. в [52]). В частности, открытым вопросом остается динамическая роль астроцитов (gliальных клеток), располагающихся рядом с нейронами.

Недавние экспериментальные данные показали, что астроциты могут участвовать в передаче синаптических сигналов [53]. В частности, активация синаптической передачи вызывает повышение уровня Ca^{2+} в астроцитах. Важно отметить, что продолжительность сигналов астроцитарного кальция (1-2 секунды) на три порядка больше, чем временной масштаб потенциала действия в нейроне (1 миллисекунда). Повышение уровня кальция в астроцитах индуцирует высвобождение глиопередатчиков, что приводит к

стимуляции синаптических рецепторов и вызывает синаптическую модуляцию [54]. Экспериментальные исследования [55, 56, 57, 58] выявили, что индуцируемая астроцитами модуляция синаптической передачи приводит к синхронизированной активации нейронов.

В ряде работ исследовались динамические эффекты астроцитов в нейронных ансамблях. Было показано, что астроциты могут стабилизировать нейронную активность, в то время как нарушение их передачи сигналов может привести к аномальной нейронной синхронизации [59]. Синхронизация в двухслойной сети фазовых генераторов с мультиплексной топологией, имитирующей архитектуру нейрон-астроцитарной сети, была изучена в работе [60]. Хотя реальная физиологическая модель в той работе не исследовалась, результаты показали, что синхронизацией быстрых колебаний можно эффективно управлять с помощью подсети с медленными колебаниями. В работе [61] было продемонстрировано, что передача сигналов Ca^{2+} в пространственно расширенной модели астроцитов может координировать (например, синхронизировать) сети нейронов и синапсов.

Несмотря на эти результаты, основы обработки сигналов в нейрон-астроцитарных сетях все еще остаются в значительной степени нераскрытыми. В данном исследовании используются физиологически значимые модели Ходжкина-Хаксли и Уллаха-Юнга для исследования влияния астроцита на динамику пары синаптически связанных импульсных нейронов. В работе обнаружено, что импульсная активность в нейронах индуцирует медленную колебательную активность в астроцитах, что, в свою очередь, модулирует силу синаптической связи. Это приводит к новому режиму перемежаемой синхронизации между импульсными нейронами в 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. Динамика

внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитах описывается моделью Уллаха-Юнга [62], мембранный потенциал нейрона описывается моделью Ходжкина-Хаксли [63] с модификацией Мэйнена для головного мозга [64, 65].

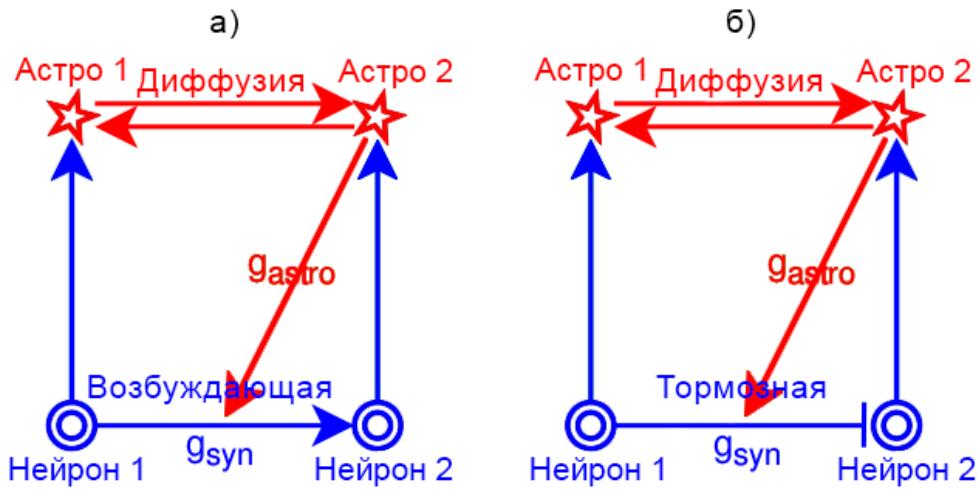


Рис. 3.1. Схематические иллюстрации исследуемой системы нейронов-астроцитов для двух случаев: с а) возбуждающими и б) тормозными синаптическими связями нейронов

3.1 Описание модели

Динамика мембранных потенциалов нейрона описывается моделью Ходжкина-Хаксли [63]:

$$\begin{cases} C \frac{dV_i}{dt} = \mu(g_{Na}m_i^3h_i(E_{Na} - V_i) + g_Kn_i(E_K - V_i) + g_L(E_L - V_i) + I_{app_i} + I_{syn_2}) \\ \frac{dx_i}{dt} = \mu(\alpha_x(1 - x_i) - \beta_x x_i), \quad x = m, n, h; i = 1, 2; \end{cases}, \quad (3.1)$$

где V_i – мембранные потенциалы нейронов, m_i и h_i – переменные активации и инактивации натриевых токов, n_i – переменные активации калиевых токов, μ – коэффициент пересасштабирования времени, чтобы время t было в секундах. Индексы 1 и 2 обозначают управляющий (пресинаптический) и управляемый (постсинаптический) нейроны, соответственно. 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.

Нелинейные функции для α_x , β_x , которые называются воротными переменными, задаются следующим образом [64, 65]:

$$\begin{aligned}\alpha_m &= \frac{0.182(V_i+35)}{1-e^{\left(\frac{-V_i+35}{9}\right)}}; & \beta_m &= \frac{-0.124(V_i+35)}{1-e^{\left(\frac{V_i+35}{9}\right)}}; \\ \alpha_n &= \frac{0.02(V_i-25)}{1-e^{\left(\frac{-(V_i-25)}{9}\right)}}; & \beta_n &= \frac{-0.002(V_i-25)}{1-e^{\left(\frac{V_i-25}{9}\right)}}; \\ \alpha_h &= 0.25e^{\frac{-(V_i+90)}{12}}; & \beta_h &= 0.25\frac{e^{\frac{V_i+62}{6}}}{e^{\frac{V_i+90}{12}}};\end{aligned}\quad (3.2)$$

Возбуждающая или тормозная односторонняя 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 [51]:

$$I_{syn 2} = \tilde{g}_{syn} \left(\frac{E_{syn} - V_2}{1 + e^{\frac{-V_1}{k_{syn}}}} \right); \quad (3.3)$$

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

Концентрация нейропередатчика, который высвободился из синапса нейрона, может быть выражена следующим образом [61]:

$$\frac{dG_i}{dt} = -\alpha_G G_i + \frac{\beta_G}{1 + e^{\frac{-V_i}{0.5}}}; \quad (3.4)$$

Биофизический смысл параметров в уравнениях (3.1-3.4) и их значения подробно описаны в [61] и в таблице 3.1.

μ	Перемасштабирующий время множитель	1000
C	Емкость мембраны нейрона	1 мкФ
g_{Na}	Проводимость Na^+ каналов	40 мСм/см ²
g_K	Проводимость K^+ каналов	35 мСм/см ²

g_{Leak}	Проводимость тока утечки	0.3 мСм/см ²
E_{Na}	Реверсивный потенциал для Na^+	55 мВ
E_K	Реверсивный потенциал для K^+	-77 мВ
E_{Leak}	Реверсивный потенциал для тока утечки	-54.4 мВ
$E_{syn\ i}$	Реверсивный синаптический потенциал	-90 мВ
k_{syn}	Наклон функции активации нейрона	0.2
$I_{app\ 1}$	Постоянный внешний ток деполяризации	1.2 мкА/см ²

Таблица 3.1. Описание констант в модели нейрона

$V_i(t=0)$	-58.7085 мВ
$m_i(t=0)$	0.0953
$n_i(t=0)$	0.000913
$h_i(t=0)$	0.3662

Таблица 3.2. Начальные состояния нейронов с состоянием равновесия устойчивый предельный цикл

$V_i(t=0)$	14.8409 мВ
$m_i(t=0)$	0.9174
$n_i(t=0)$	0.0140
$h_i(t=0)$	0.0539

Таблица 3.3. Начальные состояния нейронов с состоянием равновесия устойчивый фокус

Активность i -го астроцита описывается с помощью следующих переменных: внутриклеточная концентрация Ca^{2+} , доля активированных рецепторов IP3 в эндоплазматическом ретикулуме и внутриклеточная

концентрация инозит-1,4,5-трифосфата (IP_3), $IP3_i$. Они задаются следующими уравнениями (модель астроцитита Уллаха-Юнга) [62]:

$$\begin{cases} \frac{dCa_i}{dt} = J_{channel} + J_{leak} + J_{in} - J_{out} - J_{pump} + D_{Ca}\Delta Ca_i; \\ \frac{dIP3_i}{dt} = \frac{IP3^* - IP3_i}{\tau_{IP3}} + J_{PLC} + J_{Glu} + D_{IP3}\Delta IP3_i; \\ \frac{dz_i}{dt} = a_2 \left(d_2 \frac{IP3_i + d_1}{IP3_i + d_3} (1 - z_i) - Ca_i z_i \right); \end{cases} \quad (3.5)$$

Уравнения для токов, описывающих биохимические процессы внутри астроцита, следующие:

$$\begin{aligned} J_{channel} &= c_1 v_1 IP3_i^3 Ca_i^3 z_i^3 \frac{\left(\frac{c_0}{c_1} - \left(1 + \frac{1}{c_1}\right) Ca_i\right)}{[(IP3_i + d_1)(Ca_i + d_5)]^3}; \\ J_{PLC} &= v_4 \frac{(Ca_i + (1-\alpha)k_4)}{(Ca_i + k_4)}; \\ J_{leak} &= c_1 v_2 \left(\frac{c_0}{c_1} - \left(1 + \frac{1}{c_1}\right) Ca_i \right); \\ J_{pump} &= v_3 \frac{Ca_i^2}{(k_3^2 + Ca_i^2)}; \\ J_{in} &= v_5 + v_6 \frac{IP3_i^2}{(k_2^2 + IP3_i^2)}; \\ J_{out} &= k_1 Ca_i; \\ J_{Glu} &= \frac{\alpha_{Glu}}{1 + e^{\frac{-(G_i - 0.25)}{0.01}}}; \end{aligned} \quad (3.6)$$

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, J_{leak} , через мембрану ЭР. Токи J_{in} и J_{out} описывают обмен кальцием с внеклеточным пространством. Ток J_{PLC} изменяет концентрацию ИТФ в зависимости от концентрации кальция и 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 (3.5) 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 (3.5) и (3.6) и их значения, которые определены экспериментально, могут быть найдены в работе [62]. Значения параметров, использованные в этом исследовании, описаны в таблице 4.

c_0	Общая концентрация Ca^{2+} в клетке, отнесённая к объему цитозоли	2 мкмоль
c_1	Отношение объема ЭР к объему цитозоли	0.185
v_1	Максимальная скорость ИТФ-зависимого Ca^{2+} -индуцированного высвобождения Ca^{2+}	6 с^{-1}
v_2	Максимальная скорость утечки Ca^{2+} из ЭР	0.11 с^{-1}
v_3	Максимальная скорость закачки Ca^{2+} в ЭР с помощью SERCA	2.2 мкмоль с^{-1}
v_4	Максимальная скорость продукции ИТФ	0.5 мкмоль с^{-1}
v_5	Скорость утечки кальция через плазматическую мембрану	0.025 мкмоль с^{-1}
v_6	Максимальная скорость ёмкостного Ca^{2+} входа	0.2 мкмоль с^{-1}
k_1	Константа скорости высвобождения Ca^{2+}	0.5 с^{-1}
k_2	Константа насыщения для Ca^{2+} входа	1 мкмоль
k_3	Константа активации Ca^{2+}	0.1 мкмоль
a_2	Константа инактивации Ca^{2+}	0.14 мкмоль $^{-1} \text{с}^{-1}$
d_1	Константа диссоциации ИТФ	0.13 мкмоль
d_2	Константа инактивации диссоциации Ca^{2+}	1.049 мкмоль
d_3	Константа диссоциации рецепторов для ИТФ	0.9434 мкмоль

d_5	Константа активации диссоциации Ca^{2+}	0.082 мкмоль
τ_{IP3}	Время деградации ИТФ	7.143 с
IP_3^*	Равновесная концентрация ИТФ	0.16 мкмоль
dCa	Коэффициент диффузии для Ca^{2+}	0.001 $\text{мкм}^2 \text{с}^{-1}$
dIP_3	Коэффициент диффузии для ИТФ	0.12 $\text{мкм}^2 \text{с}^{-1}$
α	Коэффициент в интервале от 0 до 1	0.8
α_{Glu}		2

Таблица 4. Описание констант в модели астроцита

$Ca_i(t=0)$	0.07 мкмоль
$IP3_i(t=0)$	0.16 мкмоль
$z_i(t=0)$	0.67
$G_i(t=0)$	0.0

Таблица 5. Начальные состояния астроцитов с состоянием равновесия устойчивый фокус

Повышение уровня кальция в астроцитах вызывает высвобождение глиопередатчиков, таких как глутамат, ГАМК, АТФ и D-серин. Глиопередатчик может модулировать синаптическую силу связи путём связывания с пре- или постсинаптическими терминалами. Среди разнообразных экспериментальных проявлений разных глиопередатчиков [66] рассмотрен эффект астроцитарно-индуцированного усиления синаптической передачи. Этот эффект можно описать с помощью модели, предложенной в работе [67]:

$$\tilde{g}_{syn} = \begin{cases} g_{syn}(1 + g_{astro}[Ca^{2+}]_i), & \text{если } [Ca^{2+}]_i \geq 0.3 \text{ мкмоль} \\ g_{syn}, & \text{во всех остальных случаях} \end{cases} \quad (3.7)$$

где параметр g_{astro} – это влияние астроцита на синаптическую передачу, а Ca_i – концентрация астроцитов кальция (3.5). Подробное биофизическое описание нейрон-астроцитарного взаимодействия описано в работах [21, 23].

В соответствии с общепринятым подходом, для численного моделирования использовалась схема Рунге-Кутты 4-го порядка с фиксированным шагом по времени $\Delta t = 5 \cdot 10^{-3}$ мс: [23, 67, 68, 69, 70, 71].

