

УДК: 519.8

## Паттерны возбуждения в сетях тормозных и возбуждающих нейронов в модели нейроглиоваскулярной единицы

С. В. Лагоша<sup>1</sup>, Д. В. Вервейко<sup>2</sup>, П. О. Лукин<sup>2</sup>, А. Р. Браже<sup>1</sup>,  
А. Ю. Верисокин<sup>2,а</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Россия, 119234, г. Москва, мкр. Ленинские горы, д. 1, стр. 12

<sup>2</sup>Курский государственный университет,  
Россия, 305000, г. Курск, ул. Радищева, д. 33

E-mail: <sup>а</sup> ffalconn@mail.ru

Получено 02.12.2025.

Принято к публикации 12.12.2025.

Многочисленные современные исследования подтверждают, что нейроны, астроциты и кровеносные сосуды функционируют как единая динамическая система. В связи с этим в последние годы возникла и набирает все большую популярность концепция целостной нейроглиоваскулярной единицы (НГВЕ), включающей в себя данные компоненты. Согласно концепции нормальное функционирование мозга связано с широким комплексом взаимодействий между элементами НГВЕ, нарушение связей между которыми может служить причиной возникновения различных нейропатологий. Понимание процессов, протекающих внутри одной НГВЕ, а также организации связей между различными единицами является необходимым условием для успешной диагностики и терапии нейропатологий.

В работе построена модель НГВЕ, которая впервые объединяет детальное описание функционирования сетей синаптически связанных возбуждающих и тормозных нейронов (с учетом баланса возбуждения/торможения), динамику внеклеточной среды (калий, глутамат, ГАМК) и астроцитарную активность, модулируемую норадреналином, с последующей регуляцией локального кровотока.

Ключевой концептуальной особенностью модели является интеграция разномасштабных процессов — от ионной динамики на уровне отдельного нейрона Ходжкина–Хаксли до диффузии веществ в масштабе сети из 100 НГВЕ — в единую систему связанных нелинейных дифференциальных уравнений. Это позволило исследовать коллективную динамику ансамбля и выявить новые режимы его функционирования.

В результате численных экспериментов установлено, что динамика внеклеточного калия и положительная обратная связь играют определяющую роль в формировании устойчивых пространственных структур возбуждения. Показано, что при локальной стимуляции активность ограничена за счет диффузионного оттока калия, в то время как надкритическое возбуждение инициирует самоподдерживающиеся автоволновые режимы, стабилизация которых приводит к формированию пространственных паттернов, морфологически схожих со структурами Тьюринга. Такие структуры, характеризующиеся чередованием зон высокой и низкой активности, не зависят от конкретных начальных условий, но чувствительны к вариациям параметров, что указывает на функционирование системы в режиме динамической неустойчивости (хаоса), согласующемся с концепцией самоорганизованной критичности мозга в физиологической норме. Модель успешно воспроизводит экспериментально наблюдаемые явления, включая бёрстинг и чувствительность к внеклеточному калию. Полученные результаты открывают новые перспективы для анализа патофизиологических механизмов работы мозга.

Ключевые слова: нейроглиоваскулярная единица, синаптическая активность, астроциты, нейроны, нейромодуляторы, глутамат, гамма-аминомасляная кислота, норадреналин, кровоток

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда и Министерства образования и науки Курской области, грант № 24-24-20117.

© 2026 Станислав Витальевич Лагоша, Дарья Вячеславовна Вервейко, Павел Олегович Лукин, Алексей Рудольфович Браже, Андрей Юрьевич Верисокин

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.  
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/>  
или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

UDC: 519.8

## Excitation patterns in the networks of inhibitory and excitatory neurons in the model of the neuroglial-vascular unit

S. V. Lagosha<sup>1</sup>, D. V. Vervevko<sup>2</sup>, P. O. Lukin<sup>2</sup>, A. R. Brazhe<sup>1</sup>,  
A. Yu. Verisokin<sup>2,a</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University,  
1/12 Leninskie gory, Moscow, 119234, Russia

<sup>2</sup>Kursk State University,  
33 Radichsheva st., Kursk, 305000, Russia

E-mail: <sup>a</sup> ffalconn@mail.ru

*Received 02.12.2025.*

*Accepted for publication 12.12.2025.*

Numerous contemporary studies confirm that neurons, astrocytes and blood vessels function as a unified dynamic system. Consequently, the concept of the integrated neuroglivascular unit (NGVU), encompassing these components, has emerged and gained significant traction in recent years. According to this framework, normal brain function relies on a broad complex of interactions between NGVU elements, while the disruption of these links may underlie various neuropathologies. Understanding the processes within a single NGVU, as well as the organization of connections between multiple units, is a prerequisite for successful diagnosis and therapy of neurological disorders.

In this work, we developed an NGVU model that, for the first time, integrates a detailed description of synaptically coupled excitatory and inhibitory neuronal networks (accounting for the E/I balance), extracellular environment dynamics (potassium, glutamate, GABA), and norepinephrine-modulated astrocytic activity, with subsequent regulation of local blood flow.

A key conceptual feature of the model is the integration of multiscale processes — ranging from ion dynamics at the level of individual Hodgkin–Huxley neurons to substance diffusion across a network of 100 NGVUs — into a single system of coupled nonlinear differential equations. This approach enabled the investigation of the ensemble’s collective dynamics and the identification of novel functional regimes.

Numerical experiments established that extracellular potassium dynamics and positive feedback play a decisive role in the formation of stable spatial excitation structures. It is shown that under local stimulation, activity remains confined due to potassium diffusion outflow; however, supercritical excitation initiates self-sustaining autowave regimes. The stabilization of these regimes leads to the formation of spatial patterns morphologically similar to Turing structures. These patterns, characterized by alternating zones of high and low activity, are independent of specific initial conditions but sensitive to parameter variations. This suggests that the system operates in a dynamic instability (chaos) regime, which is consistent with the concept of self-organized criticality of the brain under physiological conditions. The model successfully reproduces experimentally observed phenomena, including bursting and sensitivity to extracellular potassium. The results provide new perspectives for analyzing the pathophysiological mechanisms of brain function.

**Keywords:** neuroglivascular unit, neuron activity, astrocytes, neurons, neuromodulators, glutamate, gamma-aminobutyric acid, norepinephrine, blood flow

**Citation:** *Computer Research and Modeling*, 2026, vol. 18, no. 2, pp. 439–461 (Russian).

This study was supported by the Russian Science Foundation and Ministry of Education and Science of Kursk Region, grant 24-24-20117.

## Введение

Традиционное разделение церебральных сосудов и клеточных структур мозга как автономных систем долгое время ограничивало понимание механизмов функционирования нервной ткани и препятствовало разработке эффективных методов терапии нейропатологий. Низкая результативность исключительно нейропротективной стратегии лечения подтвердила необходимость интегративного подхода, основанного на накопленных экспериментальных свидетельствах о тесных функциональных взаимосвязях между клетками головного мозга и кровеносными сосудами. В 2001 году на совещании рабочей группы Национального института неврологических расстройств и инсульта (NINDS) США была предложена концепция нейроваскулярной единицы (НВЕ).

Физиологическая значимость нейроваскулярного сопряжения требует наличия разветвленной системы регуляторных путей, контролирующей локальную церебральную перфузию. Нейрональная синтаза оксида азота продуцирует NO в зависимости от  $Ca^{2+}$ , что приводит к вазодилатации. С другой стороны, активность  $Ca^{2+}$  в астроцитах приводит к образованию арахидоновой кислоты (АК) и ее вазоактивных метаболитов, которые могут играть важную роль в поддержании повышенного кровотока в активных областях мозга [Institoris et al., 2022] и поддержании мозгового кровотока в условиях динамической перфузии мозга [Marina et al., 2020]. Астроциты становятся связующим звеном между нейронами и кровеносной системой, поскольку, с одной стороны, они плотно прилегают к большинству синапсов благодаря сильно разветвленным отросткам, а с другой — плотно охватывают кровеносные сосуды своими ножками (endfeet), при этом каждый астроцит серого вещества контактирует как минимум с одним кровеносным сосудом. Признание непосредственного участия астроцитов в контроле локального кровотока привело к переходу от концепции нейроваскулярного сопряжения к более полному термину — «нейроглиоваскулярная единица» (НГВЕ) [Kugler et al., 2021]. Несколько недавних обзоров суммируют роль астроцитов в регуляции мозгового кровотока [Cauli, Hamel, 2018; Mishra et al., 2024].

Таким образом, нормальное функционирование нервной ткани определяется васкулярной динамикой, которая в свою очередь подстраивается под уровень текущей активности, при этом регуляция активности нервной ткани мозга обеспечивается процессами, протекающими в астроцитах, которые определяют внеклеточный ионный гомеостаз. Основываясь на последних исследованиях, можно утверждать, что концентрация внеклеточного калия является определяющим фактором величины мембранного потенциала покоя нейронов и астроцитов [Bellot Saez et al., 2021]. В то время как для нейронов уровень внеклеточного калия служит важным модулятором возбудимости, для астроцитов он напрямую определяет значения мембранного потенциала. Кроме того, важное влияние на астроцитарную кальциевую динамику, приводящую к изменению межклеточного уровня калия, оказывают нейротрансмиттеры/нейромодуляторы, такие как глутамат, ГАМК, АТФ, D-серин, ацетилхолин, дофамин, серотонин, гистамин, эндоканнабиноиды и норадреналин [Bellot Saez et al., 2021]. Нейромодуляторы управляют пространственной буферизацией через щелевые контакты (серотонин, норадреналин), регулируют механизмы функционирования каналов  $K_{ir}$  (дофамин, гистамин), модулируют соматосенсорную передачу сигналов (серотонин, норадреналин и ацетилхолин). Астроциты реагируют повышением цитозольного  $Ca^{2+}$  на различные нейротрансмиттеры/нейромодуляторы, такие как глутамат, ГАМК, АТФ, D-серин, ацетилхолин, дофамин, серотонин, гистамин, эндоканнабиноиды и норадреналин. После мобилизации  $Ca^{2+}$  астроциты высвобождают глиотрансмиттеры, изменяют активность транспортеров нейротрансмиттеров и/или изменяют внеклеточную концентрацию ионов для модуляции нейронной возбудимости и нейронных цепей.

Оптимально функционирующий мозг требует как возбуждающих, так и тормозных входов, которые регулируются и уравниваются. Нарушение баланса возбуждения/торможения

сопутствует ряду неврологических расстройств. При острой церебральной патологии, такой как инсульт или травма мозга, ишемическое или механическое воздействие вызывает массивный неконтролируемый выброс возбуждающего нейротрансмиттера глутамата во внеклеточное пространство. Это запускает каскад эксайтотоксичности — чрезмерную активацию нейронов, ведущую к клеточной гибели. Вслед за этой фазой гипервозбуждения развивается распространяющаяся кортикальная депрессия (РКД) — волна массовой деполяризации нейронов и глии, которая сопровождается подавлением электрической активности мозга. Несмотря на то что РКД сопровождается подавлением электрической активности как вынужденной попыткой мозга ограничить энергозатраты и восстановить гомеостаз, в условиях ишемии этот процесс часто становится деструктивным, истощая метаболические резервы, что способствует расширению зоны повреждения тканей. Эти острые изменения приводят к долгосрочному нарушению баланса между возбуждающими и тормозными сетями: наблюдается снижение плотности ГАМК-ергических интернейронов и нарушение механизмов клиренса глутамата астроцитами, что в итоге фиксирует патологический дисбаланс. При хронических заболеваниях (например, болезни Альцгеймера) дисбаланс развивается постепенно из-за дегенерации нейронов и нарушения механизмов синаптической пластичности. В конечном итоге это приводит к дисфункциональной сигнализации, нарушению функций мозга и повреждению нейронов. Таким образом, нарушение связей внутри нейроглиоваскулярной единицы (НГВЕ) является ключевым патогенетическим механизмом этих состояний.

