

На правах рукописи



Кондрахин Павел Юрьевич

**Многоуровневое математическое моделирование
эпилептических припадков**

1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Работа выполнена в автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»

Научный

руководитель:

Колпаков Федор Анатольевич,

доктор биологических наук

Защита состоится 13 ноября 2026 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета НТУ.1.5.8.14 на базе АНОО ВО «Университет «Сириус» по адресу: 354340, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», Олимпийский пр., д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АНОО ВО «Университет «Сириус»:

<https://siriusuniversity.ru/sveden/science/obyavleniya-o-zashchitakh/>

Автореферат разослан «10» октября 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат биологических наук



Колмыков С. К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эпилепсия является хроническим неврологическим заболеванием, характеризующимся склонностью организма к спонтанному возникновению судорожных приступов [Devinsky и др., 2018]. По различным оценкам, от нее страдает порядка 70 миллионов человек по всему миру. Основой развития приступов при эпилепсии является нарушение баланса в работе возбуждающей и тормозящей систем головного мозга. В норме эти системы находятся в состоянии динамического равновесия, поддерживая оптимальный уровень активности нервных клеток. При эпилепсии возбуждающая активность начинает превалировать над тормозящей, в результате чего группы нейронов переходят в режим патологической синхронизации и начинают генерировать электрические разряды большой мощности. Эти разряды способны распространяться на другие части нервной системы, что приводит к возникновению эпилептического припадка.

Противоэпилептические препараты (ПЭП) способны существенно уменьшить патологическую активность нейронов или полностью ее подавить. Вместе с тем эффективность и переносимость лекарственной терапии существенно различаются между пациентами. Несмотря на наличие более 30 противоэпилептических препаратов с разнообразными механизмами действия, примерно треть пациентов с эпилепсией невосприимчива к медикаментозному лечению [Chen и др., 2018]. В особо тяжелых фармакорезистентных формах эпилепсии прибегают к хирургическим методам лечения. Это отражает сложность и гетерогенность механизмов, лежащих в основе возникновения и поддержания эпилептиформной активности.

Несмотря на значительный прогресс в изучении эпилепсии, механизмы перехода от молекулярных и клеточных нарушений к патологическим паттернам активности, регистрируемым на уровне крупных областей мозга, по-прежнему остаются недостаточно изученными.

Для расширения знаний о механизмах, лежащих в основе эпилепсии, в том числе разрабатываются математические модели. В частности, такие модели могут использоваться в качестве инструмента для исследования механизмов возникновения и развития припадков, анализа последствий воздействия на

молекулярные мишени противоэpileптических препаратов и проверки гипотез о механизмах формирования патологической нейрональной активности.

Степень разработанности темы

Использующиеся в настоящее время математические модели мозга можно условно разделить по уровню описания на три подхода: наноскопический (клеточный), в рамках которого делается акцент на отдельной нервной клетке; микроскопический (популяционный), при котором моделируются взаимодействия между клеточными популяциями; и мезоскопический (региональный), рассматривающий не отдельные нейроны, а целые области мозга.

Модели наноскопического (клеточного) уровня ориентированы на описание биофизических процессов, протекающих в отдельном нейроне, включая динамику мембранного потенциала, ионных токов и клеточных рецепторов [Chizhov и др., 2018; Depannemaesker и др., 2022; Wei и др., 2014]. Такие модели, как правило, обладают высокой биологической интерпретируемостью и позволяют анализировать механизмы нейрональной возбудимости, переходы между физиологическими и патологическими режимами активности, а также влияние фармакологических воздействий на молекулярные мишени. При этом модели клеточного уровня не предназначены для воспроизведения макроскопических электрофизиологических сигналов мозга и не позволяют напрямую анализировать пространственно-временную динамику распространения эpileптической активности на уровне областей мозга, из-за чего слабо применимы к реальным пациентам.

Микроскопические (популяционные) модели описывают взаимодействия между ансамблями нейронов и позволяют учитывать коллективные эффекты в нейронных сетях [Bazhenov и др., 2008; Compte и др., 2003; Golomb, Amitai, 1997]. Несмотря на более высокий уровень абстракции по сравнению с клеточными моделями, такие подходы позволяют с высокой степенью детализации воспроизводить коллективную динамику нейронных сетей, однако их применимость существенно ограничена высокой вычислительной сложностью.