3.2 Динамика одиночного астроцита и одиночного нейрона

Нелинейный анализ динамики одиночного астроцита и одиночного нейрона Ходжкина-Хаксли описан в [72] и [73], соответственно. Здесь используется анализ автономной динамики нейрона, описанного в модели Ходжкина-Хаксли с модификацией Майнена (3.1, 3.2) для нейрона головного мозга млекопитающих. Из рисунка 3.2(а), видно, что диаграмма бифуркации нейрона Ходжкина-Хаксли с модификацией Майнена качественно аналогична диаграмме нейрона Ходжкина-Хаксли. Устойчивый предельный цикл появляется и исчезает в результате касательной бифуркации предельных циклов. Для данного исследования установлены начальные условия и I_{app} каждого нейрона, соответствующие устойчивому фокусу для красного графика и устойчивому предельному циклу для синего графика (таблицы 3.2 и 3.3).

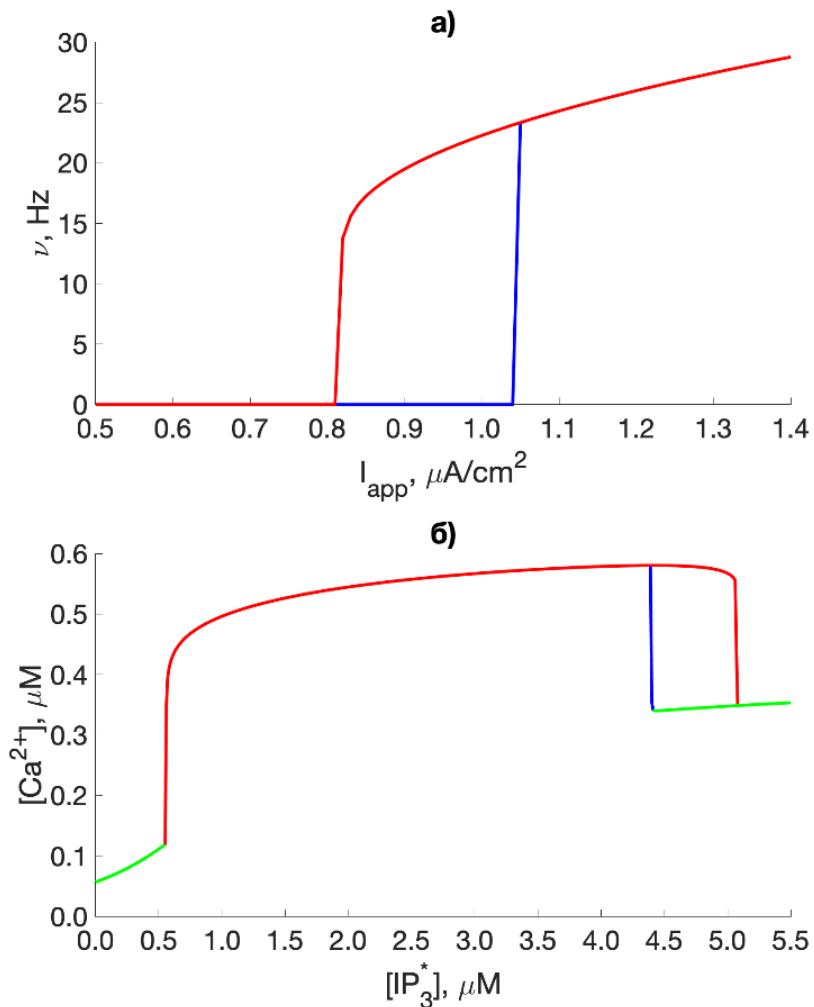


Рис.3.2. (а) Бифуркационная диаграмма работы одиночного нейрона с появлением и исчезновением устойчивого предельного цикла в результате касательной бифуркации предельных циклов. (б) Диаграмма бифуркации одиночного астроцита. Устойчивый фокус показан зеленым цветом, устойчивый предельный цикл красным цветом. Приведена амплитуда колебания для предельного цикла. Когда управляющий параметр IP_3^* увеличивается, а затем уменьшается, наблюдается гистерезис (синяя кривая при уменьшении). ($\nu_4 = 0.4$)

Начальные условия каждого астроцита соответствуют устойчивому фокусу (таблица 5). При увеличении параметра IP_3^* колебания рождаются через суперкритическую бифуркацию Андронова-Хопфа. Эти колебания исчезают (т.е. устойчивый предельный цикл разрушается) при высоких концентрациях IP_3^* через седло-узловую (или касательную) бифуркацию цикла. Когда концентрация IP_3^* уменьшается, колебания рождаются через

субкритическую бифуркацию Андронова-Хопфа. Этот механизм продемонстрирован на рисунке 3.2 (б).

Рисунок 3.3 иллюстрирует динамику активации астроцитов, вызванную нейронной активностью в уравнениях (3.1 – 3.6), полученных в численном моделировании. Когда нейрон находится в автоколебательном режиме (рисунок 3.3 (а)), концентрация нейропередатчика G (3.4) периодически увеличивается (рисунок 3.3 (б)). Внутриклеточная концентрация IP3 увеличивается в ответ, и вызывает генерацию кальциевых колебаний в астроците (рисунок 3.3 (в)).

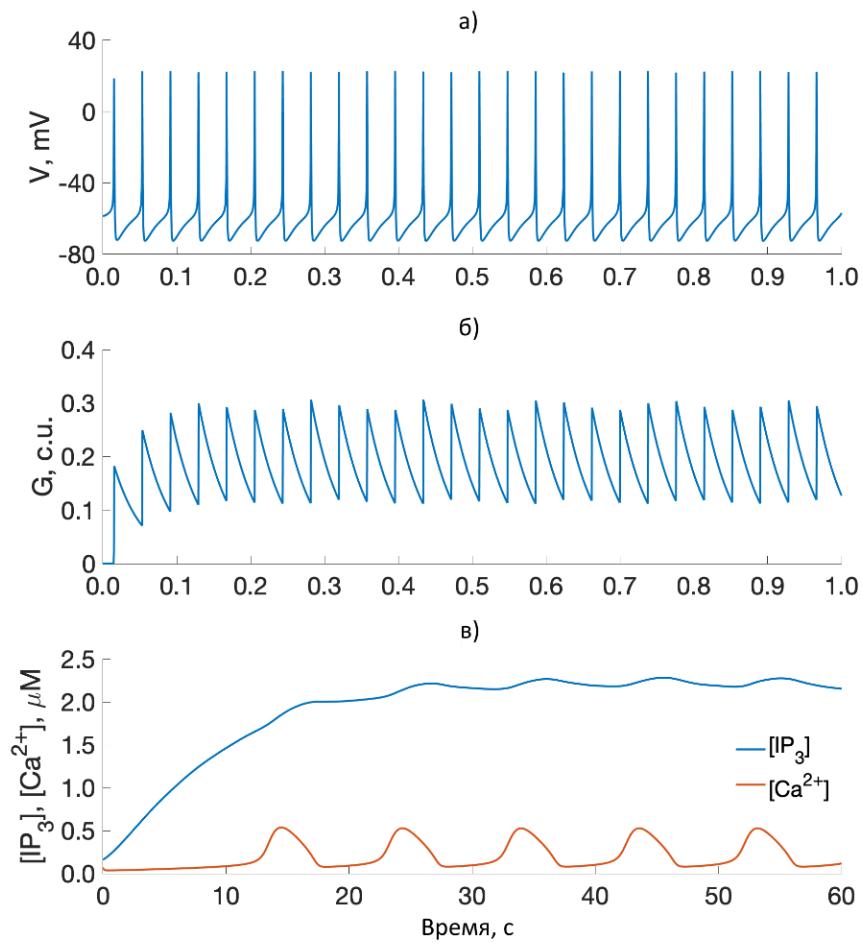


Рис. 3.3. Динамика активации астроцитов, индуцированная нейрональной активностью в уравнениях (1-6). (а) Осцилляторная активность нейрона в колебательном режиме. (б) Концентрация нейропередатчика $G(t)$. (в) Астроцитарные концентрации Ca^{2+} , $Ca(t)$ и IP_3 , $IP_3(t)$

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):

$$v(t) = (ISI(t))^{-1}. \quad (3.8)$$

Также определяется относительная фаза потенциалов действия $\Delta\phi_{1,2}$, как сдвиг во времени между ответным (постсинаптическим) импульсом $t_{post}(n)$ и соответствующим предшествующим импульсом в пресинаптическом нейроне $t_{pre}(n)$:

$$\Delta\phi_{1,2} = 2\pi \cdot \frac{t_{post}(n) - t_{pre}(n)}{T}; \quad (3.9)$$

где T – период колебаний между пресинаптическими импульсами нейронов, а $n = 1, 2, \dots$, отвечают за индекс постсинаптического колебания. В работе считается, что нейроны являются синхронизированными во временном интервале t_s , если отсутствуют сдвиги по фазе на этом интервале и разница между мгновенными частотами нейронов была меньше чем 1%: $|v_2(t_i) - v_1(t_i)| < 0.2$. Все такие временные интервалы суммируются, когда нейроны синхронизированы во времени t_s , нормированному по всему времени наблюдения t_{tot} , и получается относительное время синхронизации t_s / t_{tot} . Когда относительное время синхронизации равно 1, два нейрона считаются синхронизированными все время наблюдения.

3.3 Синхронизация в системе

В данной главе было выявлено, что астроцитарная модуляция синаптической связи нейронов улучшает синхронизацию 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. Пример вызванной астроцитами синхронизации показан на рисунке 3.4. Первоначально колебания нейронов вызывают колебания кальция в астроците. При достижении порога внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в 0.3 мкмоль (как описано в уравнении (3.7)), 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 из-за расстройки частоты между связанными осцилляторами (рисунок 3.4 (б)).

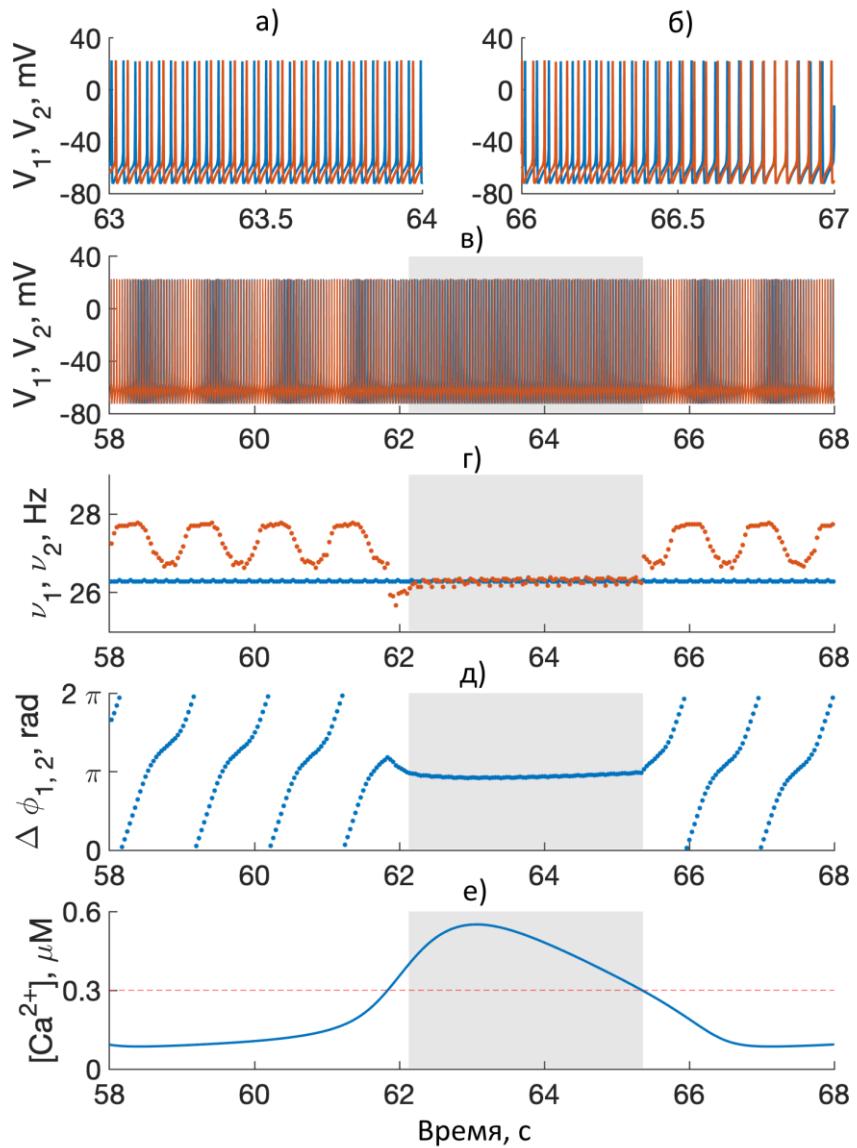


Рис. 3.4. Динамика двух тормозных синаптически связанных колеблющихся нейронов с астроцитарным воздействием. Серые области показывают временные интервалы синхронизации (t_s). а) Режим фазовой синхронизации. б) Асинхронный режим (биения). в) Импульсы двух связанных нейронов. г) Мгновенные частоты нейронов. Для (а-г) синий цвет соответствует пресинаптическому нейрону, красный цвет – постсинаптическому. д) Относительные фазы. е) Один период динамики увеличения внутриклеточной концентрации кальция в астроците. Красная пунктирная линия показывает порог активации для астроцитарного влияния на синаптическую силу связи. Параметры: $g_{syn} = 0.06$, $g_{astro} = 3.0$, $I_{app\ 1} = 1.20$, $I_{app\ 2} = 1.30$

Для детального исследования этого явления, рассчитана зависимость относительного времени синхронизации от частоты расстройки осцилляторов

и синаптической силы связи для двух случаев: без астроцитарного воздействия (рисунок 3.5) и вместе с ним (рисунок 3.6, рисунок 3.7).