Глутамат и ГАМК на правах основных возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров в центральной нервной системе контролируют возбуждающий/тормозной баланс [Sears, Hewett, 2021]. ГАМК является одним из преобладающих тормозных нейротрансмиттеров в спинном мозге и отрицательно регулирует нейронную активность. ГАМК синтезируется из глутамата в цитозоле ГАМКергических нейронов двумя типами декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD), а именно GAD65 и GAD67, в зависимости от их молекулярного веса. ГАМК активирует рецепторы, которые открывают хлорные каналы, тем самым создают приток отрицательно заряженных ионов хлора, который противодействует эффекту возбуждающего воздействия [Bormann, 2000]. Современные исследования показывают, что мощным нейромодулятором, влияющий на возбудимость коры мозга и работу нейронных цепей, как для нейронов, так и для астроцитов, является норадреналин. Нарушения в его синтезе приводят к разнообразным нейропатологическим заболеваниям. Так, одно из самых ранних нейропатологических событий болезни Альцгеймера — уменьшение объема голубого пятна, являющегося основным источником норадреналина в центральной нервной системе [Moreira et al., 2022]. Хотя болезнь Паркинсона в первую очередь связана с нарушениями дофаминергической системы, одной из первых областей, подвергающихся дегенерации, так же как и в случае болезни Альцгеймера, является голубое пятно [Paredes-Rodriguez et al., 2020]. Происходят снижение уровня норадреналина и дегенерация нигростриарного пути из-за потери нейропротекторного действия норадреналина, а также потеря защитного действия ауторецепторов альфа-2 на норадренергическую и дофаминергическую системы. Принимая во внимание экспериментально выявленные взаимосвязи, важно направлять терапию нейропатологий не на отдельный тип клеток, а на восстановление правильного взаимодействия между ними, а для диагностики — использовать фМРТ и другие методы визуализации для оценки работы НГВЕ как единого целого. Для успешной практической реализации обновленных терапевтических стратегий необходимо создание модели, которая достаточно точно учитывала бы известные взаимодействия между элементами НГВЕ, а также структурные особенности взаимного расположения ее элементов. Понимание процессов, протекающих внутри одной НГВЕ, а также организации связей между различными единицами станет необходимым условием для успешной диагностики и терапии нейропатологий. Современные модельные исследования последних лет базируются на концепции нейроглиоваскулярной единицы (НГВЕ) как целостной системы, объединяющей нейрон, астроцит и кровеносный сосуд. Несмотря на значительный

объем экспериментальных и клинических данных, а также наличие множества моделей, с разной степенью детальности описывающих работу отдельных компонентов НГВЕ [Manninen et al., 2018], существующие подходы не охватывают полный комплекс протекающих в ней процессов. Основным ограничением является отсутствие учета роли нейромодуляторов в активности нервной ткани. Так, например, одна из первых комплексных моделей НГВЕ [Chander, Chakravarthy, 2012] содержит 89 динамических уравнений, но не учитывает роль нейромодуляторов, включение которых приведет к еще более высокой вычислительной сложности модели. Предложенная в работе [Blanchard et al., 2016] модель контроля кровотока со стороны астроцитарной составляющей НГВЕ также не учитывает нейромодуляторные пути. В то же время работы, сфокусированные непосредственно на нейромодуляции, зачастую ограничиваются описанием исключительно электрофизиологической активности мозга [Best et al., 2017] или комплексным анализом взаимодействия конкретных систем — норадренергической, серотонинергической, дофаминергической и холинергической [Avery, Krichmar, 2017]. Таким образом, существующие модели либо фокусируются на частных аспектах функционирования НГВЕ, пренебрегая нейромодуляцией, либо рассматривают ее как набор параметров, не вносящих значимого вклада в динамику системы. Это формирует запрос фундаментальной и прикладной науки на разработку минималистичных моделей, описывающих взаимодействие НГВЕ и нейромодуляторов без избыточного усложнения вычислительного аспекта.

В данной работе построена модель НГВЕ, в которой астроцит контактирует с синапсами нейронов и кровеносным сосудом. Модель включает в себя основные регуляторные пути, определяющие работу НГВЕ: функционирование сетей синаптически связанных возбуждающих и тормозных нейронов, кальциевую астроцитарную активность, а также динамически регулируемый диаметр кровеносного сосуда. В модели реализованы связи между элементами НГВЕ через различные известные из экспериментов регуляторные пути, в том числе реакции НГВЕ на норадренергический вход, изменение внеклеточных концентраций калия и ГАМК, синтез метаболитов АК. Вычислительное исследование в рамках предложенной модели нейроастроцитарной активности как в одной НГВЕ, так и в их сети позволило определить возможные режимы образования волн.

## Модель

### *Топология модели*

В контексте топологии модели нервная ткань представляет собой систему взаимосвязанных кубических ячеек, образующих регулярную структуру на плоскости. Каждая ячейка соответствует одной НГВЕ, выступающей в роли элементарного вычислительного узла или функциональной единицы ткани. Морфологическая структура каждой НГВЕ включает в себя фрагмент микроциркуляторного русла в виде небольшого кровеносного сосуда — ныряющей артериолы, реализующей механизм функциональной гиперемии. Пространственно ячейка представляет собой домен внеклеточной среды, в объеме которого концентрации растворенных веществ считаются пространственно однородными, что позволяет описывать их динамику обыкновенными дифференциальными уравнениями. Процесс секреции нейромедиатора аппроксимируется мгновенным распределением по всему объему расчетного домена, что нивелирует эффекты локальной диффузии в рамках данной модели.

Между соседними вдоль одной координатной оси доменами реализована диффузия растворенных во внеклеточной среде веществ под действием градиентов концентраций. На внешних границах расчетной области заданы условия непроницаемости (отсутствие потока). Вычислительная реализация диффузионных процессов основана на консервативном алгоритме, гарантирующем соблюдение закона сохранения массы в системе.

Внутриклеточная динамика ионов кальция в рамках каждого элемента НГВЕ описывается единым функциональным блоком. Ввиду значительного объема элементарной единицы ткани данная система уравнений моделирует активность не индивидуальной клетки, а совокупности астроцитов, формирующих интегрированное внутриклеточное пространство — астроцитарный синцитий. Данное упрощение, направленное на снижение вычислительной сложности алгоритма, физиологически обосновано наличием развитой сети щелевых контактов (gap junctions), обеспечивающих эффективную межклеточную диффузию веществ между цитоплазмами отдельных клеток.

Нейрональный компонент каждой НГВЕ включает в себя ансамбль из 49 пирамидальных возбуждающих и 9 корзинчатых тормозных нейронов, локализованных в плоскости ячейки. Каждый из нейронов взаимодействует с интерстициальным пространством в пределах соответствующего пространственного домена.

Для моделирования случайного возбуждения, приходящего из других отделов мозговой ткани в модели предусмотрен синаптический вход от 10 абстрактных нейронов. Они генерируют потенциалы действия, согласно пуассоновскому случайному процессу, со средней частотой 7 Гц и стандартным отклонением по частоте 1 Гц.

### Математическая модель. Нейроны

Уравнения, описывающие динамику мембранного потенциала пирамидальных нейронов (PYR), входят в модель в виде

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-I_M - I_{leak} - I_{Na} - I_K - I_{Ca} - I_{stim} - I_{tonic} - I_{NA} - I_{Glu} - I_{EC} - \sum I_{syn}}{C_{mem} S_{pyr}}, \quad (1)$$

где  $V$  — потенциал на мембране нейрона,  $I$  — токи различной природы,  $C_{mem}$  — удельная емкость клеточной мембраны,  $S_{pyr}$  — полная площадь поверхности пирамидального нейрона,  $I_{EC}$  — стохастический возбуждающий сигнал, моделируемый ансамблем пуассоновских генераторов, посылающих возбуждающие синапсы на пирамидальные клетки,  $I_{tonic}$  — ток, зависящий от внеклеточной ГАМК,  $I_{NA}$  — ток, зависящий от норадреналина,  $I_{Glu}$  — ток, зависящий от внеклеточного глутамата,  $\sum I_{syn}$  — общая сумма всех синаптических токов.

Уравнения для каждого ионного тока в отдельности приведены ниже:

$$\begin{aligned} I_M &= \sigma_{Mpyr} S_{pyr} P(V - V_{revK}), \\ I_{tonic} &= \sigma_{GABApyr} S_{pyr} (V - V_{revGABA}), \\ I_{NA} &= \sigma_{NApyr} S_{pyr} (V - V_{revNA}), \\ I_{Glu} &= \sigma_{GluPyr} S_{pyr} (V - V_{revGlu}), \\ I_{leak} &= \sigma_{leakpyr} S_{pyr} (V - V_{revleak}), \\ I_K &= \sigma_{Kpyr} S_{pyr} n^4 (V - V_{revK}), \\ V_{revK} &= \frac{RT}{F} \log \left( \frac{K_{ext}}{K_{ipyr}} \right), \\ I_{Na} &= \sigma_{Napyr} S_{pyr} m^3 h (V - V_{revNa}), \\ I_{Ca} &= \sigma_{Capyr} S_{pyr} m_{Ca}^2 h_{Ca} (V - V_{revCa}). \end{aligned} \quad (2)$$

Во всех уравнениях  $\sigma$  — удельная ионная проводимость мембраны клеток определенного типа для соответствующих селективных каналов,  $n$  — воротная переменная для  $K^+$ -каналов,  $m$ ,  $m_{Ca}$  — воротные переменные для  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  соответственно,  $h$  и  $h_{Ca}$  — инактивационные переменные для  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ ,  $V_{rev}$  — потенциал реверсии тока для каждого иона,  $p$  — воротная переменная для