Мезоскопические (региональные) модели с помощью методов, подобных статистической физике, снижают сложность на микроуровне для достижения макроорганизации [Proix и др., 2017; Zhang и др., 2018]. Такие модели оперируют не отдельными

нейронами, а нейронными полями, и способны генерировать достаточно точные макроскопические электрофизиологические сигналы мозга, соответствующие, например, электроэнцефалограмме и потенциалам локального поля, что позволяет исследовать процессы возникновения и распространения эпилептической активности в масштабах всего мозга. Однако используемые в мезоскопических моделях переменные, как правило, носят феноменологический характер и лишь опосредованно связаны с конкретными молекулярными процессами, происходящими на клеточном уровне, что существенно затрудняет обоснование получаемых результатов.

Больших успехов в мезоскопическом подходе добился проект The Virtual Brain (TVB) [Sanzleon и др., 2013], в рамках которого был разработан программный комплекс, находящийся в настоящее время на клиническом испытании, где моделирование мозга используется для прогноза результатов при хирургии эпилепсии [Makhalova и др., 2022].

В то же время существует большое количество данных по геному, транскриптому, липидому, говорящих о том, что на возникновение припадков оказывают большое влияние факторы наноскопического уровня: динамика клеточных рецепторов, генные и метаболические сети, пути передачи сигнала в нейроне и так далее [Löscher и др., 2020]. При этом наноскопический уровень совершенно никак не учитывается в моделях TVB.

Для описания наноскопического уровня хорошо подходит разрабатываемая нашим коллективом платформа BioUML (Biological Universal Modeling Language), используемая в настоящее время в качестве информационной платформы в ряде международных и российских проектов для формального описания и модульного моделирования сложных биологических систем [Kolpakov и др., 2019; Kolpakov и др., 2022].

Также в последнее время всё больше данных указывает на значительную роль эфаптической связи – механизма взаимодействия нейронов посредством изменений электрического потенциала внеклеточной среды без образования синапсов – в формировании патологической синхронизации нейрональной активности при эпилепсии [Greg Stacey, Hilbert, Quail, 2015; Rabinovitch и др., 2024]. Вместе с тем в настоящее время отсутствуют математические модели, которые бы позволяли связать клеточный и региональный

уровни организации мозга с учётом эффектов эфаптической связи и численно оценить её вклад в динамику возникновения и распространения эпилептиформной активности.

Таким образом, представляет интерес воспроизвести в BioUML ряд существующих моделей эпилепсии, позволяющих качественно воспроизводить ряд наблюдаемых во время припадков феноменов, а затем соединить мезоскопический и наноскопический уровни друг с другом, минуя микроскопический. Такой подход позволит построить модель нейронных полей, учитывающую биофизические процессы, протекающие в отдельных нейронах, а также эффекты эфаптической связи, избегая вычислительной сложности, связанной с явным описанием взаимодействий клеточных популяций. При этом наличие мезоскопического уровня обеспечит возможность генерации модельных электрофизиологических сигналов мозга, тогда как наноскопический уровень позволит исследовать влияние модуляции молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов на эпилептиформную активность.

Цель и задачи диссертационного исследования

В рамках магистерской диссертации автором была разработана базовая версия многоуровневой математической модели эпилептических припадков, реализованная на платформе BioUML, которая позволила впервые связать клеточный и региональный уровни описания нейрональной активности в рамках единой вычислительной системы [Kondrakhin, Kolpakov, 2023]. Построенная модель продемонстрировала принципиальную возможность воспроизведения динамики возникновения, распространения и затухания эпилептических припадков с учётом биофизических процессов, происходящих в отдельных нейронах, и макроскопических взаимодействий между областями мозга. Однако базовая версия многоуровневой модели не учитывает динамику большинства основных молекулярных мишеней ПЭП, роль астроцитарной регуляции и вклад эфаптической связи. Кандидатская диссертация посвящена дальнейшему развитию многоуровневой модели.