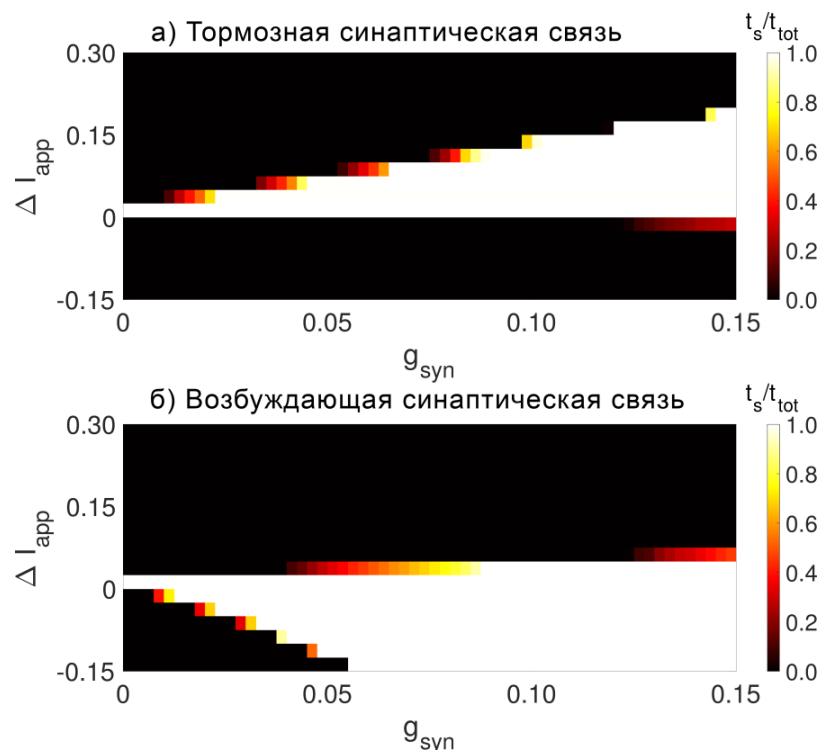


Рис. 3.5. Относительное время синхронизации при отсутствии астроцитарной модуляции синаптической связи ($g_{astro} = 0.0$). Для (а) тормозного и (б) возбуждающего типа связи.
 $\Delta I_{app} = I_{app\ 2} - I_{app\ 1}$, $I_{app\ 1} = 1.20$

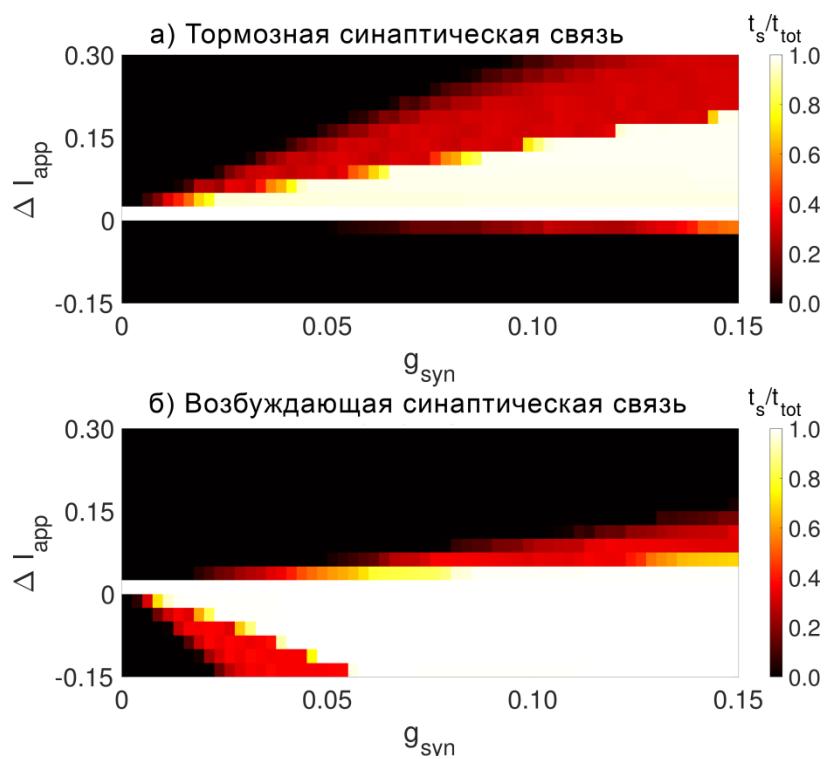


Рис. 3.6. Относительное время синхронизации при наличии астроцитами модуляции синаптической связи: ($g_{astro} = 3.0$). Для (а) тормозного и (б) возбуждающего типа связи.
 $\Delta I_{app} = I_{app\ 2} - I_{app\ 1}$, $I_{app\ 1} = 1.20$

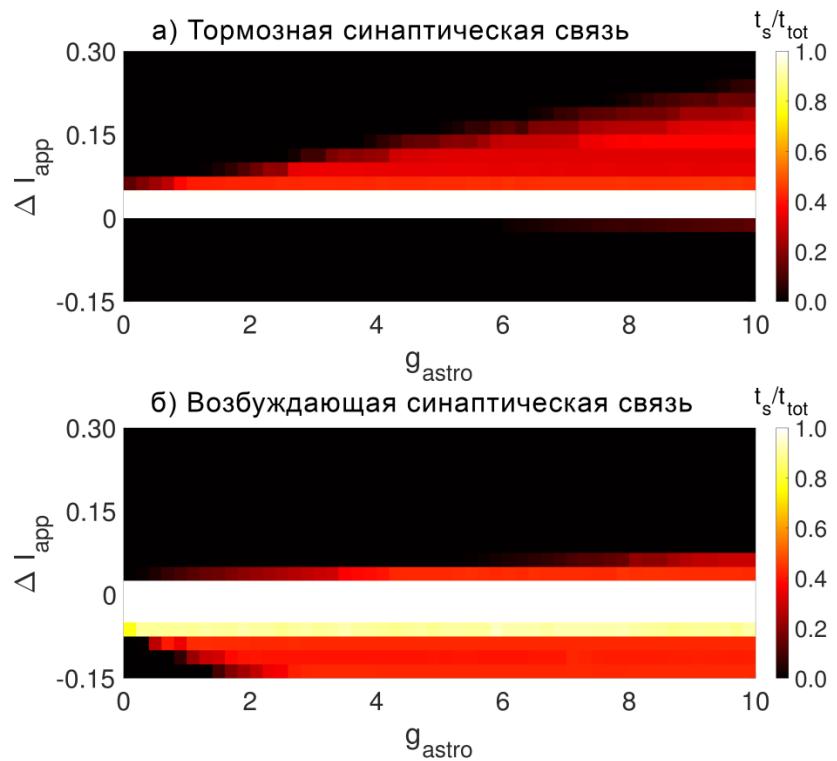


Рис. 3.7. Зависимость относительного времени синхронизации от силы астроцитарной силы связи, действующей на синаптическую входящую связь нейрона. Для (а) тормозного и (б) возбуждающего типов связи. Параметр $g_{syn} = 0.03$, $I_{app\ 1} = 1.20$

Из рисунка 3.5 видно, что, с увеличением частотной расстройки между нейронами, требуется большая сила связи, на то, чтобы установить синхронизацию и при тормозной, и при возбуждающей силе связи. Также отметим, что область синхронизации не является симметричной. Управляющий нейрон с более высокой частотой колебаний, через возбуждающую одностороннюю импульсную связь, увеличивает частоту срабатывания управляемого нейрона, и, соответственно наоборот для тормозной связи.

На рисунке 3.6 показано, что вызванная астроцитами модуляция синаптической связи расширяет полосу синхронизации. Это происходит из-за того, что, во время повышения уровня кальция, астроцит увеличивает нейронную синаптическую силу связи на продолжительности импульсов кальция, благодаря чему становится возможным добиться временной синхронизации двух нейронов с большей частотной расстройкой. Эти интервалы синхронизации могут быть расширены до половины времени

наблюдения. Интервал синхронизации увеличивается с астроцитарной связью (рисунок 3.7).

Выводы по третьей главе

В работе рассмотрен нейрон-астроцитарный ансамбль, состоящий из двух пар нейронов и астроцитов с двумя видами связи между нейронами.

В результате исследования получены следующие результаты:

- Астроцитарная модуляция синаптической связи нейронов улучшает синхронизацию между осциллирующими нейронами;
- Влияние астроцитов на динамику пары связанных нейронов заключается в стимуляции синхронизации колебательной активности нейронов за счет управляемого астроцитами увеличения нейронной синаптической силы связи;
- С увеличением частотной расстройки между нейронами, требуется большая сила связи, на то, чтобы установить синхронизацию и при возбуждающей, и при тормозной синаптической нейронной связи;
- Вызванная астроцитами модуляция синаптической связи расширяет полосу синхронизации. Интервал синхронизации расширяется примерно до половины времени наблюдения.

По результатам третьей главы на защиту выносится следующее **положение:**

- В минимальной модели нейрон-астроцитарной сети астроцитарная регуляция передачи сигнала приводит к возникновению режима перемежающейся синхронизации активности нейронов на временах Ca^{2+} импульсов в астроцитах.

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

4.1 Введение

Астроциты воспринимают и регулируют активность нейронов, реагируя внутриклеточным повышением Ca^{2+} [74]. В связи с тем, что динамика астроцитарного кальция имеет значительно более медленные временные масштабы колебаний, чем быстрая синаптическая передача нейронов, в течение последнего десятилетия предполагалось, что астроциты не играют важной роли в модуляции активности нейронной сети, и в процессах обработки информации мозгом. Тем не менее, недавние исследования показали, что астроциты могут регулировать возбудимость нейронов, синаптическую передачу и пластичность [66, 75] путем высвобождения химических передатчиков (называемых «глиопередатчиками»), индуцируемых внутриклеточными сигналами Ca^{2+} . Эти результаты выявили роль астроцитов в координации быстрой динамики нейронных сетей, которые важны для нормального (непатологического) когнитивного поведения [76, 77, 78]. В нескольких численных исследованиях обсуждается роль астроцитов в пространственно-временной синхронизации сигналов нейронной сети [21, 23, 38, 61], возникновение синхронизированных колебаний [79, 80], обработка информации [67, 68, 81, 82, 83] и формирование памяти [84, 85, 86, 87, 88]. В работе [80] было показано, что астроцитарная регуляция возбуждающего синаптического воздействия влияет на синхронизацию в сети тормозных нейронов, одновременно вызывая кластеризацию в сети.

Тем не менее, все еще остается открытым вопрос о том, как взаимодействие медленной модулирующей астроцитарной передачи сигналов с быстрой синаптической передачей может быть вовлечено в формирование синхронизированных колебаний в сети тормозных нейронов. Чтобы ответить на этот вопрос, исследована роль вызванной астроцитами регуляции

синаптической передачи в генерации гамма-колебаний сети тормозных нейронов. В частности, была исследована математическая модель сети тормозных нейронов, которая моделирует область гиппокампа и отображает физиологически правдоподобную колебательную активность [89, 90, 91]. В данной главе было исследовано влияние астроцитарной регуляции синаптической передачи, предложена новая модель нейронно-астроцитарной сети.

4.2 Модель и методы

В данной главе изучается модель астроцитарно-нейронной сети, состоящей из 200 нейронов, расположенных в виртуальном топологическом кольце связей [92], имитирующих организацию сети тормозных нейронов в области гиппокампа CA1. Каждый тормозный нейрон случайным образом соединен со своими 100 ближайшими соседями тормозными химическими синапсами с вероятностью 0.5. Такие связи отражают анатомическую особенность функциональных связей между тормозными нейронами в области CA1 [93]. Тормозные нейроны получают возбуждающие сигналы от возбуждающих нейронов, стохастическое срабатывание которых инициируется входящими случайными импульсами с распределением Пуассона с заданной частотой. Астроциты организованы также в кольцевую сеть, повторяющую топологию сети тормозных нейронов. Было показано, что количество астроцитов и нейронов примерно одинаково в мозге млекопитающих, а астроциты занимают отдельные, неперекрывающиеся области [94]. Каждый астроцит в предлагаемой модели соединен с соседними астроцитами через щелевые контакты. Астроциты генерируют повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в ответ на синаптически высвобождаемый нейропередатчик (глутамат) из возбуждающих нейронов. Такая активность Ca^{2+} приводит к регулированию силы синаптических связей близких и дальних синапсов в различных временных масштабах колебаний

посредством высвобождения глиопередатчика [66]. Каждый астроцит может влиять только на одну или небольшую долю тормозных нейронов из всей сети [82]. Архитектура моделируемой нейронно-астроцитарной сети показана на рисунке 4.1. В данной работе изучено два типа астроцитарной модуляции передачи сигналов в сети тормозных нейронов. В исследовании рассмотрена индуцированная астроцитами модуляция (i) тормозной силы связи в сети тормозных нейронов (рисунок 4.1(b)) и (ii) возбуждающей силы связи от сети возбуждающих нейронов к сети тормозных нейронов (рисунок 4.1(c)).

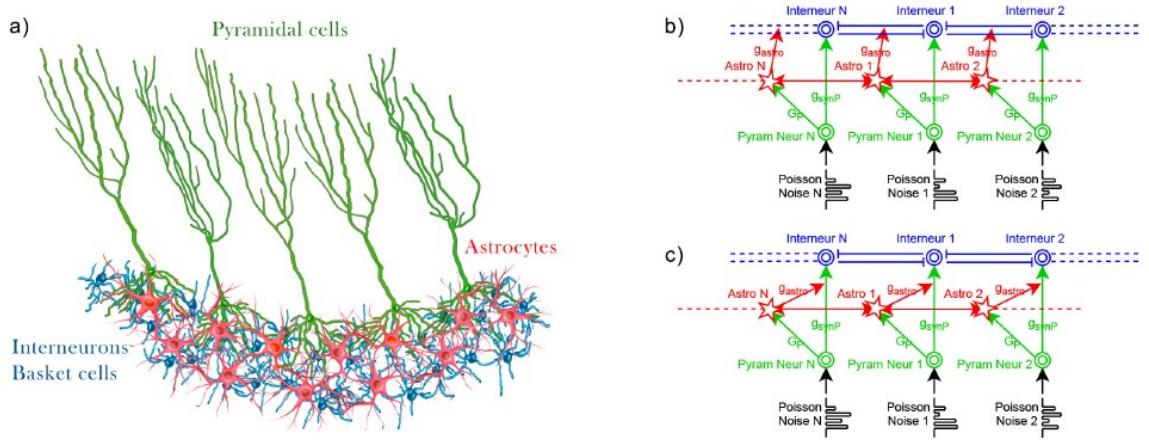


Рис. 4.1. (а) Схема, иллюстрирующая организацию сети смоделированных тормозных нейронов (синие), возбуждающих нейронов (зеленые) и астроцитов (красные) в области гиппокампа CA1. (б, с) Архитектура моделей сетей нейронов-астроцитов. Два типа астроцитарного влияния на передачу сигналов в нейронной сети: индуцируемая астроцитами модуляция (б) тормозной силы связи в сети тормозных нейронов и (с) возбуждающей силы связи от возбуждающих нейронов к тормозным нейронам

4.2.1 Нейронная сеть

В главе используется модификация Мэннена модели нейронов Ходжкина-Хаксли для мозга млекопитающих [63, 64, 65], как наиболее биологически правдоподобная модель, как и ранее в предыдущей главе. Динамика нейронов мембранныго потенциала смоделирована уравнениями

$$\begin{cases} \frac{dV_i}{dt} = \frac{1}{C} (I_{channeli} + I_{appi} + I_{Pi} + I_{syni}) \\ \frac{dx_i}{dt} = \alpha_x(1 - x_i) - \beta_x x_i, \quad x = m, n, h \\ I_{channeli} = g_{Na} m_i^3 h_i (E_{Na} - V_i) + g_K n_i (E_K - V_i) + g_{Leak} (E_{Leak} - V_i) \end{cases}, \quad (4.1)$$

где i ($i = 1, \dots, 200$) соответствует индексу нейрона, мембранный потенциал V указан в мВ, а время t в мс. Подробное описание уравнений для воротных переменных x и ионных токов, $I_{channel}$, используемых для моделирования, аналогичные главе 3. Константные значения приведены в таблице 1.