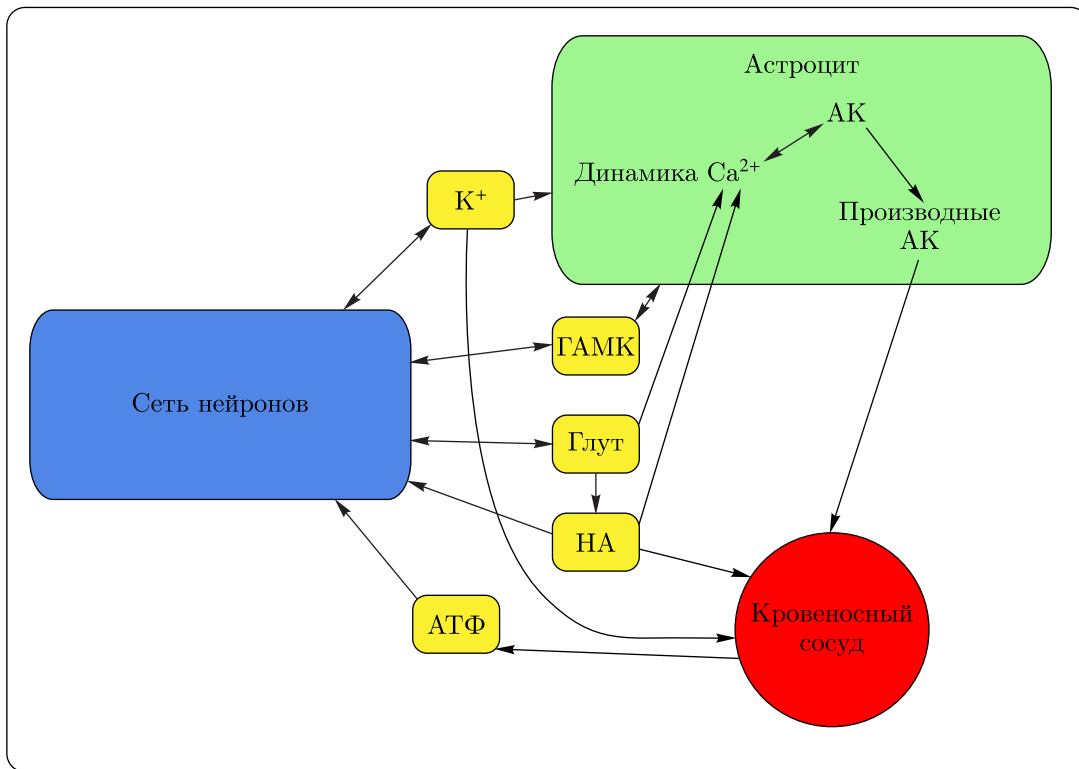


Рис. 1. Схема базовых элементов модели НГВЕ. 1. Нейрональный ансамбль: блок, описывающий собственную электрическую активность нейронов, которая может модулироваться внешним возбуждающим сигналом; отражает двустороннее взаимодействие с внеклеточной средой и растворенными в ней нейромедиаторами. 2. Астроцитарный компонент: подсистема уравнений, описывающая внутриклеточную динамику концентрации ионов кальция и синтез вазоактивных метаболитов. 3. Кровеносный сосуд: репортирующий элемент, обеспечивающий сопоставление расчетных параметров модели с экспериментальными данными

медленного  $K^+$ -тока ( $I_M$ ),  $I_{stim}$  — ток внешней стимуляции,  $K_{ext}$  и  $K_{ipyr}$  — концентрации калия во внеклеточной среде и внутри пирамидальных нейронов соответственно,  $I_{NA}$  — ток, опосредованный действием норадреналина на  $\beta$ -адренорецепторы [Wacon et al., 2020],  $K_{ext}$  и  $K_{ipyr}$  — концентрации калия во внеклеточной среде и внутри пирамидальных клеток. Значения концентраций различных ионов во внеклеточной среде определены в соответствии с данными, приведенными в [Verkhatsky, Nedergaard, 2018]. Базовая параметризация уравнений Ходжкина–Хаксли взята из [Aussel et al., 2022].

Уравнение для интернейронов (PV) выглядит следующим образом:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-I_{leak} - I_{Na} - I_K - I_{tonic} - I_{NA} - I_{gap} - \sum I_{syn}}{C_{mem}S_{pyr}};$$

$$I_{leak} = \sigma_{leakpv}S_{pv}(V - V_{revleak});$$

$$I_{NA} = \sigma_{NApv}S_{pv}(V - V_{revNA});$$

$$I_K = \sigma_{Kpv}S_{pv}n^4(V - V_{revK});$$

$$V_{revK} = \frac{RT}{F} \log \left( \frac{K_{ext}}{K_{ipv}} \right);$$

$$I_{Na} = \sigma_{Narpv}S_{pv}m^3h(V - V_{revNa}).$$
(3)

Обозначения  $n$ ,  $m$ ,  $h$ ,  $\sigma$  аналогичны принятым в уравнениях для пирамидальных нейронов.

Каждая переменная  $n$ ,  $h$ ,  $m$  с добавленным индексом, обозначающим принадлежность к току определенного иона и к определенному типу нейронов, подчиняется общему уравнению вида. Динамика каждой из воротных переменных  $n$ ,  $h$ ,  $m$  с добавленным индексом, обозначающим соответствующий ионному ток и тип нейрона, описывается общим дифференциальным уравнением следующего вида:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n. \quad (4)$$

Для каждого нейрона определен свой пороговый потенциал  $V_{thresh}$ , зависящий от типа клетки. Достижение порогового потенциала мембраны нейрона индуцирует возникновение потенциала действия, запускающего ПД-зависимые механизмы синаптической передачи и секреции нейромедиаторов.

Для математического описания каждого межнейронного синапса используется биэкспоненциальная модель ответа:

$$\begin{aligned} I_{syn} &= g_{syn}(V - V_{syn}) \sum_i s_i, \\ \frac{ds_0}{dt} &= -\frac{s_0 - s_\infty}{\tau_s}, \\ \frac{ds_1}{dt} &= -s_1 \beta. \end{aligned} \quad (5)$$

Параметризация синапсов зависит от типов контактирующих клеток. При поступлении ПД на синапс иницируются следующие преобразования переменных:

$$\begin{aligned} s_0 &= s_1, \\ s_1 &= s_\infty (1 - e^{-1/\tau_s}) + s_1 e^{-1/\tau_s} e^\beta. \end{aligned} \quad (6)$$

$s_\infty = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$ ,  $g$  — проводимость одного синапса определенного типа,  $s_0$  и  $s_1$  — две компоненты синаптического ответа, при этом результирующее значение  $s$  ограничивается промежутком между  $s_1$  и  $s_0$ ,  $V_{syn}$  — потенциал реверсии для синаптического тока,  $\alpha$  — скорость нарастания (величина, обратная характерному времени нарастания сигнала),  $\beta$  — скорость затухания (величина, обратная характерному времени затухания сигнала). Значения параметров для синаптической передачи зависят от типов взаимодействующих клеток и взяты из базы данных [Wheeler et al., 2015].

Численная реализация модели основана на итерационном решении системы уравнений. В момент регистрации пресинаптического импульса осуществляется дискретное обновление переменных состояния синапса: переменной  $s_0$  присваивается текущее значение  $s_1$  с последующим обновлением значения  $s_1$ . Теоретическое обоснование выбора данного математического аппарата и принятые допущения подробно изложены в работе [Roth et al., 2009].

Поступление каждого потенциала действия к синаптическому окончанию вызывает дискретный выброс нейромедиатора во внеклеточный матрикс. Объем секреции и химическая природа медиатора варьируются в зависимости от морфофункционального типа синаптического контакта.

### **Математическая модель. Астроциты**

Модель астроцита базируется на работе [Verisokin et al., 2023].

Блок кальциевой динамики:

$$\begin{aligned}
 \frac{d[Ca^{2+}]_c}{dt} &= (1 - SVR)J_{ER} + SVR(J_{in} - J_{out}), \\
 J_{ER} &= J_{chan} + J_{leak} - J_{pump}, \\
 J_{chan} &= V_{max}EVRm_{inf}^3n_{inf}^3h^3([Ca^{2+}]_{ER} - [Ca^{2+}]_c), \\
 J_{leak} &= V_{leak}EVR([Ca^{2+}]_{ER} - [Ca^{2+}]_c), \\
 J_{pump} &= V_{Ca}EVR\frac{[Ca^{2+}]_c^2}{[Ca^{2+}]_c^2 + K_{Ca}^2}, \\
 m_{inf} &= \frac{[IP_3]}{[IP_3] + K_{IP_3}}, \\
 n_{inf} &= \frac{[Ca^{2+}]_c}{[Ca^{2+}]_c + k_{Ca}}, \\
 \frac{d[IP_3]}{dt} &= SVR(J_\delta + J_{Glu} + J_{NA}) - \frac{[IP_3] - [IP_3]_\infty}{\tau_r}, \\
 \frac{d[Ca^{2+}]_{ER}}{dt} &= (1 - SVR)V_{ER}, \\
 V_{ER} &= \frac{J_{ER}}{EVR} + k_{stab}([Ca^{2+}]_\infty - [Ca^{2+}]_{ER}), \\
 \frac{dh}{dt} &= \frac{h_\infty - h}{\tau_h}.
 \end{aligned} \tag{7}$$

Здесь  $[Ca^{2+}]_c$  и  $[Ca^{2+}]_{ER}$  — концентрации ионов кальция внутри цитоплазмы и эндоплазматического ретикулума (ЭПР) астроцита соответственно,  $[IP_3]$  — концентрация инозитолтрифосфата внутри цитоплазмы,  $SVR$  — отношение площади поверхности ЭПР к объему,  $EVR$  — отношение объемов ЭПР и цитоплазмы,  $V_{max}$  — максимальная скорость обмена кальция между цитоплазмой и ЭПР,  $V_{Ca}$  — максимальная скорость работы  $[Ca^{2+}]$ -помпы,  $K_{Ca}$  — константа активации кальциевого насоса,  $k_{stab}$  — коэффициент стабилизации концентрации  $[Ca^{2+}]_{ER}$ ,  $K_{IP_3}$  — константа диссоциации  $[IP_3]$ ,  $k_{Ca}$  — активационная константа, переменные  $J$  обозначают потоки различных веществ.  $MM(X, Y)$  — краткая запись для кинетики, аналогичной по форме уравнению Михаэлиса – Ментен для указанных веществ, определяющей нелинейную зависимость ответа от концентрации соответствующего агониста во внеклеточном матриксе:

$$MM(X, Y) = \frac{X}{X + Y}. \tag{8}$$

Блок, описывающий образование АК и ее производных:

$$\begin{aligned}
 \frac{d[AA]_a}{dt} &= \frac{[AA]_0 - [AA]_a}{\tau_{AA}} + k_{AA} \cdot MM([Ca^{2+}]_{cyt}, k_{AA}^2) - V_{EETs} + J_{AA_{me}}, \\
 \frac{d[AA]_{ext}}{dt} &= \frac{[AA]_{ext_0} - [AA]_{ext}}{\tau_{AA_{ext}}} - V_{HETE} - J_{AA_{me}}, \\
 \frac{d[EETs]}{dt} &= \frac{[EETs]_0 - [EETs]}{\tau_{EETs}} + V_{EETs}, \\
 \frac{d[HETE]}{dt} &= \frac{[HETE]_0 - [HETE]}{\tau_{HETE}} + V_{HETE}.
 \end{aligned} \tag{9}$$

$[AA]_a$  и  $[AA]_{ext}$  — концентрации АК внутри и снаружи астроцита соответственно,  $\tau$  — характерные времена стабилизации соответствующих метаболитов АК. Обозначения веществ в квадратных скобках с нижним индексом  $_0$  соответствуют равновесным концентрациям,  $V$  — скорости образования соответствующих метаболитов.