Целью диссертационного исследования является разработка многоуровневой математической модели эпилептических припадков, связывающей региональный и клеточный уровни организации мозга и позволяющей исследовать влияние динамики

основных молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов и эфаптических взаимодействий на эпилептиформную активность.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и выполнены следующие **задачи**:

1. Разработать программный модуль для платформы BioUML, обеспечивающий построение математических моделей мозга, их редактирование и проведение численных расчетов;
2. Разработать биофизически детализированную модель нейрональной активности клеточного уровня, учитывающую динамику основных молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов и взаимодействие нейронов с астроцитами;
3. Интегрировать разработанную клеточную модель в базовую многоуровневую математическую модель эпилептических припадков и реализовать учёт эфаптических взаимодействий;
4. Провести численный анализ влияния модуляции основных молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов на нейрональную возбудимость и динамику эпилептиформной активности;
5. Провести численную оценку влияния эфаптических взаимодействий на синхронность спайковой активности нейронов и характеристики иктальных периодов.

Научная новизна

Предложен подход к автоматизированному построению модульных математических моделей мозга, при котором структура межрегиональных взаимодействий задается с использованием матриц связности и временных задержек, а подмодели и связи между ними формируются автоматически. Подход реализован в программном модуле «Brain» платформы BioUML.

Разработана модульная биофизически детализированная модель нейрональной активности, объединяющая пресинаптический и постсинаптический нейроны, интернейрон, перисинаптический астроцит и внеклеточное пространство и учитывающая динамику основных молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов и механизмы астроцитарной регуляции.

Разработанная клеточная модель интегрирована в базовую многоуровневую математическую модель эпилептических припадков, которая дополнительно расширена за счет учёта

эфаптических взаимодействий. Впервые в рамках многоуровневой модели, связывающей клеточный и региональный уровни описания эпилептиформной активности, реализовано воздействие рассчитываемого на региональном уровне потенциала локального поля на мембранные потенциалы нейронов клеточного уровня.

Численно показано, что учёт эфаптических взаимодействий в разработанной многоуровневой модели приводит к повышению синхронности спайковой активности нейронов и увеличению продолжительности икталных периодов.

Теоретическая значимость диссертационного исследования

Разработанный подход к многоуровневому математическому моделированию мозга позволяет в рамках единой вычислительной системы связать феноменологическое описание эпилептиформной активности на уровне областей мозга с биофизически интерпретируемыми процессами клеточного уровня. Многоуровневая модель позволяет исследовать, каким образом изменение активности молекулярных компонентов нейрональной возбудимости и синаптической передачи отражается на динамике эпилептиформной активности регионального уровня, а также учитывать обратное влияние рассчитываемого на региональном уровне потенциала локального поля на активность нейронов посредством эфаптических взаимодействий. Полученные численные результаты дополняют представления о возможной роли эфаптических взаимодействий при эпилепсии, показывая, что в рамках разработанной модели их учёт приводит к усилению синхронизации спайковой активности нейронов и увеличению продолжительности икталных периодов.

Практическая значимость диссертационного исследования

Разработан программный модуль «Brain» для платформы BioUML, обеспечивающий создание, редактирование и проведение численных расчетов математических моделей мозга. Модуль позволяет задавать пространственную структуру моделируемой системы с использованием матриц связности и временных задержек и автоматически формировать на их основе модульную структуру модели, что сокращает объем ручного построения однотипных подмоделей и связей между ними. Разработанные клеточная и многоуровневая модели могут использоваться для проведения вычислительных экспериментов по исследованию влияния изменений активности молекулярных мишеней

противоэпилептических препаратов и эфалтических взаимодействий на нейрональную возбудимость и динамику эпилептиформной активности.

Файлы разработанной многоуровневой модели, скрипты для проведения численных расчетов, результаты вычислительных экспериментов и Jupyter-ноутбуки для их обработки и визуализации размещены в открытом репозитории GitLab по ссылке: <https://gitlab.sirius-web.org/brain/extended-multilevel-model-of-epilepsy>

Программный модуль «Brain» зарегистрирован как программа для ЭВМ, а разработанный способ моделирования активности головного мозга пациента с эпилепсией защищен патентом на изобретение.