Постоянный ток смещения I_{app} определяет динамический режим нейрона: колебательный, бистабильный или возбудимый [72]. Для моделирования выбран режим покоя нейронов с состоянием равновесия устойчивый фокус со значением тока смещения $I_{app} = 0.7$ мкА/см² [38]. (Таблица 3.2 и 3.3).

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

Полный синаптический ток I_{syn} , полученный тормозным нейроном i от N пресинаптических тормозных нейронов, определяется как [51]:

$$I_{syn\ i} = \sum_j^N \frac{\tilde{g}_{syn}(V_i - E_{syn\ j})}{1 + e^{\frac{-V_i}{k_{syn}}}}, \quad (4.2)$$

$$\tilde{g}_{syn} = \begin{cases} g_{syn}(1 + g_{astro}[Ca^{2+}]_i), & \text{если } [Ca^{2+}]_i \geq 0.3 \text{ мкмоль} \\ g_{syn}, & \text{во всех остальных случаях} \end{cases} \quad (4.3)$$

где j обозначает индекс пресинаптического тормозного нейрона, реверсивный потенциал равен $E_{syn} = -90$ мВ для тормозной передачи сигнала и $E_{syn} = 0$ мВ для возбуждающей передачи сигнала. Параметр \tilde{g}_{syn} соответствует силе связи,

которая включает в себя учет модуляции астроцитов за счет высвобождения глиопередатчиков в трехчастных синапсах. Для описания астроцитарного влияния на передачу сигнала используется упрощенный подход, хорошо проверенный в предыдущих исследованиях [38, 67, 68]. Предполагается, что при достижении внутриклеточной концентрации кальция $[Ca^{2+}]$ в его пороговом значении 0.3 мкмоль, астроциты высвобождают глиопередатчики в синаптическую щель, взаимодействие которых с пре- и постсинаптическими терминалами приводит к изменению силы связей. Параметр g_{syn} – это сила тормозной связи между тормозными нейронами без учета астроцитов, а g_{astro} – величина астроцитарной модуляции тормозной силы связи между тормозными нейронами (либо величина астроцитарной модуляции силы связи от возбуждающих до тормозных нейронов).

4.2.2 Астроцитарная сеть

Каждый астроцит отслеживает активность своего возбуждающего нейрона и может генерировать повышение внутриклеточной концентрации IP_3 с последующим возникновением импульса кальция в ответ на изменения концентрации нейропередатчика (глутамата) в синаптической щели. Когда возбуждающий нейрон i генерирует потенциал действия, он вызывает высвобождение глутамата из синапса. Концентрация глутамата описывается следующим уравнением [49]:

$$\frac{dG_i}{dt} = -\alpha_G G_i + \beta_G \frac{1}{1+e^{\frac{-V_i}{0.5}}}, \quad (4.4)$$

где α_G и β_G обозначают скорость релаксации и скорость выработки глутамата. Глутамат связывается с рецепторами глутамата на астроцитарной мемbrane, которая расположена близко к синапсу, и активирует передачу сигналов IP_3 в

астроците. Динамика внутриклеточной концентрации IP_3 в астроцитах описывается следующим образом [64]:

$$\frac{dIP_3}{dt} = \frac{IP_3^* - IP_3}{\tau_{IP_3}} + J_{PLC} + J_{IP_3\,diff} + J_{Glu}, \quad (4.5)$$

где параметр IP_3^* представляет собой стационарную внутриклеточную концентрацию IP_3 , токи J_{PLC} , $J_{IP_3\,diff}$ обозначают выработку концентрации IP_3 за счет активации фосфолифазы (PLC) кальцием, высвобождаемым из эндоплазматического ретикулума, и диффузию IP_3 между соседними клетками через щелевые контакты, соответственно. Ток J_{Glu} описывает индуцированную глутаматом концентрацию IP_3 в ответ на активность возбуждающих нейронов и моделируется уравнением:

$$J_{Glu} = \frac{\alpha_{Glu}}{1 + e^{-\frac{-(G_i - 0.25)}{0.01}}}, \quad (4.6)$$

Внеклеточная концентрация глутамата, высвобождаемого из возбуждающих нейронов, суммируется на более длительном временном масштабе, обусловленной динамикой IP_3 через ток J_{Glu} . Увеличение концентрации цитозольного IP_3 индуцирует открытие Ca^{2+} -зависимых рецепторов в эндоплазматическом ретикулуме (ER), что приводит к притоку Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума в цитозольный объем. Этот процесс, известный как кальций-индуцированное высвобождение кальция (CICR), может быть описан широко используемой биофизической моделью динамики астроцитов [62]:

$$\begin{cases} \frac{d[\text{Ca}^{2+}]_i}{dt} = J_{ER\,i} - J_{pump\,i} + J_{leak\,i} + J_{in\,i} - J_{out\,i} + J_{Ca\,diff\,i}, \\ \frac{dz_i}{dt} = a_2(d_2 \frac{IP_3_i + d_1}{IP_3_i + d_3} (1 - z_i) - [\text{Ca}^{2+}]_i z_i) \end{cases}, \quad (4.7)$$

где t – время в секундах. J_{ER} ; J_{pump} ; J_{leak} обозначают потоки токов из эндоплазматического ретикулума в цитозоль путем совместного соединения Ca^{2+} и IP_3 через аденин-три-фосфат (АТР) зависимый насос из цитозоля в эндоплазматический ретикулум и вытекающий поток из эндоплазматического

ретикулума в цитозоль, соответственно. Обмен кальция с внеклеточным пространством описывается токами J_{in} и J_{out} . Величина тока J_{Cadiff} представляет собой диффузионный поток Ca^{2+} между астроцитами через щелевые контакты [73].

Подробное описание уравнений для токов кальция можно найти в уравнениях главы 3. Биофизическое значение всех параметров в моделях (4.1 - 4.6) и их экспериментально определенные значения можно найти в таблицах 4 и 5.

Для численного интегрирования использовался тот же метод и параметры, как и в предыдущей главе.

4.2.3 Степень синхронизации активности нейронной сети

Частота и степень синхронизации активности сети тормозных нейронов определялись во временных окнах длиной 500 мс. Средняя частота генерации импульса каждого тормозного нейрона, Ω , была определена как обратная среднему интервалу между импульсами тормозных нейронов. Мембранные потенциалы тормозных нейронов были представлены в двоичном виде (0 – когда потенциал действия не возникал, и 1 – если потенциалы действия генерировались в заданный интервал времени). Степень синхронизации сети рассчитывалась как среднее значение корреляции во всех парах тормозных нейронов во временном окне $\tau = 0.1 / \Omega$. $k(\tau)$ определялась согласно следующей формуле [90; 91]:

$$k_{ij}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^L X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^L X(l)\sum_{l=1}^L Y(l)}}, \quad (4.8)$$

i и j обозначают индексы двух тормозных нейронов, $X(l)$ и $Y(l)$ – двоичные состояния потенциала действия, 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 .

4.3 Результаты

В главе исследовано установление синхронизации в сети тормозных нейронов за счет астроцитарного влияния на (i) тормозную передачу сигнала в сети тормозных нейронов (рисунок 4.1 (а)) и (ii) возбуждающую передачу сигнала от возбуждающих нейронов к тормозным нейронам (рисунок 4.1 (б)).

Динамика сети тормозных нейронов, используемой в этом исследовании, была изучена в предыдущих исследованиях [89, 90, 91, 95]. Основным предметом исследования данной главы является изучение синхронизации ансамбля тормозных нейронов в зависимости от воздействия, вызванного астроцитами: параметров знака и величины астроцитарной модуляции. Сеть тормозных нейронов без астроцитов [89, 90, 91] демонстрирует синхронизованные колебания с $k = 0.5$ на частоте 21 Гц (рисунок 4.2 (а, б)), что соответствует нижней границе диапазона гамма-частот, наблюдаемого экспериментально в сетях тормозных нейронов гиппокампа [89]. Генерация импульсов тормозных нейронов индуцировалась шумоподобными возбуждающими входами от возбуждающих нейронов, которые находились под воздействием процесса Пуассона с заданной частотой, F_{in} . Возникновение синхронизации тормозных нейронов и степень синхронизации сети, оцениваемая по параметру k , зависят от частоты возбуждающих входов Пуассоновского воздействия (F_{in}) и величины тормозной силы связи между тормозными нейронами g_{syn} . Была проанализирована зависимость степени синхронизации сети в передаче сигналов в сети тормозных нейронов от параметров g_{syn} и F_{in} (рисунок 4.2(с)). В выбранном диапазоне значений параметров, синхронизация сети наблюдается, когда частота F_{in} больше критического значения $F_{in\ min}$, которое требуется для передачи сигнала от возбуждающих нейронов к тормозным нейронам. Значение $F_{in\ min}$ нелинейно

уменьшается с увеличением тормозной силы связи до $g_{syn} \approx 0.01$. Степень синхронизации сети тормозных нейронов увеличивается с увеличением тормозной силы связи.

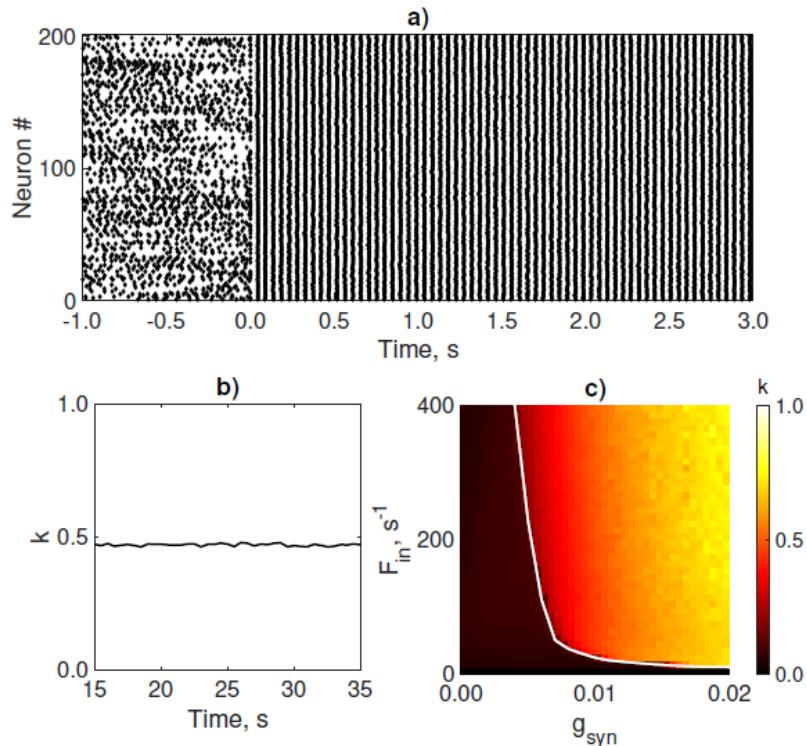


Рис. 4.2. Гамма-колебания в модели сети тормозных нейронов без влияния астроцитов. (а) Растровые графики активности сети тормозных нейронов с заданными параметрами. Тормозные силы связи нейронов были активированы в момент времени 0 секунд ($g_{syn} = 0.01$). (б) Степень синхронизации сети (k) определяется во временных окнах 500 мс для колебаний сети, показанных на (а). (в) Средняя степень синхронизации сети (k) строится в зависимости от частоты возбуждающих входов Пуассоновского воздействия на возбуждающие нейроны (F_{in}) и величины тормозной силы связи между тормозными нейронами (g_{syn}). Белая линия соответствует границе области синхронизации с $k = 0.4$. Каждый пиксель представляет усредненное значение за 10 симуляций

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

Импульсная активность возбуждающих нейронов приводит к увеличению синаптического выброса глутамата. Глутамат связывается с

рецепторами на мембранах астроцитов и вызывает увеличение внутриклеточной концентрации IP_3 , в конечном итоге вызывая появление колебаний кальция Ca^{2+} в астроцитах, которые первоначально находились в состоянии покоя (рисунок 4.3 (а, f)). Кальциевые сигналы могут распространяться через астроцитарную сеть, образованную соединением щелевых контактов [97]. Когда внутриклеточная концентрация Ca^{2+} превышает определенный порог ($[\text{Ca}^{2+}] > 0.3 \text{ мкмоль}$), глиопередатчики высвобождаются из астроцитов и активируется модуляция силы связи между тормозными нейронами. Таким образом, медленная динамика внутриклеточной концентрации кальция в астроцитах вызывает медленный модулирующий эффект на силу связи между тормозными нейронами, вызывающий появление колебаний на новом временном масштабе в системе.