### Математическая модель. Кровеносные сосуды

Для математического описания васкулярного ответа на воздействие широкого спектра вазоактивных метаболитов применяется упрощенная схема линейного отклика, в рамках которой диаметр сосуда полагается линейно зависимым от концентрации конкретного метаболита. Аналогично: в используемом приближении доступность кислорода принимается прямо пропорциональной радиусу сосуда:

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= \frac{r_{rest} - r}{\tau_r} + k_{EETS}[EETS] - k_{NA}[NA] - k_{HETE}[HETE] + k_{K^+}[K^+], \\ \frac{d[O_2]}{dt} &= \frac{[O_2]_0 - [O_2]}{\tau_{O_2}} + k_{O_2r}r - k_{CMRO_2}, \end{aligned} \quad (10)$$

где  $r$  — радиус кровеносного сосуда,  $r_{rest}$  — его равновесное значение,  $k$  с соответствующими подстрочными индексами обозначают коэффициенты пропорциональности между концентрациями вазоактивных веществ и радиусом сосуда,  $K^+$  — общая внеклеточная концентрация калия в домене НГВЕ,  $[O_2]$  — концентрация кислорода в объеме,  $k_{CMRO_2}$  — скорость поглощения кислорода,  $\tau$  — характерные времена стабилизации переменных. Мы используем единую переменную  $K^+$ , допуская, что в рассматриваемом пространственном масштабе процессы нейронального выброса калия и периваскулярной модуляции тесно коррелируют за счет развитой сети отростков астроцитов и механизмов эффективной астроцитарной буферизации, что обеспечивает достаточно быструю связь между синаптическим и периваскулярным пространствами в масштабах одной НГВЕ, несмотря на физиологическое различие зон. Особенностью предложенной схемы васкулярного ответа является возможность детального моделирования микроциркуляторного русла до уровня сегментов ныряющих артериол небольшого диаметра, так как именно они являются финальным звеном сосудистого дерева, обладающим собственной мышечной стенкой и способностью к активному изменению радиуса. Капилляры в данной модели не выделяются в отдельную переменную, так как их диаметр в реальности меняется только пассивно — вслед за изменением давления, которое нагнетает артериола. Перициты также не введены в модель как отдельные активные агенты, так как это потребовало бы детализации васкулярной сети до уровня отдельных сегментов, что выходит за рамки текущих задач моделирования динамики макроскопического притока ресурсов. Вместе с тем перициты вносят вклад в тонкую настройку распределения крови, в нашей модели их эффект интегрирован в общий пассивный отклик капиллярного звена, подчиняющийся изменениям давления, задаваемым артериолярным сопротивлением. Таким образом, моделируемый сосудистый компонент представляет собой артериолярное звено (размер ячейки НГВЕ установлен как квадрат со стороной 21 мкм, что сопоставимо с диаметром мелких артериол), чья динамика радиуса определяет суммарный приток ресурсов в НГВЕ. Масштабируемость модели обеспечивается за счет интеграции специфических путей регуляции [Korte et al., 2023], соответствующих физиологическим особенностям различных сегментов сосудистой сети. Кроме того, разработанный математический аппарат учитывает молекулярные механизмы, характерные для выбранного пространственно-временного масштаба моделирования [Korte et al., 2023].

Часть модели, описывающая потребление кислорода в зависимости от концентраций нейромедиаторов, симулирует расход кислорода на энергозависимые процессы:

$$k_{CMRO_2} = k_{CMRO_2_0} + k_{I_{pump}} \cdot MM_s(I_{pump}, k_{s_{I_{pump}}}, m_{s_{I_{pump}}}) + k_{Glu} \cdot MM_s([Glu], k_{s_{Glu}}, m_{s_{Glu}}). \quad (11)$$

Здесь  $k_{CMRO_2_0}$  — базовый уровень потребления кислорода,  $k_{IG}$  и  $k_{Ip}$  — процессы, связанные с потреблением энергии,  $k$  — коэффициенты пропорциональности.

### Математическая модель. Внешняя среда

Уравнения, описывающие динамику внеклеточного норадреналина:

$$\begin{aligned}\frac{d[NA]}{dt} &= J_{NA} + \frac{[NA]_{amb} - [NA]}{\tau_{NA}} + NA_{diff}, \\ I_{NA} &= v_{NA} \frac{[NA]}{[NA] + k_{NA}}, \\ J_{NA} &= r_{NA} + r_{NG}([Glu] - [Glu]_{amb}),\end{aligned}\tag{12}$$

где  $[NA]$  — концентрация норадреналина,  $J_{NA}$  — глутамат-зависимый приток адреналина,  $I_{NA}$  — влияние норадреналина на продукцию  $[IP_3]$ ,  $[NA]_{amb}$  — базальный уровень  $[NA]$ .

Динамика концентрации внеклеточного глутамата подчиняется простой моноэкспоненциальной кинетике в сочетании кумулятивным вкладом дискретных инкрементов, обусловленных синаптической секрецией:

$$\frac{d[Glu]}{dt} = \frac{[Glu]_0 - [Glu]}{\tau_{Glu}},\tag{13}$$

где  $[Glu]$  — концентрация глутамата в среде,  $[Glu]_0$  — равновесное значение концентрации глутамата. Стоит отметить, что глутамат и ГАМК взаимодействуют с соответствующими внесинаптическими рецепторами, оказывая модулирующее влияние на нейрональную динамику [Meur et al., 2007].

### Пространственная модель

На основе разработанной модели одиночной НГВЕ была реализована пространственная топология ткани. Использование системы обобщенных переменных позволило интегрировать локальные механизмы взаимодействия компонентов в единую структуру, учитывающую пространственную распределенность системы. Общая архитектура полученной системы представлена на рис. 2.

На первом этапе НГВЕ объединялись в функциональные модули с фиксированным числом нейронов и астроцитов, при этом уравнения астроцитарного компонента были отмасштабированы с использованием приближения астроцитарного синцития. Для построения пространственной модели ткани были использованы ранее описанные уравнения динамики нейронов, астроцитов и кровеносного сосуда. В соответствии с принятым количественным составом каждый функциональный узел НГВЕ включает в себя 49 наборов уравнений для пирамидальных нейронов, 9 — для корзинчатых, а также по одному набору для астроцита, сосуда и внеклеточной среды. Итоговая сеть состоит из 100 таких функциональных узлов, распределенных на плоскости в виде регулярной решетки размерностью  $10 \times 10$  НГВЕ. Сопряжение между узлами осуществляется через переменные внеклеточной среды посредством диффузионного взаимодействия, а также через синаптические связи между нейронами. Интенсивность синаптических взаимодействий определяется исключительно расстоянием между клетками и не зависит от их принадлежности к конкретной НГВЕ. Пространственные координаты всех элементов сопоставлены таким образом, чтобы нейроны всех типов и астроциты располагались на одинаковом расстоянии относительно соседних клеток, образуя регулярную квадратную решетку на плоскости.

В основу численной реализации пространственной модели положена конечно-разностная схема. Каждой НГВЕ ставится в соответствие единичный объем внеклеточного пространства,

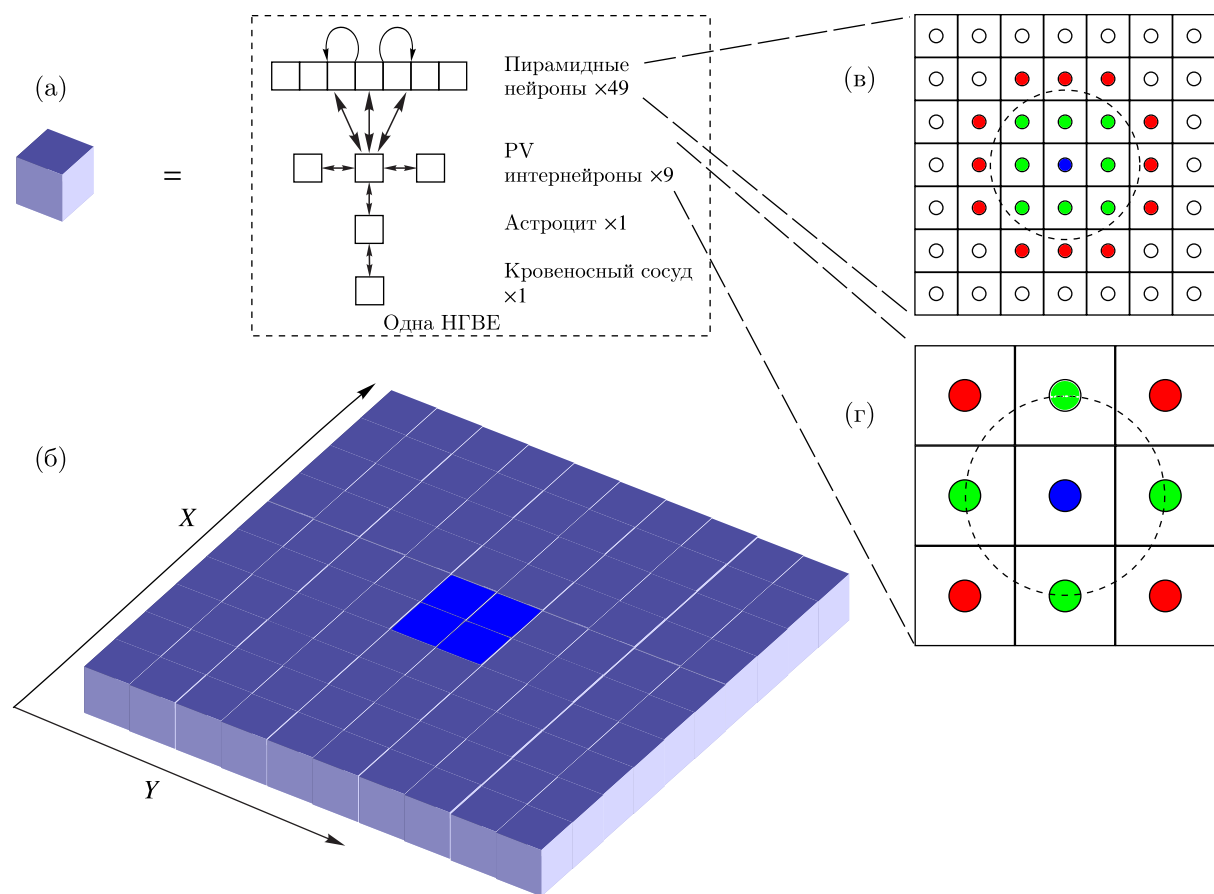


Рис. 2. Пространственная организация и топология связей моделируемого ансамбля НГВЕ. а) Микроструктура НГВЕ: представлена схема внутреннего состава отдельного домена. б) Схематическое представление сети  $10 \times 10$  единиц, организованной в виде регулярной квадратной решетки. Цветовая индикация доменов: синим цветом выделены НГВЕ, получающие внешнюю стимуляцию; фиолетовым — фоновые (нестимулируемые) единицы. Междоменное взаимодействие реализуется посредством диффузии растворимых компонентов внеклеточной среды между соседними узлами (в окрестности фон Неймана, где манхэттенское расстояние  $d_M = 1$ ). Паттерны синаптической связности: на сносках показана топология связей для (в) пирамидальных (вверху) и (г) корзинчатых (внизу) нейронов. Синим цветом обозначен целевой нейрон, зеленым — пресинаптические нейроны, образующие активные синаптические контакты с целевым, красным — нейроны, синаптическая связь с которыми в рамках заданного радиуса отсечки отсутствует

в пределах которого концентрация диффундирующих веществ принимается гомогенной. Перенос нейромедиаторов и ключевых ионов внеклеточного пространства между смежными компартментами (по осям абсцисс и ординат, исключая диагональные направления) определяется градиентом концентраций в соответствии с первым законом Фика. При аппроксимации объемов внеклеточной среды кубическими ячейками диффузионный поток рассчитывается через площадь соприкосновения граней соседних НГВЕ. Изменение концентрации в каждом компартменте определяется количеством вещества, перенесенным за шаг симуляции, нормированным на объем единичной ячейки. Вычислительный шаг диффузионного процесса синхронизирован с шагом интегрирования системы дифференциальных уравнений, что обеспечивает единую временную дискретизацию всей модели. Верификация алгоритма подтвердила соблюдение закона сохранения вещества в расчетной области. Коэффициенты диффузии были отмасштабированы в соответствии с параметрами численной симуляции на основе релевантных экспериментальных данных.