Методология и методы исследования

В работе использовались методы математического и компьютерного моделирования биологических систем. Построение, интеграция и численный расчет математических моделей выполнялись на платформе BioUML.

Для построения многоуровневой математической модели эпилептических припадков использован модульный подход, реализованный в BioUML. В рамках данного подхода математические модели процессов, протекающих на региональном и клеточном уровнях организации мозга, представлялись в виде отдельных взаимодействующих подмоделей. Связи между областями мозга задавались с использованием матриц связности и временных задержек, а взаимодействие подмоделей различных уровней осуществлялось посредством передачи между ними соответствующих модельных переменных.

Численные расчеты многоуровневой модели проводились в BioUML с использованием алгоритма, основанного на принципах агентного моделирования, позволяющего рассчитывать отдельные подмодели на соответствующих им временных шкалах и обеспечивать обмен данными между ними. Математическое описание исследуемых процессов осуществлялось с использованием систем обыкновенных и стохастических дифференциальных уравнений, операций присваивания и дискретных событий. Для численного решения стохастических дифференциальных уравнений в BioUML были реализованы численные решатели, основанные на методах Эйлера – Маруямы и Хьюна.

Исследование свойств разработанной модели проводилось посредством вычислительных экспериментов с варьированием параметров и сравнением динамики модели при различных условиях. Для количественной оценки эфаптических эффектов использовался динамический индекс синхронности спайкования, основанный на корреляционном анализе сглаженных последовательностей спайков нейронов.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан программный модуль «Brain» для платформы BioUML, позволяющий создавать, редактировать и проводить численные расчеты математических моделей мозга с использованием матриц связности и временных задержек.
2. Разработана многоуровневая математическая модель эпилептических припадков, которая позволяет связать динамику возникновения и распространения эпилептиформной активности между областями мозга с биофизическими процессами в отдельных нервных клетках, включая динамику основных молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов и эфаптических взаимодействий.
3. Численно показано, что эфаптические взаимодействия повышают синхронность спайковой активности нейронов и увеличивают продолжительность иктальных периодов, усиливая тем самым патологическую нейрональную синхронизацию.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты работы были представлены и обсуждены на следующих российских и международных конференциях: Международная конференция молодых ученых: биоинформатиков, биотехнологов, биофизиков, вирусологов и молекулярных биологов (OpenBio-2023, Новосибирская область, Россия), Международная конференция по биоинформатике, структуре и регуляции генома (BGRS/SB 2024 и BGRS/SB 2026, г. Новосибирск, Россия), Всероссийская конференция с международным участием Биохимия человека (2024, г. Москва, Россия), Симпозиум по биоинформатике и компьютерному молекулярному моделированию лекарственных средств (BCADD-2024, г. Москва, Россия), Международная московская конференция по вычислительной молекулярной биологии (MCCMB-2025, г. Москва, Россия), Международная конференция Volga Neuroscience Meeting (VNM-2025, Нижегородская область, Россия).

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием опубликованных и апробированных математических моделей в качестве основы отдельных подмоделей, применением стандартных методов численного решения дифференциальных уравнений и сопоставлением результатов численных расчетов с известными экспериментальными и теоретическими данными. Корректность воспроизведения региональной динамики эпилептиформной активности подтверждена анализом характерных динамических режимов и бифуркационных переходов, а результаты моделирования процессов клеточного уровня согласуются с известными физиологическими механизмами нейрональной возбудимости.

Соответствие диссертационной работы научной специальности

Тема диссертации, цель и задачи исследования, публикации по работе и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют заявленной специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика», и соответствуют п. 1 «Математическое и компьютерное моделирование живых систем: биомолекул, ферментативных реакций, метаболических и сигнальных путей, субклеточных структур, клеток, тканей, органов, систем органов, организмов, популяций, биоценозов», п. 18 «Нелинейные процессы и самоорганизация в биологических системах» и п. 21. «Решение задач медицинской диагностики, прогнозирования исходов заболеваний и эффективности медицинских вмешательств с помощью математического аппарата и вычислительных алгоритмов» паспорта научной специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика».