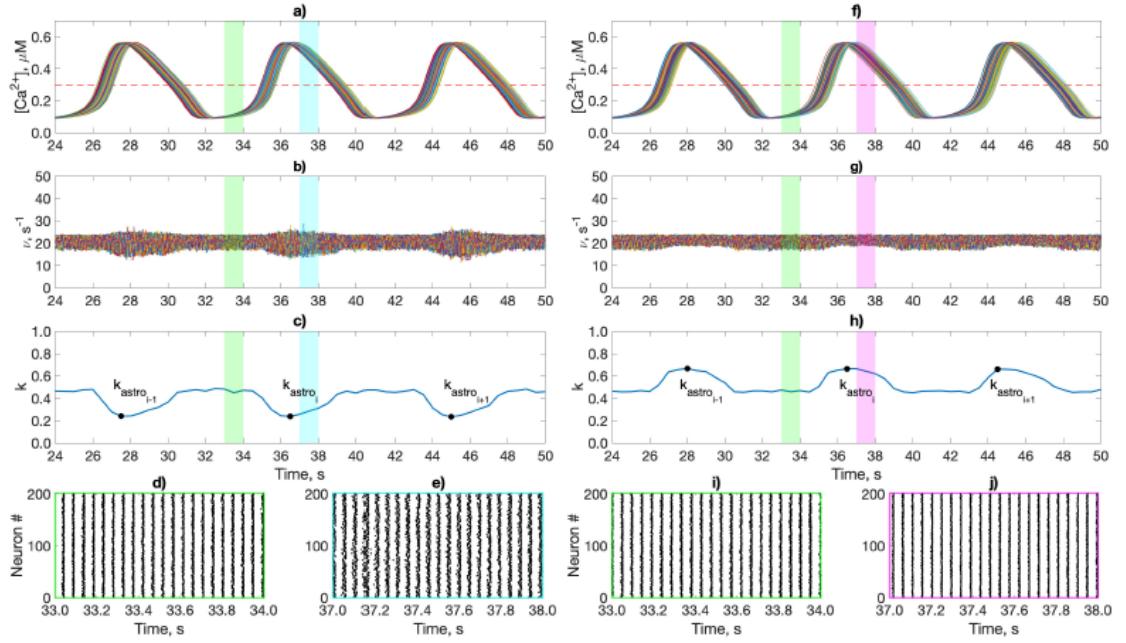


Рис 4.3. Динамика внутриклеточного кальция в астроцитах, индуцируемая активностью возбуждающих нейронов, и её влияние на гамма-колебания в сети тормозных нейронов, вызванной астроцитами посредством регуляции тормозных сил связей. (а, ф) Внутриклеточная концентрация $[Ca^{2+}]$ в астроцитарной сети. (б, г) Мгновенные частоты тормозных нейронов. (с, х) Динамика степени синхронизации (k) в сети тормозных нейронов. (д, е, и, ж) Растревые графики активности сети тормозных нейронов. Зеленым цветом показана сетевая активность без влияния астроцитов; синим – вызванное астроцитами **ослабление** тормозных сил связей ($g_{astro} = -0.8$); фиолетовым – вызванное астроцитами **усиление** тормозных сил связей ($g_{astro} = 1.2$). В примере используется значения минимумов/максимумов когерентности тормозных нейронов во время повышения Ca^{2+} в астроцитах, отмеченных точками k_{astro} . $F_{in} = 260 \text{ c}^{-1}$; $g_{syn} = 0.009$; $g_{syn P} = 0.7$

Далее исследовано влияние астроцитарной модуляции сил связей передачи сигнала между тормозными нейронами на степень синхронизации (k) колебаний сети. Были рассмотрены два случая: индуцированное астроцитами ослабление и усиление тормозной силы связи в сети тормозных нейронов. Динамика модуляции гамма-ритма, вызванной астроцитами, показана на рисунке 4.3. Во время вызванного астроцитами усиления тормозных сил связей, сеть тормозных нейронов демонстрировала колебания с заметно повышенной степенью синхронизации сети (рисунок 4.3 (г, х, ж)), в

то время как индуцируемое астроцитами ослабление сил связи между тормозными нейронами вызывает снижение степени синхронизации сети (рисунок 4.3 (b, c, e)).

Чтобы исследовать это явление более подробно, исследована когерентность колебаний сети в интервалах астроцитарной модуляции (когда $[Ca^{2+}] > 0.3$ мкмоль). Для этого были рассчитаны максимумы (для индуцированного астроцитами усиления тормозной силы связи) или минимумы (для индуцированного астроцитами ослабления тормозной силы связи) коэффициента степени синхронизации сети ($k_{astro i}$ на рисунке 4.3 (c, h)), которые затем были усреднены по всем импульсам кальция в моделировании. Затем исследована зависимость степени синхронизации сети во время модуляции, вызванной астроцитами, k_{astro} , от g_{syn} и F_{in} (рисунок 4.4 (a, b)) и сравнение его с степенью синхронизации активности тормозных нейронов без влияния астроцитов, k (рисунок 4.2(c)).

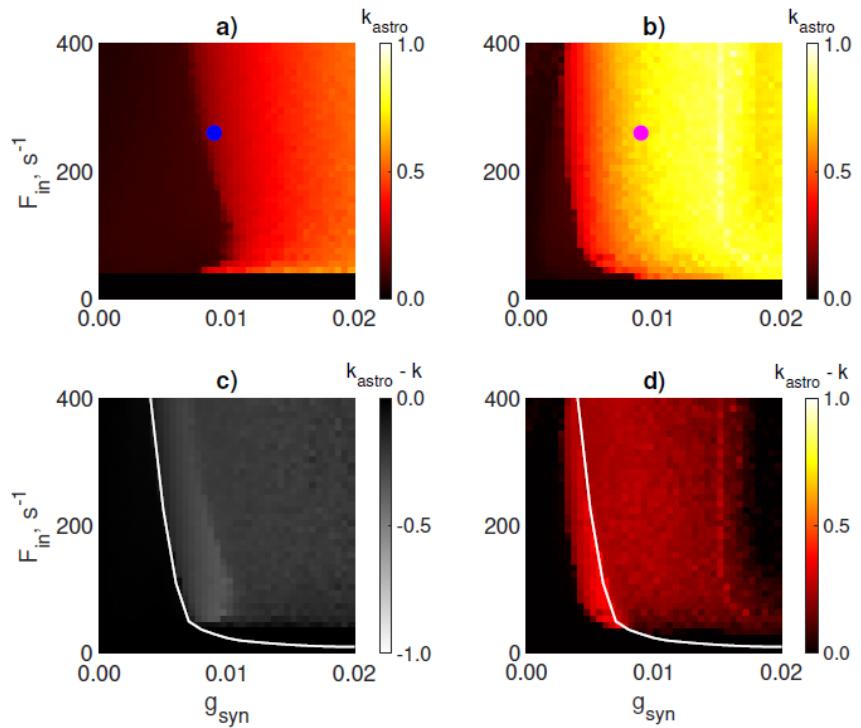


Рис. 4.4. Влияние индуцированной астроцитами модуляции силы связи на степень синхронизации сети тормозных нейронов. Средняя степень синхронизации сети (k_{astro}) во время астроцитарной регуляции силы связи тормозных нейронов построена в зависимости от частоты входного процесса Пуассона на возбуждающие нейроны (F_{in}) и силы связи между тормозными нейронами (g_{syn}) для вызванного астроцитами ослабления тормозной силы связи, $g_{astro} = -0.8$, (а) и для вызванного астроцитами усиления тормозной силы связи, $g_{astro} = 1.2$, (б) для тормозных нейронов. Синим и фиолетовым цветом обозначены значения параметров, используемые при моделировании, показанном на рисунке 4.3. (с) Разница между (а) и рисунком 4.2(с). (д) Разница между (б) и рисунком 4.2(с). Белая линия соответствует границе области степени синхронизации в сети тормозных нейронов без влияния астроцитов (рисунок 4.2с). Каждый пиксель представляет усредненное значение 10 симуляций. $g_{syn P} = 0.7$

Индуцированное астроцитами снижение тормозной силы связи приводит к снижению степени синхронизации гамма-колебаний в сети тормозных нейронов во всех рассмотренных диапазонах параметров g_{syn} , F_{in} (рисунок 4.4 (а, с)). Так что становится невозможным достичь высокого уровня ($k > 0.6$) степени синхронизации сети при рассмотренных в данном исследовании малых значениях силы связи в сети тормозных нейронов $g_{syn} < 0.02$.

С другой стороны, в сети тормозных нейронов с вызванным астроцитами усилением тормозной силы связи наблюдаемая степень синхронизации сети увеличивалась. Такое астроцитарное воздействие приводит к расширению области активности сети с высокой когерентностью и её смещению к более низким значениям g_{syn} ($0.016 \text{ мСм}/\text{см}^2 < g_{syn} < 0.02 \text{ мСм}/\text{см}^2$ в отсутствии астроцитов, по сравнению с $0.008 \text{ мСм}/\text{см}^2 < g_{syn} < 0.02 \text{ мСм}/\text{см}^2$ для случая астроцитарного усиления тормозной силы связи (рисунок 4.4 (b, d)). Важно отметить, что астроцитарное усиление тормозной силы связи расширяет область синхронизированных колебаний до диапазона более слабых сил связи, которые относятся к экспериментально подтвержденному диапазону постсинаптических проводимостей [92]. Кривая зависимости параметров (g_{syn} , F_{in}) определяет возникновение сдвигов границы синхронизации к более низким значениям g_{syn} для всего диапазона $F_{in} > F_{in \ min}$ (рисунок 4.4 (b, d)).

4.3.2 Влияние астроцитарной регуляции возбуждающей силы связи на синхронизацию нейронной сети

В экспериментальных исследованиях было показано, что возбуждающие входные импульсные токи в возбуждающих нейронах гиппокампа, индуцируют гамма-колебания в сети тормозных нейронов [97, 98]. Однако в рассмотренных ранее моделях сети тормозных нейронов требовались импульсные возбуждающие входные токи и высокие значения силы связи для возникновения синхронизации колебаний в сети тормозных нейронов [90, 92, 99]. Поиск механизмов для возникновения синхронизированных гамма-колебаний в сети тормозных нейронов, остается актуальной задачей на протяжении двух десятилетий [91]. В главе показано, как астроцитарная модуляция возбуждающего синаптического воздействия от возбуждающих нейронов к тормозным нейронам может способствовать формированию гамма-ритма.

В рассматриваемой модели амплитуды возбуждающих синаптических токов в тормозных нейронах определяются силой связи между возбуждающими и тормозными нейронами $g_{syn P}$. В соответствии с экспериментальными данными [91, 95], каждый возбуждающий нейрон активировался последовательностями шумоподобных импульсов процесса Пуассона со средней частотой $F_{in} = 260 \text{ с}^{-1}$ с амплитудами, выбранными случайным образом из равномерного распределения в заданном диапазоне $[0.0; 2.5] \text{ мкА/см}^2$. Без астроцитов для фиксированной частоты F_{in} , синхронизация возникает только в определенной области пространства параметров ($g_{syn}; g_{syn P}$) (рисунок 4.5 (b)), которая расширяется с увеличением силы тормозной связи между тормозными нейронами, g_{syn} . Нижняя граница области степени синхронизации сети $g_{syn P min}$ соответствует минимальной амплитуде возбуждающего воздействия, необходимой для генерации импульсной активности в тормозных нейронах (порог потенциала действия). Значение $g_{syn P min}$ нелинейно уменьшается с увеличением силы связи между тормозными нейронами. Колебания сети с высокой степенью синхронизации сети ($k > 0.6$) наблюдались в модели для сильной тормозной связи и близки к пороговым значениям $g_{syn P}$.

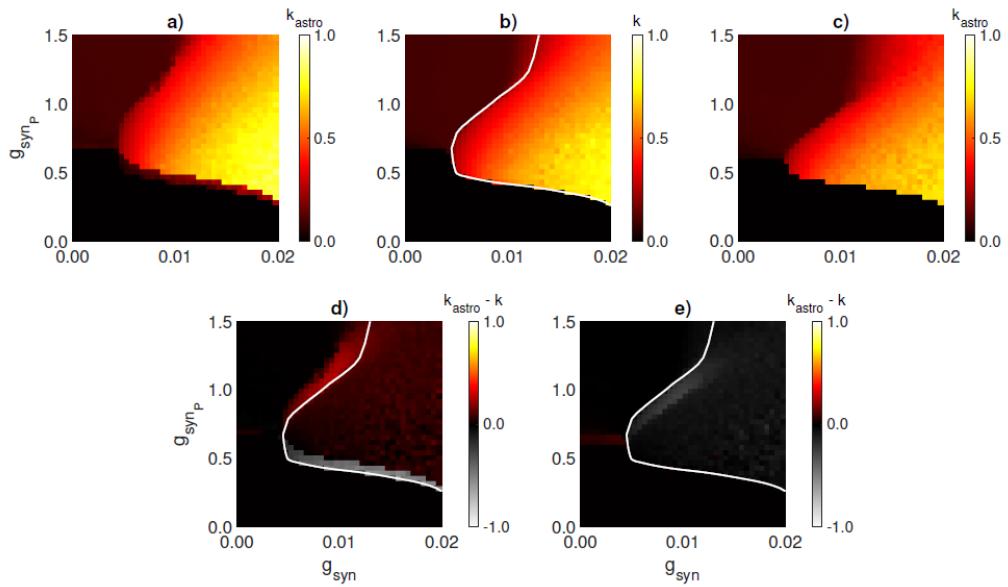


Рис. 4.5. Влияние индуцированной астроцитами модуляции возбуждающей силы связи на степень синхронизации сети тормозных нейронов. Средняя степень синхронизации сети, k , без астроцитарной регуляции (b) и во время астроцитарной регуляции синаптической передачи, k_{astro} , (a, c) строится в зависимости от величины возбуждающей силы связи между возбуждающими и тормозными нейронами (g_{synP}) и тормозной силы связи между тормозными нейронами (g_{syn}). Вызванное астроцитами ослабление, $g_{astro} = -0.3$, (a) и усиление, $g_{astro} = 0.3$, (в) возбуждающей силы связи. (d) Разница между (a) и (b). (e) Разница между (c) и (b). Белая линия соответствует границе области степени синхронизации в сети тормозных нейронов без астроцитов ($k = 0.4$). Каждый пиксель представляет усредненное значение за 10 симуляций

В сравнении с ранее рассмотренным случаем, с астроцитарной модуляцией силы связи между тормозными нейронами, проанализирован вклад индуцированного глиопередатчиком усиления и ослабления возбуждающей силы связи в модуляцию степени синхронизации сети тормозных нейронов. Ослабление астроцитами возбуждающей силы связи ($g_{astro} < 0$) вызывает значительное повышение степени синхронизации сети (рисунок 6 (a, b, c, e)). Во время астроцитарного ослабления возбуждающей силы связи, область высокой степени синхронизации сети значительно расширилась, в то время как вся область существования степени синхронизации сети была слегка смешена в сторону более высоких значений g_{synP} (рисунок 4.5 (a, d)). И наоборот, усиление астроцитами возбуждающей

силы связи ($g_{astro} > 0$), вызывает колебания сети с низкой степенью синхронизации сети (рисунок 4.6 (f, g, h, j)). Воздействие астроцитов на тормозные нейроны приводит к увеличению амплитуды возбуждающих синаптических токов, а также к высокому значению степени синхронизации сети и увеличению собственных частот генерации нейронов. Поэтому для поддержания синхронизации сети требуется более сильная сила связи между тормозными нейронами (рис. 4.5 (c, e)).