Принятые в модели коэффициенты диффузии соответствуют значениям для свободных сред, тогда как в реальной нервной ткани диффузия ограничена сложной геометрией нейроглиальной сети. В связи с дефицитом экспериментальных данных по коэффициентам диффузии калия и нейромедиаторов в условиях пространственных ограничений и извилистости (tortuosity) внеклеточной среды, в текущей модели используются значения для свободных растворов. Последующая детализация модели предполагает внедрение поправок на извилистость и анизотропию внеклеточного пространства.

Для верификации вычислительной устойчивости системы была проведена серия тестовых запусков с варьированием шага интегрирования. При использовании относительно большого шага (1 мс) наблюдались численные артефакты в динамике быстрых переменных уравнений Ходжкина – Хаксли. В связи с этим шаг численного интегрирования был выбран равным 0,1 мс. Данное значение существенно меньше порога возникновения артефактов, при этом дальнейшее уменьшение шага не приводило к значимым изменениям в поведении системы, а лишь увеличивало вычислительные затраты.

Важно отметить, что критическое расстояние, определяющее возможность образования связей в модели, выбрано на основе ряда физиологических данных. В частности, оно учитывает характерное распределение размеров астроцитарных доменов и соответствующих им функциональных единиц [Baldwin et al., 2024].

Выбор геометрических параметров ячейки является необходимым модельным допущением. В биологической реальности соотношение количества астроцитов к числу нейронов и объему ткани может варьироваться. Выбранный геометрический размер одной НГВЕ несколько меньше типичных астроцитарных доменов в мозге человека [Vasile et al., 2017] в силу того, что в модели используется приближение кубической формы элементарной ячейки, что приближенно отражает естественный изотропный характер астроцитарных территорий. Кубическое представление ячейки вместе с использованием концепции астроцитарного синцития позволяет эффективно усреднить сложную морфологию отростков и сохранить биофизическую релевантность модели при приемлемых вычислительных затратах, поскольку детальное моделирование, несмотря на принципиальную возможность [Verisokin et al., 2021], является избыточным и требует чрезмерных вычислительных затрат в рамках данной сетевой задачи.

Для обеспечения биофизической релевантности моделируемой сети учитывается физиологическое соотношение между популяциями возбуждающих и тормозных нейронов [Wilson, Cowan, 1972], непосредственно детерминирующее плотность связей между ними [Rotstein, Nadim, 2020]. В соответствии с экспериментальными оценками [Sukenic et al., 2021] доля ингибирующих клеток в модели установлена на уровне 20 %, что соответствует естественным пропорциям неокортекса.

Таким образом, выбор такого компромиссного размера НГВЕ обусловлен необходимостью соблюдения пропорции численности нейронных популяций, количество связей, контролируемых одним астроцитом, и адекватный объем внеклеточного пространства. С точки зрения масштабов кровеносных сосудов выбранный геометрический размер ячейки НГВЕ в виде квадрата со стороной 21 мкм сопоставим с диаметром некрупных проникающих артериол, что позволяет считать, что каждый вычислительный узел включает в себя элементарный сегмент микроциркуляторного русла. Кроме того, такой масштаб обеспечивает точность моделирования диффузии, достаточную для формирования пространственных неоднородностей при сохранении приемлемой вычислительной сложности модели.

## Численные решения

Вычислительная реализация модели была выполнена на языке Python с использованием программного пакета Brian 2 [Stimberg et al., 2019].

Для задания начальных условий для нейронального ансамбля значения всех активационных переменных принимались равными нулю, а мембранный потенциал устанавливался на уровне потенциала покоя. В астроцитарном компоненте модели для уравнений, описывающих экспоненциальную релаксацию, использовались стационарные концентрации метаболитов согласно (7), (9). Аналогичный подход был реализован для внеклеточной среды: базальные концентрации нейромедиаторов фиксировались на уровнях, соответствующих экспериментально определенным значениям в физиологическом покое.

### *Исследование решения в случае одной НГВЕ*

На первом этапе исследования был проведен анализ чувствительности простой модели одиночного нейрона (1)–(3) к вариациям параметров внешней среды. На рис. 3 продемонстрированы эффекты различных уровней концентрации внеклеточного калия на паттерны активности нейронов в состоянии покоя и при синаптической стимуляции.

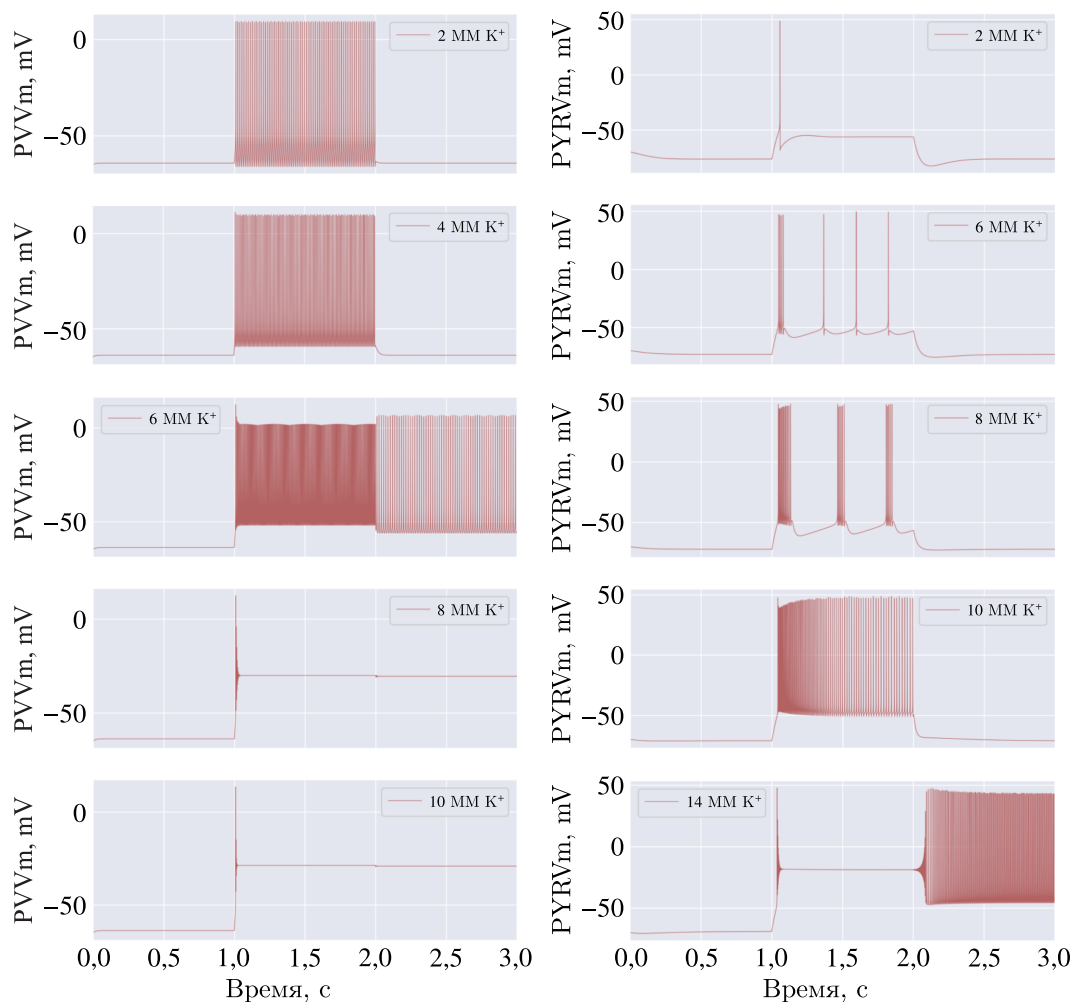


Рис. 3. Влияние концентрации внеклеточного калия на динамику тормозных (слева) и пирамидальных (справа) нейронов при подаче деполяризующего тока амплитудой 200 пА в интервале 1–2 с. Верхние панели показывают растры спайковой активности; далее сверху вниз приведены графики зависимости мембранного потенциала от времени при постепенном повышении уровня стимулирующего калия. Анализ проводился как в отсутствие внешнего воздействия, так и в условиях кратковременной стимуляции возбуждающим током

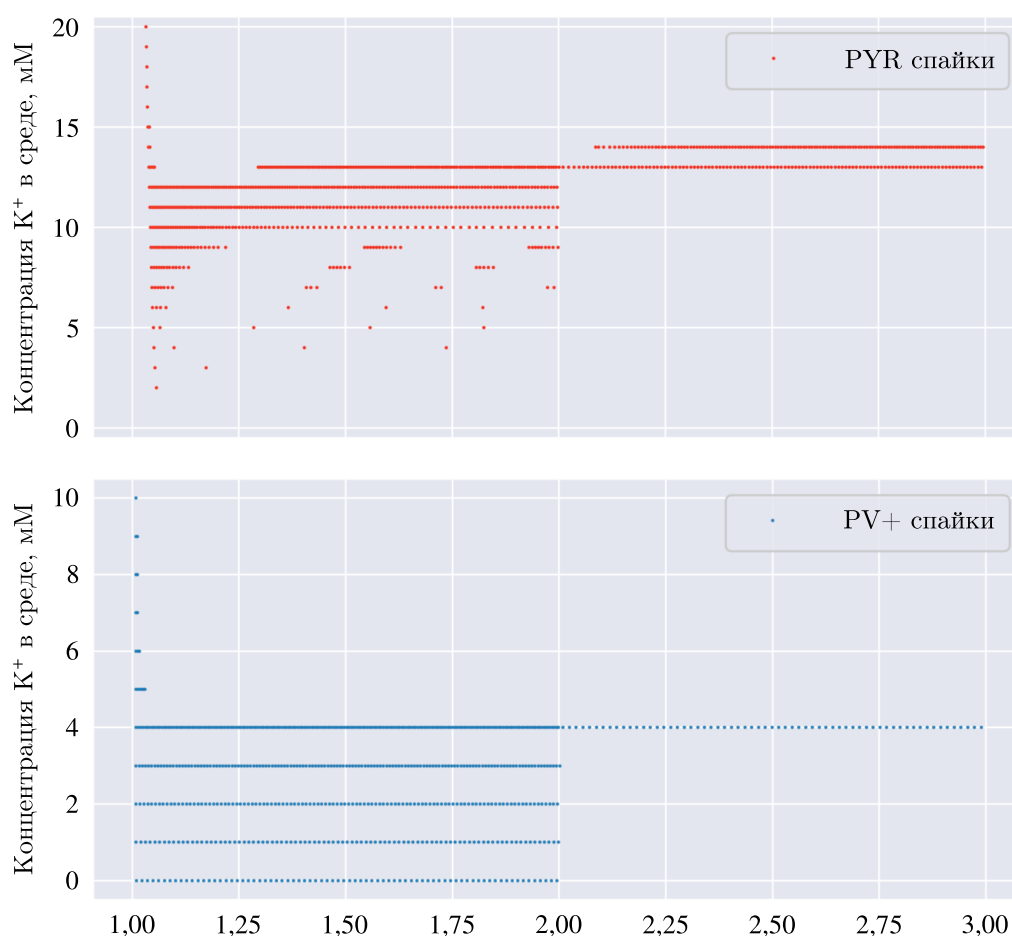


Рис. 4. Растр регистрируемых потенциалов действия в зависимости от стимуляции при различных концентрациях внеклеточного калия. Обобщение результатов, частично представленных на рис. 3