Публикации

Материалы диссертационной работы отражены в 11 научных работах. Опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и/или Scopus, в том числе 3 статьи в журналах первого квартиля (Q1). Кроме того, опубликована 1 работа в индексируемой базой Scopus сборнике трудов международной конференции и 6 работ в сборниках трудов и тезисов научных конференций. По

результатам диссертационной работы зарегистрирована 1 программа для ЭВМ и получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Основная часть результатов, составляющих содержание диссертационной работы, получена автором самостоятельно. Автором выполнены разработка программного модуля «Brain» для платформы BioUML, разработка и модификация математических моделей, их интеграция в многоуровневую модель эпилептических припадков, программная реализация эфаптических взаимодействий, постановка и проведение вычислительных экспериментов, анализ и визуализация полученных результатов. Исходная концепция многоуровневого математического моделирования мозга была сформулирована научным руководителем Ф. А. Колпаковым. Исследования эфаптических взаимодействий выполнялись при научно-консультационной поддержке Б. А. Сагалаева.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, содержит 60 рисунков и 23 таблицы. Список литературы включает 135 источников. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, главы результаты и обсуждение, заключения, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, выводов, списка публикаций по теме диссертации, списка сокращений и условных обозначений, списка литературных источников и 4 приложений.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю Ф. А. Колпакову за научное руководство, формулировку исходной концепции многоуровневого математического моделирования мозга и поддержку на всех этапах выполнения работы. Кроме того, автор благодарит Б. А. Сагалаева за консультации по вопросам эфаптических взаимодействий и обсуждение результатов соответствующей части исследования, а также И. Н. Киселева за консультации по техническим аспектам работы с платформой BioUML.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационного исследования, приведена степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи

исследования, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, приведены сведения о степени достоверности и апробации результатов, соответствии диссертационной работы научной специальности, публикациях и личном вкладе автора.

В первой главе диссертационной работы рассмотрены биофизические основы нейрональной возбудимости и синаптической передачи, эпилепсия и эфалтическая связь. Рассмотрены концептуальные и методологические основы математического моделирования мозга и проведен обзор существующих математических моделей мозга. Основное внимание уделено математическим моделям, применяемым для описания нейрональной активности в целом и эпилептиформной активности в частности на региональном и клеточном уровнях организации мозга.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные в диссертационной работе. Пространственная структура взаимодействий между регионами мозга задавалась матрицами связности и временных задержек, определяющих соответственно силы передаваемых между регионами сигналов и временные задержки их передачи. Построение и численный расчет математических моделей выполнялись на платформе BioUML с использованием модульного подхода, в рамках которого математические модели процессов, протекающих на региональном и клеточном уровнях организации мозга, представлялись в виде отдельных взаимодействующих подмоделей. Численный расчет проводился с использованием алгоритма, основанного на принципах агентного моделирования [Hernández и др., 2009] и позволяющего рассчитывать отдельные подмодели на соответствующих им временных шкалах с обменом данными между ними. Математическое описание осуществлялось с использованием систем обыкновенных и стохастических дифференциальных уравнений, операций присваивания и дискретных событий. Для численного решения стохастических дифференциальных уравнений в BioUML были реализованы решатели, основанные на методах Эйлера – Маруямы и Хьюна. Для количественной оценки эфалтических эффектов использовался динамический индекс синхронности спайкования, основанный на корреляционном анализе сглаженных последовательностей спайков нейронов.

В третьей главе приведены основные результаты диссертационной работы и их обсуждение.

В разделе 3.1 описана разработанная многоуровневая математическая модель эпилепсии. Генерация многоуровневой модели проводится на основе матриц связности и задержек. Многоуровневая модель содержит одну региональную подмодель, моделирующую взаимодействия между регионами мозга, каждому региону которой соответствует клеточная подмодель и подмодель динамики рецепторов. Структура разработанной модели представлена на Рисунке 1.