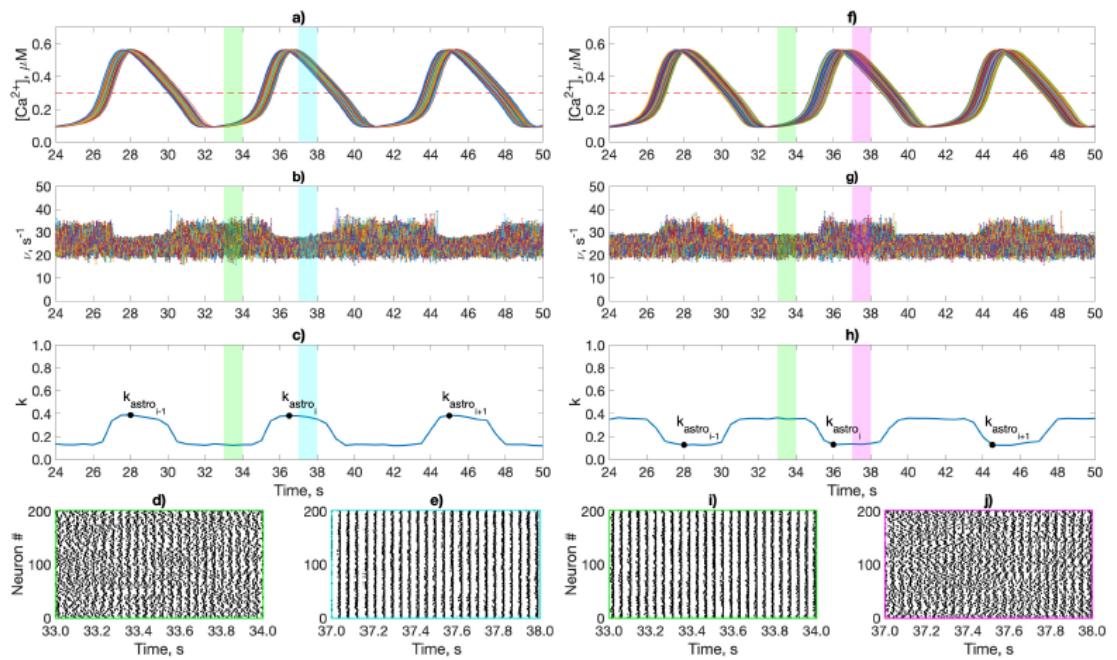


Рис. 4.6. Динамика астроцитарного влияния на гамма-колебания в сети тормозных нейронов посредством регуляции возбуждающих сил связи. (а, f) Внутриклеточная концентрация $[Ca^{2+}]$ в астроцитарной сети. (b, g) Мгновенные частоты тормозных нейронов. (c, h) Динамика степени синхронизации (k) в сети тормозных нейронов. (d, e, i, j) Растревые графики активности сети тормозных нейронов. Зеленым цветом показана сетевая активность без влияния астроцитов; синим – вызванное астроцитами ослабление возбуждающей силы связи ($g_{astro} = -0.4$; $g_{syn P} = 1.2$); фиолетовым – вызванное астроцитами усиление возбуждающей силы связи ($g_{astro} = 0.4$; $g_{syn P} = 0.8$). В примере используется значения минимумов/максимумов степени синхронизации сети тормозных нейронов во время повышения Ca^{2+} в астроцитах, отмеченные точками k_{astro} . $F_{in} = 260 \text{ c}^{-1}$; $g_{syn} = 0.01$

Далее в работе проанализирована зависимость степени синхронизации сети от величины астроцитарной модуляции силы связи g_{astro} и величины силы

связи между возбуждающими и тормозными нейронами g_{synP} . Сравнивались два значения силы связи в сети тормозных нейронов: $g_{syn} = 0.01$ соответствовало средней степени синхронизации сети при $k \leq 0.5$, а $g_{syn} = 0.017$ соответствовало высокой степени синхронизации сети при $k \geq 0.5$ (рисунок 4.7 (а, с)). Также рассмотрено, как диапазон Δg_{synP} , соответствующий различным уровням степени синхронизации сети, зависит от величины астроцитарной модуляции силы связи между возбуждающими и тормозными нейронами, g_{astro} (рисунок 4.7 (б, д)).

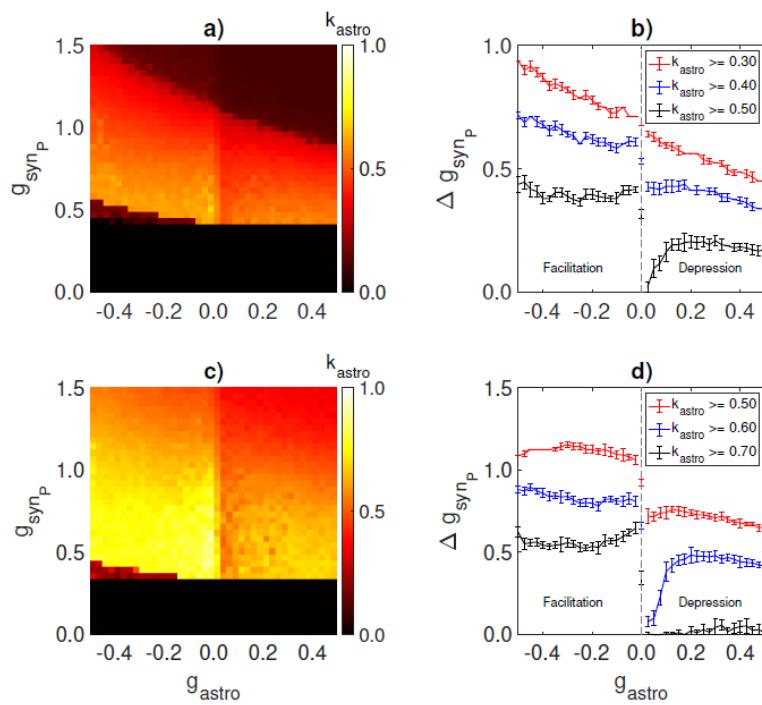


Рис. 4.7. (а, с) Средняя степень синхронизации сети тормозных нейронов во время астроцитарной регуляции силы связи, k_{astro} , отображается в зависимости от силы связи между возбуждающими и тормозными нейронами (g_{synP}) и величины астроцитарной модуляции силы связи (g_{astro}). (б, д) Зависимость диапазона значений Δg_{synP} , соответствующего различным уровням степени синхронизации сети, от величины астроцитарной модуляции силы связи, g_{astro} . Каждая точка представляет среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение за 10 симуляций. (а, б) $g_{syn} = 0.01$, (с, д) $g_{syn} = 0.017$

Усиление влияния астроцитов, которое приводит к уменьшению силы связи, приводит к значительному расширению диапазона Δg_{synP} ,

соответствующего области средней степени синхронизации сети, и к незначительному изменению области высокой степени синхронизации сети. В этом случае нижняя граница $g_{syn P min}$ области степени синхронизации сети немного смещается в сторону более высоких значений силы связи. Вызванное астроцитами ослабление возбуждающего воздействия приводит к резкому уменьшению диапазона $g_{syn P}$ для областей средней и, особенно, высокой степени синхронизации сети. Дальнейшее усиление этого астроцитарного влияния приводит к сужению областей степени синхронизации сети. При этом критическое значение $g_{syn P min}$ остается постоянным (рисунок 4.7).

Таким образом, взаимодействие возбуждающих нейронов и астроцитов может заметно повысить степень синхронизации колебаний в сети тормозных нейронов за счет вызванного глиопередатчиком уменьшения влияния возбуждающих токов с возбуждающих нейронов на тормозные нейроны. Астроцитарное ослабление возбуждающего входа токов с возбуждающих нейронов на тормозные может существенно расширить область параметров возникновения синхронизации гамма-осцилляций в сети тормозных нейронов, вызванных физиологически релевантными низким и неоднородным возбуждающим входным воздействием. В свою очередь, индуцированное астроцитами усиление возбуждающей силы связи приводит к снижению степени синхронизации колебаний и может способствовать нарушению формирования синхронизации.

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

Механизмы, способствующие управлению частотой гамма-колебаний в сети тормозных нейронов, плохо изучены. Считается, что динамика тормозной синаптической проводимости является ключевым фактором [89, 100, 101, 102]. Численные исследования показывают, что частота регулируется в более

широком диапазоне синаптическими свойствами, импульсным возбуждающим воздействием, балансом возбуждения и торможения, структурой сети и электрической проводимостью [91, 92, 96]. Чтобы понять, как астроцитарная модуляция синаптической передачи влияет на частоту колебаний сети, для двух рассмотренных сценариев взаимодействия нейронов и астроцитов рассмотрена зависимость частоты колебаний сети от знака и значения силы астроцитарного влияния (рисунок 4.8). Частота колебаний сети, F_{gamma} , была рассчитана только для активности нейронной сети тормозных нейронов со степенью синхронизации сети $k > 0.2$, в противном случае $F_{gamma} = 0$. Астроцитарная регуляция тормозной силы связи в сети тормозных нейронов оказывала лишь минимальное влияние на частоту сети (рисунок 8 (а)). Астроцитарное усиление возбуждающих сил связи в сети тормозных нейронов приводит к небольшому увеличению частоты колебаний сети, таким образом, что её частота становится близка к нижнему диапазону гамма-ритма. (рисунок 8 (б)). Таким образом, астроцитарная модуляция синаптической передачи в предлагаемой модели не позволяет управлять частотой сети.

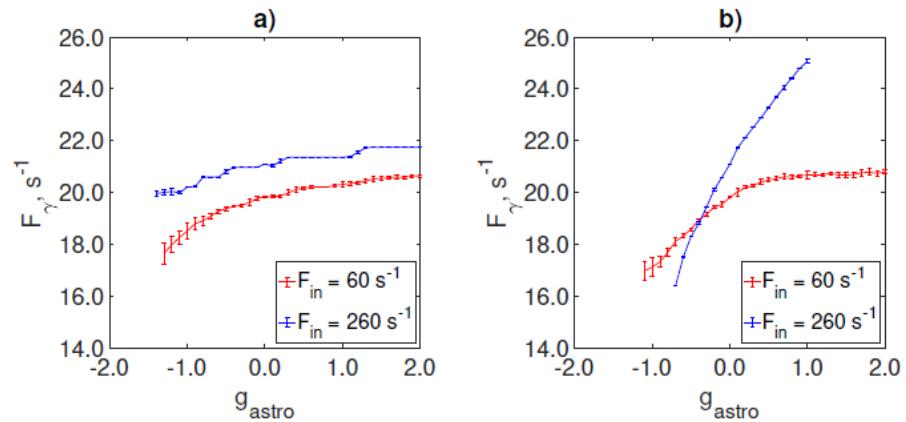


Рис. 4.8. Зависимости частоты колебаний сети тормозных нейронов от силы астроцитарной модуляции, рассчитанные для вызванной астроцитами регуляции тормозной (а) и возбуждающей (б) силы связи для двух разных значений F_{in}

Выводы по четвертой главе

В данной главе было изучено влияние астроцитов на формирование синхронизации в сети тормозных нейронов на частоте 21 Гц, соответствующей гамма-ритму. Для этого была предложена новая математическая модель нейрон-астроцитарной сети, которая топологически состоит из трех взаимодействующих ансамблей осцилляторов, которые представляют собой подсеть тормозных нейронов, подсеть астроцитов, а также ансамбль невзаимодействующих между собой возбуждающих нейронов. Каждый тормозный нейрон случайным образом соединен со своими 100 ближайшими соседями тормозными химическими синапсами с вероятностью 0.5. Тормозные нейроны получают возбуждающие сигналы от возбуждающих нейронов, стохастическое срабатывание которых инициируется входящими случайными импульсами с распределением Пуассона с заданной частотой. Астроциты организованы в кольцевую сеть, повторяющую топологию сети тормозных нейронов. Каждый астроцит в предлагаемой модели соединён с соседними астроцитами через щелевые контакты.

В исследовании обнаружено, что астроцитарная регуляция передачи сигналов между нейронами увеличивает частоту синхронизации в сети тормозных нейронов и расширяет область синхронизированных осцилляций в пределах биологически значимых значений синаптической силы связи. В частности, показано, что вызванное астроцитами усиление тормозной силы связи заметно повышает степень синхронизации колебаний в сети тормозных нейронов в широком диапазоне параметров модели и приводит к возникновению синхронизации в сети тормозных нейронов с более слабыми силами связи между ними. Астроцит-индуцированное ослабление силы связи от возбуждающих нейронов к тормозным улучшает установление

синхронизации в нейронной сети при физиологически-релевантных параметрах возбуждающих входных воздействий.

Хотя двунаправленное взаимодействие нейронов и астроцитов происходит на значительно более медленных временных масштабах (от секунд до минут), в отличие от временных масштабов возбуждения нейронов и возбуждающей или тормозной силы связи (миллисекунды), результаты данного исследования продемонстрировали, что астроциты могут сильно регулировать быструю динамику нейронных сетей, которые лежат в основе нормального (непатологического) когнитивного поведения.

- В данном исследовании было показано, что астроцитарная регуляция силы связи в сети тормозных нейронов приводит к следующему:

Астроцит-индуцированное ослабление тормозной силы связи приводит к снижению степени синхронизации гамма-колебаний в сети тормозных нейронов во всех рассмотренных диапазонах параметров тормозной силы связи и частоты возбуждающих входов Пуассоновского воздействия на возбуждающие нейроны. Астроцитарное усиление тормозной силы связи расширяет область степени синхронизации колебаний до диапазона более слабых сил связи, которые относятся к экспериментально определенному диапазону постсинаптических проводимостей.

- В свою очередь астроцитарная регуляция возбуждающих входов от возбуждающих нейронов к тормозным приводит к следующему:

Астроцит-индуцированное ослабление силы связи от возбуждающих нейронов к тормозным улучшает установление синхронизации в нейронной сети при физиологически-релевантных параметрах возбуждающих входных воздействий. В свою очередь, индуцированное астроцитами усиление возбуждающей силы связи приводит к снижению степени синхронизации колебаний и может способствовать нарушению формирования синхронизации.