Наблюдаемый отклик нейронов на увеличение концентрации внеклеточного калия демонстрирует выраженную специфичность в зависимости от типа клеток. Рост содержания ионов калия в среде приводит к постепенному увеличению частоты генерации потенциалов действия (ПД) интернейронов (PV) при стимуляции. В диапазоне промежуточных физиологических концентраций данные клетки проявляют бистабильность, характеризующуюся сохранением ритмической активности после прекращения внешнего воздействия. Однако при достижении уровня 8 мМ, соответствующего фазе интенсивной активности мозга, возникает деполяризационный блок и генерация ПД прекращается. Динамика пирамидальных нейронов (PYR) характеризуется большей сложностью. При базальных концентрациях калия клетки отвечают на стимул генерацией отдельных серий высокочастотных ПД (бёрстингом). Последующее повышение концентрации приводит сначала к переходу в режим непрерывной генерации, а затем — к возникновению устойчивой бистабильности, сохраняющейся вплоть до патологических значений. Деполяризационный блок в пирамидальных нейронах возникает лишь при критически высоких концентрациях внеклеточного калия, характерных для тяжелых форм эпилептических приступов. Данные результаты представляют собой частный случай динамики системы уравнений Ходжкина–Хаксли (X–X) с учетом дополнительных ионных токов. Установленные стабильные режимы функционирования могут быть соотнесены с соответствующими аттракторами на бифуркационной диаграмме системы из основных уравнений модели X–X [Guckenheimer, Labouriau, 1993].

Дополнительно к модели нейрона были протестированы полная модель НГВЕ и динамика переменных в ней на предмет наличия вычислительных артефактов. Пример симуляции, отражающий временную эволюцию ключевых переменных модели, приведен на рис. 5. Единичная НГВЕ рассматривается в составе ансамбля; такая архитектура позволяет учесть фоновое влияние неактивных НГВЕ и диффузию метаболитов в соседние компартменты, чтобы исключить нежелательные искажения, связанные с краевыми эффектами.

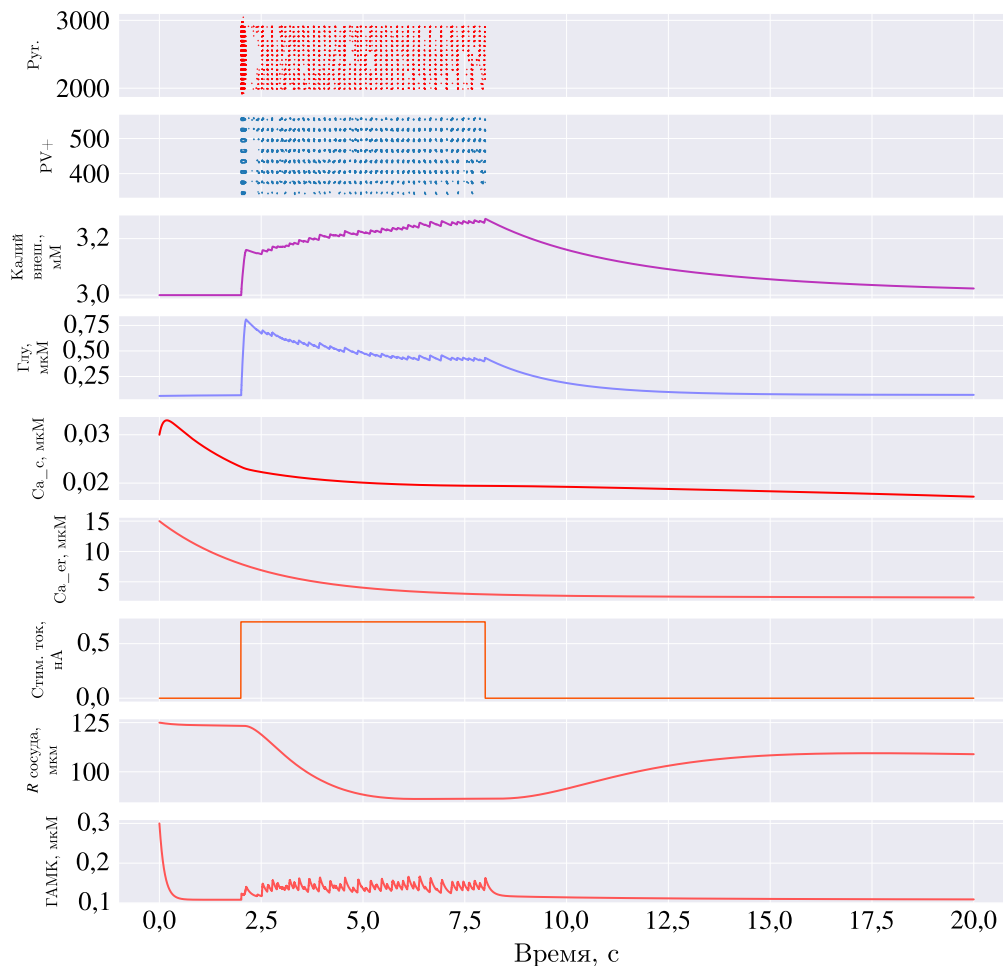


Рис. 5. Пример динамики ключевых параметров внутри единичного домена НГВЕ в составе ансамбля при внешней стимуляции. Панели рисунка (сверху вниз): растры ПД пирамидальных и тормозных нейронов, динамика внеклеточного калия, внеклеточного глутамата, кальция в цитозоле астроцита, кальций в ЭПР астроцита, стимулирующий ток, радиус кровеносного сосуда, концентрация внеклеточной ГАМК

### ***Возникновение пространственной неоднородности в системе пространственно связанных НГВЕ***

Согласно полученным данным (рис. 6) стимуляция нейронов центральной области расчетной сетки инициирует интенсивную генерацию ПД, что сопровождается значительным выбросом ионов калия во внеклеточное пространство. Наблюдается диффузионное расширение зоны повышенной концентрации  $[K^+]_{ext}$  за пределы области первичного возбуждения. Однако при стимуляции ограниченного числа пирамидальных нейронов зона активности локализуется в границах начального домена. Это обусловлено эффективным диффузионным оттоком калия в окружающие неактивные НГВЕ, что препятствует переключению режима работы нейронов

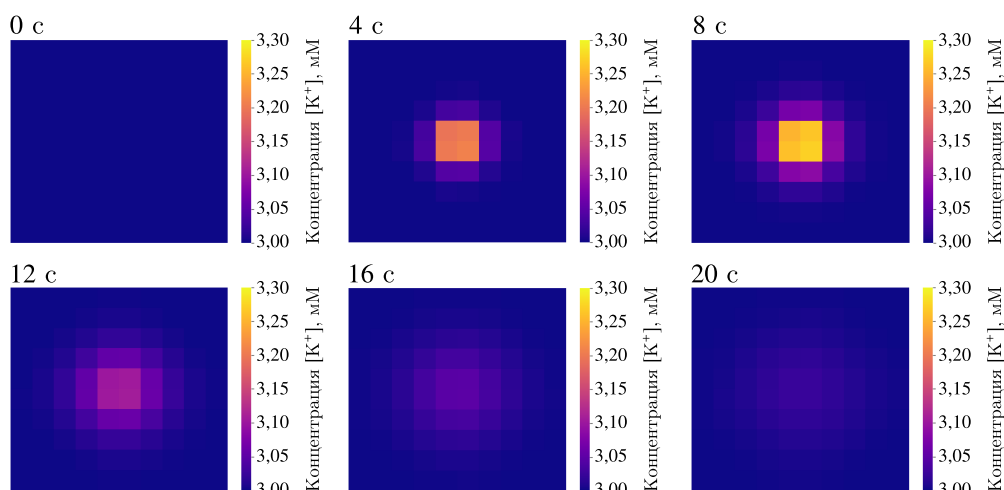


Рис. 6. Пространственно-временная динамика ансамбля НГВЕ. На панелях представлена последовательность мгновенных состояний, отражающих пространственное распределение концентрации внеклеточного калия  $[K^+]_{ext}$  в узлах регулярной решетки  $10 \times 10$  в моменты времени  $t = 0, 4, 8, 12, 16, 20$  с. Общая длительность симуляции составила 20 с. В интервале  $t \in [1; 8]$  с на нейроны в центральной области расчетной сетки прикладывался внешний возбуждающий ток амплитудой 400 пА на клетку

в состояние бистабильности (см. рис. 3). После прекращения внешней стимуляции активность системы элиминируется, а концентрации медиаторов возвращаются к базальным уровням за счет процессов релаксации. Напротив, при увеличении площади стимулируемой области калий, высвобождаемый в центральной части, перераспределяется внутри уже активных зон, что ведет к его локальной кумуляции. Данный процесс обуславливает возникновение самоподдерживающейся активности, которая не только персистирует после снятия стимула, но и распространяется на интактные области ансамбля. В результате концентрация внеклеточного калия достигает патологических значений, индуцируя развитие деполяризационного блока нейрональной активности. Характерные этапы пространственно-временной динамики данного процесса представлены на рис. 7.