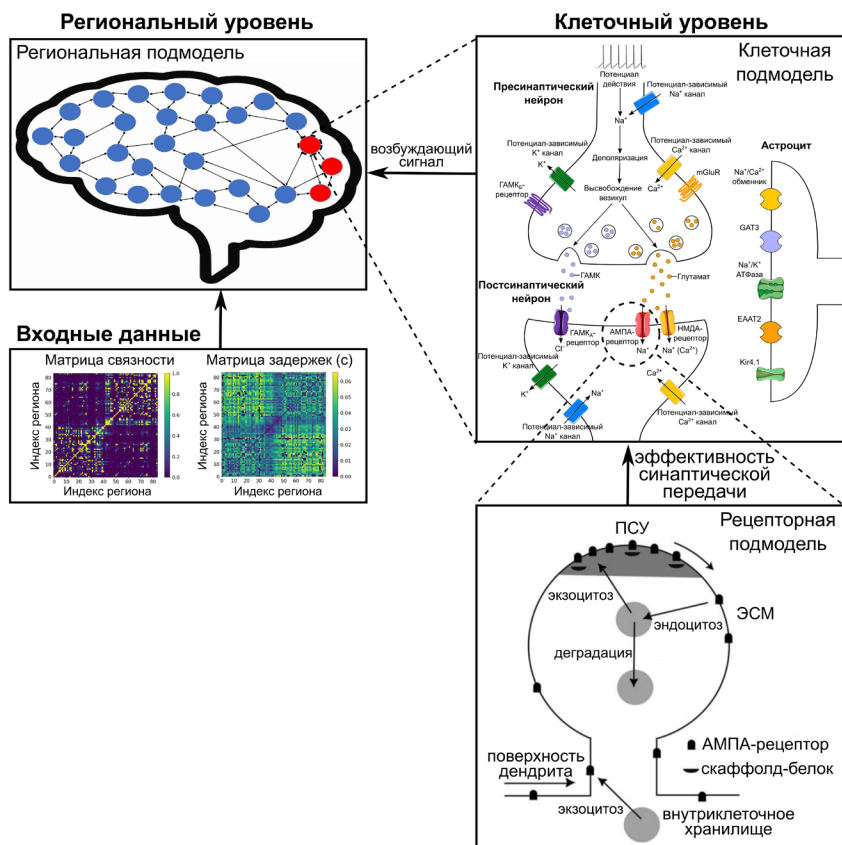


Рисунок 1 – Структура многоуровневой модели. Обозначения: mGluR – метаботропные глутаматные рецепторы; EAAT2 – транспортер возбуждающих аминокислот; GAT3 – ГАМК-транспортер; Kir4.1 – калиевые каналы внутреннего выпрямления

Региональная подмодель основана на модели «Эпилептор» [Jirsa и др., 2014], описывающей взаимодействия между взаимосвязанными регионами мозга, и модифицирована с учётом временных задержек передачи сигналов между регионами, как это сделано в работах [Jirsa и др., 2017; Moosavi, Jirsa, Truccolo, 2022]. Из соответствующей клеточной подмодели на региональный уровень передается возбуждающий сигнал, отражающий нормированную частоту генерации потенциалов действия. Эффективность межрегионального взаимодействия определяется синаптической силой соответствующего региона, рассчитываемой на основе относительной плотности АМПА-рецепторов. Рассчитываемый на региональном уровне потенциал локального поля передается в клеточную подмодель и используется для учёта эфпатических взаимодействий.

Клеточная подмодель основана на разработанной автором биофизически детализированной модели нейрональной активности [Kondrakhin, Kolpakov, 2026] и включает пресинаптический и постсинаптический нейроны, интернейрон, перисинаптический астроцит и внеклеточное пространство. Она описывает передачу возбуждения через синаптическую щель и учитывает динамику основных молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов, включая потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы, АМПА-, НМДА- и ГАМК-рецепторы, а также механизмы астроцитарной регуляции.

Подмодель динамики рецепторов основана на модели динамики перемещений АМПА-рецепторов в дендритном шипике [Earnshaw, Bressloff, 2006]. В интериктальные периоды включается режим долговременной депрессии, приводящий к уменьшению числа АМПА-рецепторов в постсинаптическом уплотнении. Рассчитываемая относительная плотность АМПА-рецепторов определяет эффективность синаптической передачи на клеточном уровне и синаптическую силу соответствующего региона.