- Было изучено влияние астроцитарной регуляции на частоту колебаний в сети. Показано, что:

Астроцитарная регуляция тормозной силы связи в сети тормозных нейронов оказывает лишь минимальное влияние на частоту колебаний в сети. Астроцитарное усиление возбуждающих сил связи в сети тормозных нейронов приводит к небольшому увеличению частоты колебаний сети, таким образом что её частота становится близка к низкому диапазону гамма-ритма. Таким образом, астроцитарная модуляция синаптической передачи в предлагаемой модели не позволяет управлять частотой колебаний в сети.

В более краткой формулировке выводы по результатам четвертой главы выглядят следующим образом:

- Астроцит-индуцированное ослабление тормозной силы связи снижает синхронизацию в сети тормозных нейронов. Астроцитарное усиление тормозной силы связи расширяет область синхронизации.
- Астроцит-индуцированное ослабление силы связи от возбуждающих нейронов к тормозным улучшает степень синхронизации в сети тормозных нейронов. Индуцированное астроцитами усиление возбуждающей силы связи снижает степень синхронизации.
- 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.

По результатам четвертой главы на защиту выносится следующее **положение:**

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

Заключение

В соответствии с целями работы исследованы эффекты 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 этого были рассмотрены задачи, такие как проведения исследования синхронизации в мультиплексной сети фазовых осцилляторов с различной топологией в слоях; проведения исследования 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; так же проведения исследования влияния модуляции астроцитов на синхронизацию двух нейронов в минимальном ансамбле биологически реалистичных динамических моделей (Ходжкина-Хаксли-Майнена для нейронов и Уллаха-Юнга для астроцитов); и проведения исследования астроцитарной модуляции и регуляции нейронных связей в реалистичной математической модели нейрон-астроцитарной сети гиппокампа головного мозга млекопитающих. Основные результаты, полученные в диссертационной работе, сводятся к следующим:

В первой главе в данной работе проведено исследование синхронизации в мультиплексной сети фазовых генераторов с различной топологией и различными временными масштабами колебаний. Обнаружено, что в изолированной сети высокочастотных осцилляторов степень глобальной синхронизации не зависит от размера системы и имеет поведение явно схожее с классической системой Курамото (связь «все со всеми»), кроме того, в изолированной сети периодической решётчатой структуре сети

низкочастотных осцилляторов степень фазовой синхронизации, определяемая параметром порядка Курамото, уменьшается при увеличении размеров системы. Так же обнаружено, что в пределе при увеличении размера низкочастотной подсети до больших значений параметр порядка Курамото приближается к нулю, что согласуется с поведением одномерных цепочек. В синхронизированных ансамблях фазовая синхронизация в подсети низкочастотных осцилляторов возникает за счет подсети высокочастотных осцилляторов. В главе показана роль взаимодействия между слоями в мультиплексной сети и его влияние на синхронизацию внутри каждого слоя и между слоями. Когда сила связи в слое высокочастотных осцилляторов слабая и высокочастотный слой не синхронизирован, добавление мультиплексных связей на слой низкочастотных осцилляторов позволяет получить фазовую и частотную синхронизацию в обоих слоях, и глобально во всей системе, даже если фазовая синхронизация вообще не может наблюдаться в изолированном низкочастотном слое. В случае, когда высокочастотный слой изначально синхронизирован, также наблюдается глобальная частотная и фазовая синхронизация, при условии, что связь в слое низкочастотных осцилляторов достаточно сильная. Примечательно, что наступление глобальной синхронизации происходит через процесс внутренней десинхронизации в обоих слоях после частичной синхронизации в низкочастотном слое. В работе было выявлено, что в синхронизированных ансамблях возникает частичная десинхронизация в ансамбле высокочастотных осцилляторов. В синхронизированных ансамблях происходит резкий переход к синхронизации. В минимальной модели наблюдаются аналогичные переходы. Механизмом таких переходов в минимальной модели является усиление связи между асинхронными элементами. На этой основе могут быть интерпретированы аналогичные процессы в больших двуслойных мультиплексных ансамблях. Таким образом, продемонстрировано явление потери синхронизации даже в минимальных модельных системах и качественно объяснено явление

десинхронизации в минимальной задаче на двух идентичных осцилляторах под внешним воздействием.

Во второй главе проведено исследование синхронизации в мультиплексной сети фазовых генераторов и рассмотрена зависимость степени синхронизации от доли случайно переключенных связей в высокочастотном слое. Рассматривались топологии регулярной локальной связи, топологии «small-world» («малый мир»), и полностью случайных связей. Показано, что даже небольшой части случайно переключенных связей, соответствующих сетям с топологией «small-world» («малый мир»), достаточно, чтобы нарушить мультистабильность режимов синхронизации вихревого типа, и вызвать синхронизацию фазового порядка, как в высокочастотном, так и в низкочастотном слоях. Если высокочастотный слой имеет полностью случайную топологию связей ($p = 0.0$), то наблюдается мультистабильный режим синхронизации: при синхронизации средних частот наблюдаются различные пространственные паттерны фазовых решений, параметр порядка Курамото может варьироваться от $\rho \approx 1.0$ до $\rho \approx 0.3 \div 0.5$; параметр случайного переключения связей топологии «small-world» («малый мир») в высокочастотном слое в значении $p = 0.1$ достаточен для устранения мультистабильных решений, и наступает режим синхронизации, параметр порядка Курамото ρ приближается к значению $\rho \approx 1$ в режиме синхронизации, аналогично как в случае полностью случайной топологии высокочастотного слоя (например, связь Курамото «все со всеми»); увеличение числа тормозных элементов в высокочастотном слое приводит к существенному снижению степени фазовой синхронизации как для глобальной синхронизации в системе, так и в самом высокочастотном слое; увеличение числа тормозных элементов косвенно влияет на синхронизацию и в низкочастотном слое, сдвигая границу параметров возникновения режима синхронизации. Продолжительность переходной динамики в системе, измеряемая временем релаксации, уменьшается с увеличением доли

случайных связей в высокочастотном слое, оставаясь существенной только вблизи переходов синхронизации-десинхронизации.

В третьей главе в реальных биологических моделях, основанных на системах Ходжкина-Хаксли-Мэйнена и Уллаха-Юнга, обнаружено, что астроциты вместе с синаптически связанными нейронами образуют замкнутый контур, в котором эффективная сила связи элементов зависит от временной динамики элементов системы. Астроцит может вызывать перемежающуюся синхронизацию пары синаптически связанных колеблющихся нейронных осцилляторов Ходжкина-Хаксли-Мэйнена на временной шкале. Такой эффект может быть существенным для динамики всей сети. С одной стороны, астроцит может влиять на передачу сигнала в тысячи синапсов. Таким образом, один астроцит может вызывать синхронизацию нейронов, определяемых морфологической территорией астроцита. Считается, что пространственная синхронизация нейронных ансамблей играет решающую роль в обработке информации. Кроме того, сигналы Ca^{2+} , распространяющиеся через астроцитарную сеть через щелевые контакты, могут приводить к модуляции передачи сигнала в удаленных нейронных сетях и вызывать удаленную синхронизацию. С другой стороны, синхронная активация пары нейронов с постоянным фазовым сдвигом в течение нескольких секунд может вызывать долгосрочные изменения в эффективности синаптической передачи (длительное усиление или ослабление). Такая синаптическая пластичность объясняет многие аспекты организации и функционирования структуры нейронной сети. Таким образом, несмотря на многочисленные модели, описывающие связь нейрон-астроцит, биологические сети клеток имеют более высокий уровень сложности, и фактическое влияние астроцитов на активность нейронной сети все еще является предметом дальнейших исследований.

В четвертой главе выявлено, что астроцитарная регуляция передачи сигналов между нейронами увеличивает частоту синхронизации в сети

тормозных нейронов и расширяет область степени синхронизации осцилляций сети в пределах биологически значимых значений синаптической силы связи. В частности, показано, что вызванное астроцитами усиление тормозной силы связи заметно повышает степень синхронизации колебаний в сети тормозных нейронов в широком диапазоне параметров модели и приводит к возникновению синхронизации в сети тормозных нейронов с более слабыми силами связи между ними. Индуцируемое астроцитами ослабление силы связи между возбуждающими нейронами и тормозными нейронами улучшает установление синхронизации гамма-колебаний в сети тормозных нейронов при физиологически-релеватных параметрах возбуждающих входных воздействий.

Хотя двунаправленное взаимодействие нейронов и астроцитов происходит на значительно более медленных временных масштабах (от секунд до минут), в отличие от временных масштабов возбуждения нейронов и возбуждающей или тормозной силы связи (миллисекунды), результаты данного исследования показали, что астроциты могут сильно регулировать быструю динамику нейронных сетей, которые лежат в основе нормального (непатологического) когнитивного поведения.

В данном исследовании было показано, что астроцитарная регуляция силы связи в сети тормозных нейронов приводит к следующему:

Индуцированное астроцитами ослабление тормозной силы связи приводит к снижению степени синхронизации гамма-колебаний в сети тормозных нейронов во всех рассмотренных диапазонах параметров тормозной силы связи и частоты возбуждающих входов Пуассоновского воздействия на возбуждающие нейроны. Астроцитарное усиление тормозной силы связи расширяет область степени синхронизации колебаний до диапазона более слабых синаптических проводимостей, которые относятся к экспериментально определенному диапазону постсинаптических проводимостей.

В свою очередь астроцитарная регуляция возбуждающих входов от возбуждающих нейронов к тормозным приводит к следующему:

Астроцитарное ослабление возбуждающего входа токов с возбуждающих нейронов на тормозные может существенно расширить область параметров возникновения синхронизации гамма-осцилляций в сети тормозных нейронов, вызванных физиологически релевантными слабым и неоднородным возбуждающим входным воздействием. В свою очередь, индуцированное астроцитами усиление возбуждающей силы связи приводит к снижению степени синхронизации колебаний и может способствовать нарушению формирования синхронизации.

Было изучено влияние астроцитарной регуляции на частоту сетевых колебаний. Показано, что:

Астроцитарная регуляция тормозной силы связи в сети тормозных нейронов оказывает лишь минимальное влияние на частоту сети. Астроцитарное усиление возбуждающих сил связи в сети тормозных нейронов приводит к небольшому увеличению частоты колебаний сети, таким образом что её частота становится близка к нижнему диапазону гамма-ритма. Таким образом, астроцитарная модуляция синаптической передачи в предлагаемой модели не позволяет управлять частотой сети.

Таким образом, раскрыты закономерности синхронизации в различных моделях, как в простых моделях фазовых осцилляторов Курамото, однако в присутствии сложных топологий связей; так и в физиологически реалистичных моделях нейрон-астроцитарных небольших ансамблях, а также и в мультиплексных архитектурах, в которых более глубоко отражены физиологические свойства как отдельных клеток, так и топологии связей мультиплексных сетей реальной биологической структуры мозга гиппокампа, которые следуют из экспериментальных данных.

В заключение автор выражает признательность и благодарность
своему научному руководителю Иванченко Михаилу Васильевичу, а также
коллегам Гордлеевой Сусанне Юрьевне и Лаптевой Татьяне Владимировне за
помощь и поддержку в научной работе.

Литература

- [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.

[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. – №. 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.

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

[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. – №. 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] Dmitriev A., Shchapin D., Nekorkin V. Cloning of chimera states in a large short-term coupled multiplex network of relaxation oscillators / Dmitriev A., Shchapin D., Nekorkin V. // Frontiers in Applied Mathematics and Statistics. – 2019. – T. 5. – C. 9.

[25] 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.

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

[27] 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.

[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.

[29] Hong H. et al. Entrainment transition in populations of random frequency oscillators / Hong H., Chaté H., Park H., Tang L. H. // Physical review letters. – 2007. – T. 99. – №. 18. – C. 184101.

[30] Hong H., Choi M. Y., Kim B. J. Synchronization on small-world networks / Hong H., Choi M. Y., Kim B. J. // Physical Review E. – 2002. – T. 65. – №. 2. – C. 026139.

[31] Watts D. J., Strogatz S. H. Collective dynamics of ‘small-world’ networks / Watts D. J., Strogatz S. H. // Nature. – 1998. – T. 393. – №. 6684. – C. 440-442.

[32] Ichinomiya T. Frequency synchronization in a random oscillator network / Ichinomiya T. // Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. – 2004. – T. 70. – №. 2. – C. 026116.

[33] Popovych O. V., Tass P. A. Macroscopic entrainment of periodically forced oscillatory ensembles / Popovych O. V., Tass P. A. // Progress in biophysics and molecular biology. – 2011. – T. 105. – №. 1-2. – C. 98-108.

[34] 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. – Т. 16. – №. 10. – С. 105004.

[35] Ermentrout G. B. The behavior of rings of coupled oscillators / Ermentrout G. B. // Journal of mathematical biology. – 1985. – Т. 23. – №. 1. – С. 55-74.

[36] Wiley D. A., Strogatz S. H., Girvan M. The size of the sync basin / Wiley D. A., Strogatz S. H., Girvan M. // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. – 2006. – Т. 16. – №. 1.

[37] Tilles P. F. C., Ferreira F. F., Cerdeira H. A. Multistable behavior above synchronization in a locally coupled Kuramoto model / Tilles P. F., Ferreira F. F., Cerdeira H. A. // Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. – 2011. – Т. 83. – №. 6. – С. 066206.

[38] 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. – Т. 138. – С. 109951.

[39] Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence / Fries P. // Trends in cognitive sciences. – 2005. – Т. 9. – №. 10. – С. 474-480.

[40] Palmigiano A. et al. Flexible information routing by transient synchrony / Palmigiano A., Geisel T., Wolf F., Battaglia D. // Nature neuroscience. – 2017. – Т. 20. – №. 7. – С. 1014-1022.

[41] Schnitzler A., Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain / Schnitzler A., Gross J. // Nature reviews neuroscience. – 2005. – Т. 6. – №. 4. – С. 285-296.

[42] Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence / Fries P. // Neuron. – 2015. – Т. 88. – №. 1. – С. 220-235.

[43] Fisher R. S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / Fisher R. S., Boas W. V. E., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel Jr J. // Epilepsia. – 2005. – T. 46. – №. 4. – C. 470-472.