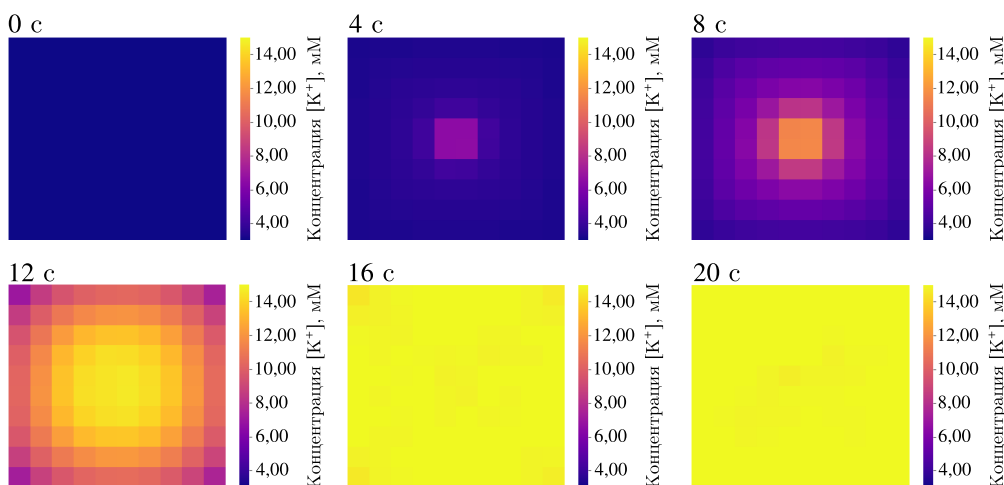


Рис. 7. Динамика концентрации внеклеточного калия при превышении критического порога возбуждения. Внешний деполяризующий стимул (амплитуда тока 350 пА на клетку) подавался на НГВЕ центральной области в интервале  $t \in [1; 8]$

Важным явлением, зафиксированным в модели, является развитие пространственной неустойчивости однородного состояния при достижении критических значений суммарного внешнего возбуждения, что ведет к формированию сложной пространственно-временной динамики. Наряду с автоволновыми фронтами активности, в системе наблюдается возникновение стационарных паттернов пространственной гетерогенности — локальных участков с контрастными уровнями возбудимости (рис. 8).

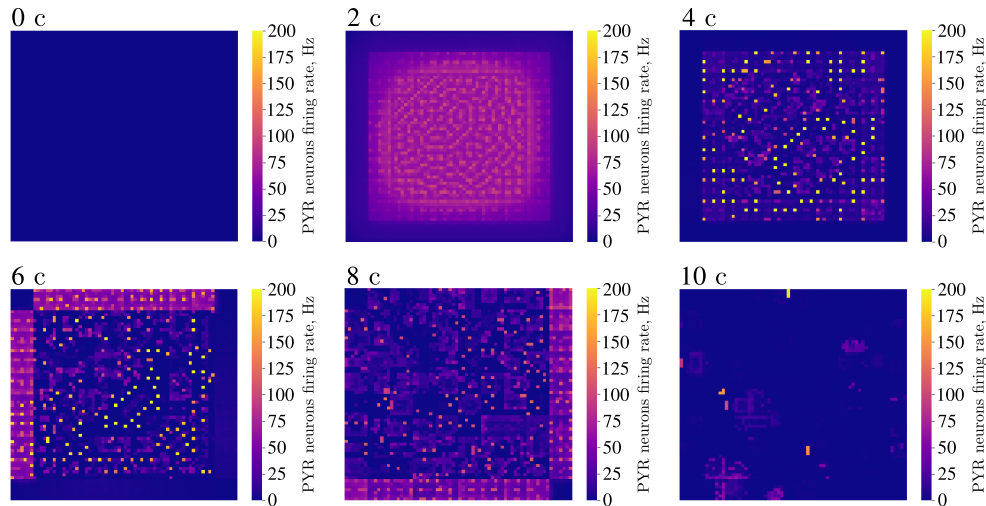


Рис. 8. Пространственно-временная динамика средней частоты генерации ПД возбуждающими нейронами в ансамбле НГВЕ при сверхпороговой стимуляции. На панелях представлена эволюция нейрональной активности в условиях формирования самоподдерживающегося режима. Наблюдается распространение фронта нейрональной активности от центра расчетной области к ее границам с последующей рефракцией (отражением) от непроницаемых стенок домена. Внешний деполяризующий стимул амплитудой 350 пА подавался на все узлы расчетной сетки в интервале  $t \in [1; 8]$

Необходимо подчеркнуть, что для всех нейронов и НГВЕ в составе ансамбля задавались идентичные начальные условия, а топология синаптических и пространственных связей была строго гомогенной. Возникающая в процессе моделирования пространственно-временная неоднородность является следствием стохастической дивергенции траекторий индивидуальных нейронов, т. е. расхождением решений для разных нейронов во времени. Интересно, что полученные структуры не зависят от выбора начальных условий. При задании различных начальных значений мембранного потенциала на нейронах структуры получались разные при каждом запуске. Изменение шага интегрирования дифференциальных уравнений не приводило к исчезновению структур. Изменение масштабов расчетной системы (например, увеличение числа НГВЕ с 100 до 400 и, соответственно, числа нейронов с 4900 до 19 600) сохраняло структуры, причем они выглядели одинаково. Это свидетельствует о том, что причиной их возникновения является пространственная нестабильность моделируемой системы. Таким образом, макроскопический ансамбль НГВЕ, в котором на определенном этапе формируются локальные различия состояний, демонстрирует признаки динамического хаоса. Данный вывод согласуется с известными результатами о возможности возникновения хаотических режимов в классической системе уравнений Ходжкина–Хаксли, выступающей в качестве базового компонента представленной модели [Olsen, Degn, 1985; Aihara, Matsumoto, 1987; Guckenheimer, Oliva, 2002].

Обнаруженная чувствительность к вариациям параметров указывает прежде всего на сложный мультикомпонентный характер взаимодействий внутри НГВЕ и способность ансамбля НГВЕ генерировать широкий спектр гетерогенных паттернов активности в ответ на минимальные изменения входных сигналов. Такой характер смены режимов свидетельствует о возмож-

ности функционирования системы в состояниях динамической неустойчивости (хаоса), характерных для самоорганизованной критичности (self-organized criticality) нейронных сетей. Выборочный анализ чувствительности показал, что модель проявляет разную степень структурной устойчивости: если к вариациям силы синаптических связей между пирамидальными нейронами система индифферентна в широком диапазоне  $\pm 200\%$ , то изменение параметров ионного гомеостаза (например, потенциала реверсии ГАМК-индуцируемого тока) всего на  $20\%$  провоцирует резкую смену динамического режима.

### *Возникновение самоподдерживающейся волны возбуждения в сети НГВЕ*

Существенный интерес представляют результаты моделирования при локальной концентрации надкритического возбуждения в ограниченной области ансамбля. Непрерывная генерация ПД в очаге стимуляции инициирует массивное высвобождение ионов калия, диффузионное расширение которого вовлекает в патологическую активность смежные области. При этом, из-за наличия обратной связи между активацией возбуждающих пирамидальных и тормозящих их интернейронов, от первичного очага возбуждения будут расходиться волны активности, характеризующиеся передним фронтом активации пирамидальных нейронов и задним фронтом торможения со стороны интернейронов.

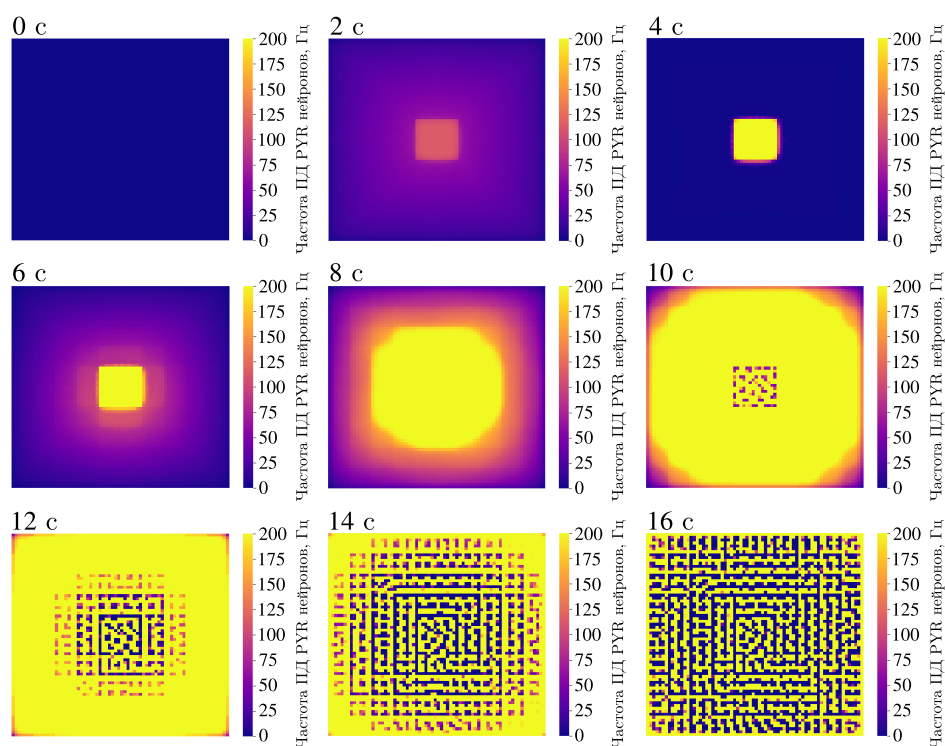


Рис. 9. Динамика формирования волн возбуждения с последующим переходом в пространственно неоднородные структуры. Внешняя стимуляция центральной группы НГВЕ осуществлялась с деполяризующим током амплитудой  $700 \text{ пА/нейрон}$  на временном интервале  $t \in [1; 8]$

В представленной на рис. 9 симуляции зафиксировано прохождение трех последовательных волн до момента полной генерализации патологической активности по всему ансамблю. Динамику отдельной волны можно проследить в интервале  $t = 2\text{--}4 \text{ с}$ : активность, выраженная на периферии очага к моменту  $t = 2 \text{ с}$ , полностью исчезает к  $t = 4 \text{ с}$ . Установлено, что уровень концентрации внеклеточного калия  $[K^+]_{ext}$  в данных условиях соответствует показателям, характерным для эпилептиформной активности. Таким образом, модель обладает прогностиче-

ским потенциалом для анализа паттернов распространения приступов при различных сценариях. Необходимо отметить, что после стабилизации высокого уровня активности нейрональные субпопуляции в эпицентре прекращали генерацию ПД, формируя стационарные пространственные конфигурации, морфологически близкие к структурам Тьюринга. Механизмы возникновения данных паттернов и их принадлежность к структурам Тьюринга в узком смысле требуют уточнения. Проведение необходимого аналитического исследования на данном этапе ограничено высокой вычислительной сложностью системы. При отсутствии внешних дестабилизирующих факторов полученные конфигурации сохраняют временную стабильность. Подобные обнаруженным структуры могут отражать неоднородный характер возбуждения в эпилептических очагах, что подлежит дальнейшей проверке с помощью микроэлектродной регистрации.

## Заключение

Концепция НГВЕ, включающая в себя клетки нейронов, астроцитов и кровеносных сосудов, как минимального функционального модуля мозга, позволяет подойти к вопросу моделирования нервной ткани головного мозга с биофизически обоснованных позиций. Главная задача такого модуля — нейроглиоваскулярное сопряжение, мгновенно локально подстраивающее кровоток под текущую активность нейронов, обеспечивая их энергией, — таким образом создается сложная экосистема, где нервная ткань и кровоснабжение неразделимы. В данной работе представлена комплексная математическая модель НГВЕ, в рамках которой учтены основные регуляторные пути, известные из последних экспериментальных данных, в том числе реакции на норадренергический вход, изменения концентраций внеклеточного калия и ГАМК, а также синтез вазоактивных метаболитов.