[44] Takeuchi T., Duszkiewicz A. J., Morris R. G. M. The synaptic plasticity and memory hypothesis: encoding, storage and persistence / Takeuchi T., Duszkiewicz A. J., Morris R. G. // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2014. – T. 369. – №. 1633. – C. 20130288.

[45] Baker G. L., Blackburn J. A., Smith H. J. T. Intermittent synchronization in a pair of coupled chaotic pendula / Baker G. L., Blackburn J. A., Smith H. J. T. // Physical review letters. – 1998. – T. 81. – №. 3. – C. 554.

[46] Rim S. et al. Reconsideration of intermittent synchronization in coupled chaotic pendula / Rim S., Kim M. W., Hwang D. U., Park Y. J., Kim C. M. // Physical Review E. – 2001. – T. 64. – №. 6. – C. 060101.

[47] Gauthier D. J., Bienfang J. C. Intermittent loss of synchronization in coupled chaotic oscillators: Toward a new criterion for high-quality synchronization / Gauthier D. J., Bienfang J. C. // Physical Review Letters. – 1996. – T. 77. – №. 9. – C. 1751.

[48] Choudhary A. et al. Small-world networks exhibit pronounced intermittent synchronization / Choudhary A., Mitra C., Kohar V., Sinha S., Kurths J. // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. – 2017. – T. 27. – №. 11.

[49] Park C., Rubchinsky L. L. Intermittent synchronization in a network of bursting neurons / Park C., Rubchinsky L. L. // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. – 2011. – T. 21. – №. 3.

[50] Yilmaz E. et al. Autapse-induced multiple coherence resonance in single neurons and neuronal networks / Yilmaz E., Ozer M., Baysal V., Perc M. // Scientific Reports. – 2016. – T. 6. – №. 1. – C. 30914.

[51] Esir P. M. et al. Conduction delays can enhance formation of up and down states in spiking neuronal networks / Esir P. M., Gordleeva S. Y., Simonov A. Y., Pisarchik A. N., Kazantsev V. B. // Physical Review E. – 2018. – T. 98. – №. 5. – C. 052401.

[52] Rubchinsky L. L., Park C., Ahn S. Dynamics of intermittent synchronization of neural activity / Rubchinsky L. L., Park C., Ahn S. // Advances in Dynamics, Patterns, Cognition: Challenges in Complexity. – 2017. – C. 263-275.

[53] Bazargani N., Attwell D. Astrocyte calcium signaling: the third wave / Bazargani N., Attwell D. // Nature neuroscience. – 2016. – T. 19. – №. 2. – C. 182-189.

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

[55] Poskanzer K. E., Yuste R. Astrocytes regulate cortical state switching in vivo / Poskanzer K. E., Yuste R. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2016. – T. 113. – №. 19. – C. E2675-E2684.

[56] Sasaki T. et al. Astrocyte calcium signalling orchestrates neuronal synchronization in organotypic hippocampal slices / Sasaki T., Ishikawa T., Abe R., Nakayama R., Asada A., Matsuki N., Ikegaya Y. // The Journal of physiology. – 2014. – T. 592. – №. 13. – C. 2771-2783.

[57] Pirttimaki T. M. et al. Astrocyte-mediated neuronal synchronization properties revealed by false gliotransmitter release / Pirttimaki T. M., Sims R. E., Saunders G., Antonio S. A., Codadu N. K., Parri H. R. // Journal of Neuroscience. – 2017. – T. 37. – №. 41. – C. 9859-9870.

[58] Szabó Z. et al. Extensive astrocyte synchronization advances neuronal coupling in slow wave activity in vivo / Szabó Z., Héja L., Szalay G., Kékesi O., Füredi A., Szebényi K., Kardos J. // Scientific reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – C. 6018.

[59] Amiri M., Bahrami F., Janahmadi M. Functional contributions of astrocytes in synchronization of a neuronal network model / Amiri M., Bahrami F., Janahmadi M. // Journal of theoretical biology. – 2012. – T. 292. – C. 60-70.

[60] 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.

[61] 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.

[62] Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A. H. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1, 4, 5)-trisphosphate regeneration / Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A. H. // Cell calcium. – 2006. – T. 39. – №. 3. – C. 197-208.

[63] 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.

[64] 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.

[65] 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.

[66] Araque A. et al. Gliotransmitters travel in time and space / Araque A., Carmignoto G., Haydon P. G., Oliet S. H., Robitaille R., Volterra A. // Neuron. – 2014. – T. 81. – №. 4. – C. 728-739.

[67] 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.

- [68] Abrego L. et al. Estimating integrated information in bidirectional neuron-astrocyte communication / Abrego L., Gordleeva S., Kanakov O., Krivonosov M., Zaikin A. // Physical Review E. – 2021. – T. 103. – №. 2. – C. 022410.
- [69] Gordleeva S. et al. Situation-based neuromorphic memory in spiking neuron-astrocyte network / Gordleeva S., Tsybina Y. A., Krivonosov M. I., Tyukin I. Y., Kazantsev V. B., Zaikin A., Gorban A. N. // IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems. – 2023.
- [70] Tsybina Y. et al. Astrocytes mediate analogous memory in a multi-layer neuron–astrocyte network / Tsybina Y., Kastalskiy I., Krivonosov M., Zaikin A., Kazantsev V., Gorban A. N., Gordleeva S. // Neural Computing and Applications. – 2022. – T. 34. – №. 11. – C. 9147-9160.
- [71] Li Z. et al. Impact of astrocytic coverage of synapses on the short-term memory of a computational neuron-astrocyte network / Li Z., Tsybina Y., Gordleeva S., Zaikin A. // Mathematics. – 2022. – T. 10. – №. 18. – C. 3275.
- [72] Kazantsev V. B., Asatryan S. Y. Bistability induces episodic spike communication by inhibitory neurons in neuronal networks / Kazantsev V. B., Asatryan S. Y. // Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics. – 2011. – T. 84. – №. 3. – C. 031913.
- [73] Matrosov V. et al. Emergence of regular and complex calcium oscillations by inositol 1, 4, 5-trisphosphate signaling in astrocytes / Matrosov V., Gordleeva S., Boldyreva N., Ben-Jacob E., Kazantsev V., De Pittà M. // Computational glioscience. – Cham : Springer International Publishing, 2019. – C. 151-176.
- [74] Semyanov A., Henneberger C., Agarwal A. Making sense of astrocytic calcium signals—from acquisition to interpretation / Semyanov A., Henneberger C., Agarwal A. // Nature Reviews Neuroscience. – 2020. – T. 21. – №. 10. – C. 551-564.

[75] De Pittà M., Brunel N., Volterra A. Astrocytes: Orchestrating synaptic plasticity? / De Pittà M., Brunel N., Volterra A. // Neuroscience. – 2016. – T. 323. – C. 43-61.

[76] Santello M., Toni N., Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment / Santello M., Toni N., Volterra A. // Nature neuroscience. – 2019. – T. 22. – №. 2. – C. 154-166.

[77] Nagai J. et al. Behaviorally consequential astrocytic regulation of neural circuits / Nagai J., Yu X., Papouin T., Cheong E., Freeman M. R., Monk K. R., Khakh B. S. // Neuron. – 2021. – T. 109. – №. 4. – C. 576-596.

[78] Kofuji P., Araque A. Astrocytes and behavior / Kofuji P., Araque A. // Annual review of neuroscience. – 2021. – T. 44. – №. 1. – C. 49-67.

[79] Amiri M. et al. Astrocyte-neuron interaction as a mechanism responsible for generation of neural synchrony: a study based on modeling and experiments / Amiri M., HosseiniMardi N., Bahrami F., Janahmadi M. // Journal of computational neuroscience. – 2013. – T. 34. – C. 489-504.

[80] Savtchenko L. P., Rusakov D. A. Regulation of rhythm genesis by volume-limited, astroglia-like signals in neural networks / Savtchenko L. P., Rusakov D. A. // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2014. – T. 369. – №. 1654. – C. 20130614.

[81] Kanakov O., Gordleeva S., Zaikin A. Integrated information in the spiking-bursting stochastic model / Kanakov O., Gordleeva S., Zaikin A. // Entropy. – 2020. – T. 22. – №. 12. – C. 1334.

[82] Nazari S. et al. Information transmitted from bioinspired neuron–astrocyte network improves cortical spiking network’s pattern recognition performance / Nazari S., Amiri M., Faez K., Van Hulle M. M. // IEEE transactions on neural networks and learning systems. – 2019. – T. 31. – №. 2. – C. 464-474.

- [83] Liu J. et al. Exploring self-repair in a coupled spiking astrocyte neural network / Liu J., McDaid L. J., Harkin J., Karim S., Johnson A. P., Millard A. G., Timmis J. // IEEE transactions on neural networks and learning systems. – 2018. – T. 30. – №. 3. – C. 865-875.
- [84] Gordleeva S. Y. et al. Astrocytes organize associative memory / Gordleeva S. Y., Lotareva Y. A., Krivonosov M. I., Zaikin A. A., Ivanchenko M. V., Gorban A. N. // Advances in Neural Computation, Machine Learning, and Cognitive Research III: Selected Papers from the XXI International Conference on Neuroinformatics, October 7-11, 2019, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia. – Springer International Publishing, 2020. – C. 384-391.
- [85] Gordleeva S. Y. et al. Modeling working memory in a spiking neuron network accompanied by astrocytes / Gordleeva S. Y., Tsybina Y. A., Krivonosov M. I., Ivanchenko M. V., Zaikin A. A., Kazantsev V. B., Gorban A. N. // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2021. – T. 15. – C. 631485.
- [86] Tewari S., Parpura V. A possible role of astrocytes in contextual memory retrieval: an analysis obtained using a quantitative framework / Tewari S., Parpura V. // Frontiers in computational neuroscience. – 2013. – T. 7. – C. 145.
- [87] Wade J. J. et al. Bidirectional coupling between astrocytes and neurons mediates learning and dynamic coordination in the brain: a multiple modeling approach / Wade J. J., McDaid L. J., Harkin J., Crunelli V., Kelso J. S. // PloS one. – 2011. – T. 6. – №. 12. – C. e29445.
- [88] Tsybina Y. et al. Astrocytes mediate analogous memory in a multi-layer neuron–astrocyte network / Tsybina Y., Kastalskiy I., Krivonosov M., Zaikin A., Kazantsev V., Gorban A. N., Gordleeva S. // Neural Computing and Applications. – 2022. – T. 34. – №. 11. – C. 9147-9160.
- [89] 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.

[90] 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.

[91] Vida I., Bartos M., Jonas P. Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates / Vida I., Bartos M., Jonas P. // Neuron. – 2006. – T. 49. – №. 1. – C. 107-117.

[92] 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.

[93] Sik A. et al. Hippocampal CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study / Sik A., Penttonen M., Ylinen A., Buzsáki G. // Journal of Neuroscience. – 1995. – T. 15. – №. 10. – C. 6651-6665.

[94] Halassa M. M. et al. Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte / Halassa M. M., Fellin T., Takano H., Dong J. H., Haydon P. G. // Journal of Neuroscience. – 2007. – T. 27. – №. 24. – C. 6473-6477.

[95] Mann E. O., Mody I. Control of hippocampal gamma oscillation frequency by tonic inhibition and excitation of interneurons / Mann E. O., Mody I. // Nature neuroscience. – 2010. – T. 13. – №. 2. – C. 205-212.

[96] Mitroshina E. V. et al. Signatures of the consolidated response of astrocytes to ischemic factors in vitro / Mitroshina E. V., Krivonosov M. I., Burmistrov D. E., Savyuk M. O., Mishchenko T. A., Ivanchenko M. V., Vedunova M. V. // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – T. 21. – №. 21. – C. 7952.

[97] Fisahn A. et al. Distinct roles for the kainate receptor subunits GluR5 and GluR6 in kainate-induced hippocampal gamma oscillations / Fisahn A., Contractor A., Traub R. D., Buhl E. H., Heinemann S. F., McBain C. J. // Journal of Neuroscience. – 2004. – T. 24. – №. 43. – C. 9658-9668.

[98] Van Hooft J. A. et al. Differential expression of group I metabotropic glutamate receptors in functionally distinct hippocampal interneurons / Van Hooft J. A., Giuffrida R., Blatow M., Monyer H. // Journal of Neuroscience. – 2000. – T. 20. – №. 10. – C. 3544-3551.

[99] Neltner L. et al. Synchrony in heterogeneous networks of spiking neurons / Neltner L., Hansel D., Mato G., Meunier C. // Neural computation. – 2000. – T. 12. – №. 7. – C. 1607-1641.

[100] Buzsáki G., Wang X. J. Mechanisms of gamma oscillations / Buzsáki G., Wang X. J. // Annual review of neuroscience. – 2012. – T. 35. – №. 1. – C. 203-225.

[101] Whittington M. A., Traub R. D., Jefferys J. G. R. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation / Whittington M. A., Traub R. D., Jefferys J. G. // Nature. – 1995. – T. 373. – №. 6515. – C. 612-615.

[102] Brunel N., Wang X. J. What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance / Brunel N., Wang X. J. // Journal of neurophysiology. – 2003. – T. 90. – №. 1. – C. 415-430.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

Статьи, опубликованные в журналах, включенных в перечень ВАК:

1. **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. – Т. 96. – №. 5. – С. 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. – Т. 31. – №. 11.
3. **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. – Т. 138. – С. 109951.
4. **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. – Т. 12. – №. 1. – С. 6970.

Статьи в сборниках трудов конференций и материалы докладов:

5. **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.
6. **S. Makovkin** et al. Investigating multiplex models of neuron-glia systems: small-world topology and inhibitory coupling. / **S. Makovkin**, M. Ivanchenko, A. Zaikin, S. Jalan. // [Http://www.spsl.nsc.ru/FullText/konfe/PhysCon2019.pdf](http://www.spsl.nsc.ru/FullText/konfe/PhysCon2019.pdf) PHYSCON 2019, Innopolis, Russia, 8–11 September, 2019. P. 184-186.

7. **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.
8. **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.
9. **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 / редакция: 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. **С. Ю. Маковкин** и др. Астроцитарно-индуцированная 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. – С. 182-185.
11. **Маковкин С.Ю.** и др. Синхронизация в моделях нейрон-gliальных 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.
12. **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.
13. **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.
14. **Makovkin S.Yu.** et al. Inhibitory oscillators in the multiplex models of neuron-glia 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.
15. **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.
16. **Makovkin, S.** et al. Synchronization in two topologies in the neuron-astrocyte 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.