На уровне одиночной НГВЕ модель успешно воспроизводит ключевые экспериментально наблюдаемые нейрофизиологические процессы, такие как нейрональная активность (включая бёрстинг) и кальциевое возбуждение в астроцитах, а также демонстрирует чувствительность режимов функционирования к концентрации внеклеточного калия.

Переход к пространственно распределенной сети НГВЕ позволил выявить сложные режимы коллективной динамики. В частности, установлено, что динамика внеклеточного калия в сочетании с положительной обратной связью играет определяющую роль в формировании паттернов возбуждения и механизмах перехода к патологическому режиму. Выводы относительно роли внеклеточного калия в формировании разных режимов работы нейронов согласуются с предыдущими работами, например [Wu, Shuai, 2012; Ullah et al., 2009]. Результаты, полученные в данной работе, согласуются с идеями, высказанными в [Galashin et al., 2024]. В частности, похожие по виду структуры были получены и ранее в работе [Postnov et al., 2009], где также учитывалась вариация концентрации внеклеточного калия. При стимуляции ограниченного участка активность локализована за счет эффективного диффузионного оттока калия. С увеличением площади стимуляции калий накапливается в активных зонах, нарушая пространственную однородность среды. Развивающаяся при этом неустойчивость переводит систему в режим самоподдерживающейся волновой активности, которая при достижении стационарного состояния формирует пространственно неоднородные паттерны, морфологически близкие к структурам Тьюринга. Данная структура, характеризующаяся чередованием зон повышенной и пониженной возбудимости, сохраняется после прекращения стимуляции и распространяется за пределы первичного очага. Это может иметь важные последствия для функционирования нервной ткани: наличие самоподдерживающихся локализованных зон с патологической активностью может ухудшать восстановление нервной ткани после ишемии и приводить к дальнейшим патологиям, поэтому поиск способов предотвратить возникновение подобных структур может иметь потенциально весомое значение для медицины.

Высокая чувствительность к вариациям параметров указывает на функционирование системы в режиме динамической неустойчивости (или хаоса), что согласуется с концепцией самоорганизованной критичности нейронных сетей в физиологической норме. Концентрация внеклеточного калия выступает в роли ключевого параметра, определяющего стабильность системы и ее переход из физиологического состояния в патологическое.

Полученные результаты, связанные с анализом выявленных паттернов возбуждения, открывают новые перспективы в изучении патофизиологических механизмов работы мозга и могут быть использованы для разработки прогностических моделей широкого спектра нейродегенеративных и функциональных расстройств, таких как эпилепсия, болезнь Альцгеймера и ишемия.

## Список литературы (References)

- Aihara K., Matsumoto G.* Forced oscillations and routes to chaos in the Hodgkin–Huxley axons and squid giant axons // *Chaos in biological systems*. — Springer, 1987. — P. 121–131.
- Aussel A., Ranta R., Aron O., Colnat-Coulbois S., Maillard L., Buhry L.* Cell to network computational model of the epileptic human hippocampus suggests specific roles of network and channel dysfunctions in the ictal and interictal oscillations // *Journal of Computational Neuroscience*. — 2022. — Vol. 50, No. 4. — P. 519–535.
- Avery M., Krichmar J.* Neuromodulatory systems and their interactions: a review of models, theories, and experiments // *Frontiers in Neural Circuits*. — 2017. — Vol. 11. — P. 108.
- Bacon T. J., Pickering A. E., Mellor J. R.* Noradrenaline release from locus coeruleus terminals in the hippocampus enhances excitation-spike coupling in cal pyramidal neurons via  $\beta$ -adrenoceptors // *Cerebral Cortex*. — 2020. — Vol. 30, No. 12. — P. 6135–6151.
- Baldwin K. T., Murai K. K., Khakh B. S.* Astrocyte morphology // *Trends in cell biology*. — 2024. — Vol. 34, No. 7. — P. 547–565.
- Bellot Saez A., Stevenson R., Kekesi O., Samokhina E., Ben Abu Y., Morley J., Buskila Y.* Neuromodulation of astrocytic K clearance // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2021. — Vol. 22. — P. 2520.
- Best J., Nijhout H., Reed M.* Mathematical models of neuromodulation and implications for neurology and psychiatry. — Springer, 2017. — Vol. 6. — P. 191–225.
- Blanchard S., SAILLET S., Ivanov A., Benquet P., Bénar C., Pélégriani-Issac M., Benali H., Wendling F.* A new computational model for neuro-glio-vascular coupling: astrocyte activation can explain cerebral blood flow nonlinear response to interictal events // *PloS one*. — 2016. — Vol. 11. — P. e0147292.
- Bormann J.* The “ABC” of GABA receptors // *Trends in pharmacological sciences*. — 2000. — Vol. 21. — P. 16–19.
- Cauli B., Hamel E.* Brain perfusion and astrocytes // *Trends in Neurosciences*. — 2018. — Vol. 41, No. 7. — P. 409–413.
- Chander B., Chakravarthy S.* A computational model of neuro-glio-vascular loop interactions // *PloS one*. — 2012. — Vol. 7. — P. e48802.
- Galashin A. S., Konakov M. V., Dynnik V. V.* Evolution of ideas about the mechanisms of neuronal network hyperactivation and burst firing in epilepsy. Contribution of potassium-induced activation of potassium-conducting channels to network hyperactivation // *Biophysics*. — 2024. — Vol. 69, No. 4. — P. 639–648.
- Guckenheimer J., Labouriau J. S.* Bifurcation of the Hodgkin and Huxley equations: a new twist // *Bulletin of Mathematical Biology*. — 1993. — Vol. 55, No. 5. — P. 937–952.
- Guckenheimer J., Oliva R. A.* Chaos in the Hodgkin–Huxley model // *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*. — 2002. — Vol. 1, No. 1. — P. 105–114.

- Instititoris A., Vandal M., Peringod G., Catalano C., Tran C.H., Yu X., Visser F., Breiteneder C., Molina L., Khakh B.S., Nguyen M.D., Thompson R.J., Gordon G.R.* Astrocytes amplify neurovascular coupling to sustained activation of neocortex in awake mice // *Nature Communications*. — 2022. — Vol. 13, No. 1. — P. 7872.
- Korte N., James G., You H., Hirunpattarasilp C., Christie I., Sethi H., Attwell D.* Noradrenaline released from locus coeruleus axons contracts cerebral capillary pericytes via  $\alpha 2$  adrenergic receptors // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. — 2023. — Vol. 43, No. 7. — P. 1142–1152.
- Kugler E. C., Greenwood J., MacDonald R. B.* The “neuro-glial-vascular” unit: the role of glia in neurovascular unit formation and dysfunction // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2021. — Vol. 9. — P. 732820.
- Manninen T., Havela R., Linne M.-L.* Computational models for calcium-mediated astrocyte functions // *Frontiers in Computational Neuroscience*. — 2018. — Vol. 12. — P. 14.
- Marina N., Christie I. N., Korsak A., Doronin M., Brazhe A., Hosford P. S., Wells J. A., Sheikhabaei S., Humoud I., Paton J. F. R., Lythgoe M. F., Semyanov A., Kasparov S., Gourine A. V.* Astrocytes monitor cerebral perfusion and control systemic circulation to maintain brain blood flow // *Nature Communications*. — 2020. — Vol. 11, No. 1. — P. 131.
- Meur K. L., Galante M., Angulo M. C., Audinat E.* Tonic activation of NMDA receptors by ambient glutamate of non-synaptic origin in the rat hippocampus // *The Journal of physiology*. — 2007. — Vol. 580, No. 2. — P. 373–383.
- Mishra A., Gordon G., MacVicar B., Newman E.* Astrocyte regulation of cerebral blood flow in health and disease // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. — 2024. — Vol. 16. — P. a041354.
- Moreira I., Henriques T., Vieira-Coelho M., Guimarães J.* Dysfunction of noradrenaline and its metabolites in Alzheimer’s dementia — A Review with meta-analysis // *Ageing Research Reviews*. — 2022. — Vol. 83. — P. 101784.
- Olsen L. F., Degn H.* Chaos in biological systems // *Quarterly reviews of biophysics*. — 1985. — Vol. 18, No. 2. — P. 165–225.
- Paredes-Rodriguez E., Vegas-Suárez S., Morera-Herrerias T., De Deurwaerdère P., Miguez C.* The noradrenergic system in Parkinson’s disease // *Frontiers in Pharmacology*. — 2020. — Vol. 11. — P. 435.
- Postnov D. E., Müller F., Schuppner R. B., Schimansky-Geier L.* Dynamical structures in binary media of potassium-driven neurons // *Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*. — 2009. — Vol. 80, No. 3. — P. 031921.
- Roth A., van Rossum M. C. W.* Modeling synapses // *Computational modeling methods for neuroscientists*. — 2009. — Vol. 6, No. 139. — P. 700.
- Rotstein H., Nadim F.* Neurons and neural networks: computational models. — eLS, 2020. — P. 1–11.
- Sears S., Hewett S.* Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance // *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. — 2021. — Vol. 246. — P. 1535370221989263.
- Stimberg M., Brette R., Goodman D. F. M.* Brian 2, an intuitive and efficient neural simulator // *elife*. — 2019. — Vol. 8. — P. e47314.
- Sukenik N., Vinogradov O., Weinreb E., Segal M., Levina A., Moses E.* Neuronal circuits overcome imbalance in excitation and inhibition by adjusting connection numbers // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2021. — Vol. 118, No. 12. — P. e2018459118.
- Ullah G., Cressman Jr. J. R., Barreto E., Schiff S. J.* The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics // *Journal of computational neuroscience*. — 2009. — Vol. 26, No. 2. — P. 171–183.
- Vasile F., Dossi E., Rouach N.* Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain // *Brain Structure and Function*. — 2017. — Vol. 222, No. 5. — P. 2017–2029.

- Verisokin A., Verveiko D., Kirsanov A., Brazhe A., Postnov D.* Computational model of noradrenaline modulation of astrocyte responses to synaptic activity // *Mathematics*. — 2023. — Vol. 11, No. 3. — P. 628.
- Verisokin A. Yu., Verveiko D. V., Postnov D. E., Brazhe A. R.* Modeling of astrocyte networks: toward realistic topology and dynamics // *Frontiers in cellular neuroscience*. — 2021. — Vol. 15. — P. 645068.
- Verkhratsky A., Nedergaard M.* Physiology of astroglia // *Physiological reviews*. — 2018. — Vol. 98, No. 1. — P. 239–389.
- Wheeler D. W., White C. M., Rees C. L., Komendantov A. O., Hamilton D. J., Ascoli G. A.* Hippocampome.org: a knowledge base of neuron types in the rodent hippocampus // *Elife*. — 2015. — Vol. 4. — P. e09960.
- Wilson H. R., Cowan J. D.* Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons // *Biophysical journal*. — 1972. — Vol. 12, No. 1. — P. 1–24.
- Wu X.-X., Shuai J. W.* Multistability in a neuron model with extracellular potassium dynamics // *Physical Review E – Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*. — 2012. — Vol. 85, No. 6. — P. 061911.