В разделе 3.2 описан разработанный программный модуль «Brain» для платформы BioUML, предназначенный для построения и численного расчета математических моделей мозга. Модуль позволяет работать как с самостоятельными моделями отдельных уровней организации мозга, так и с многоуровневыми моделями, объединяющими несколько уровней в рамках единой вычислительной системы.

В модуле реализован специальный тип диаграмм «Brain model», поддерживающий стандартные математические сущности BioUML и специализированные объекты для задания матриц связности, матриц задержек и параметров подмоделей. На основе таких диаграмм могут автоматически формироваться модульные диаграммы моделей мозга.

При генерации многоуровневой модели автоматически создаются региональная, клеточные и рецепторные подмодели, а также связи между ними. После построения модели ее численный расчет может выполняться с использованием доступных в BioUML численных решателей. Результаты симуляций могут быть визуализированы средствами платформы или экспортированы для дальнейшей обработки. Пример исходной диаграммы типа «Brain model» и автоматически сгенерированной на ее основе модульной диаграммы представлен на Рисунке 2.

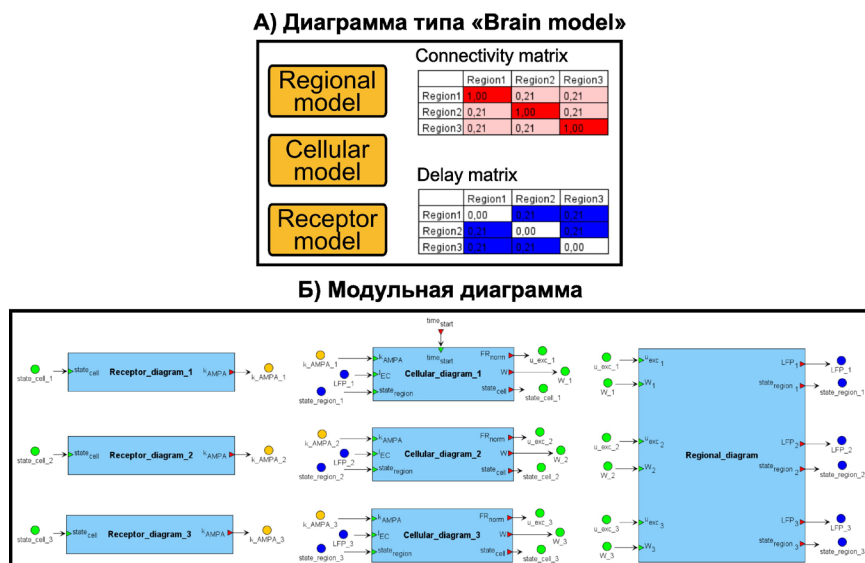


Рисунок 2 – Диаграмма типа «Brain model» и сгенерированная на ее основе модульная диаграмма многоуровневой модели. Для компактности изображена система из трех регионов. (А) Диаграмма типа «Brain model», включающая матрицы связностей и задержек и объекты, задающие параметры подмоделей; (Б) Модульная диаграмма, содержащая отдельные модули для региональной, клеточных и рецепторных подмоделей

Разработка модуля «Brain» позволила формализовать процесс построения многоуровневых моделей мозга в BioUML. В отличие от ручного создания большого числа однотипных блоков и связей, модуль обеспечивает автоматическую генерацию структуры модели на основе компактного описания. Это упрощает создание моделей с большим числом регионов, снижает вероятность ошибок при задании связей между подмоделями и позволяет повторно использовать одну и ту же схему для различных наборов матриц связности и задержек и параметров модели.

В разделе 3.3 представлены результаты численных расчетов многоуровневой модели.

В разделе 3.3.1 приведены детали численных симуляций. Расчеты проводились для системы из 84 регионов с использованием пациент-специфичных матриц связности и задержек. В качестве эпилептогенного региона, являющегося очагом возникновения эпилептических припадков, задавался регион с индексом 64, соответствующий парагиппокампальной извилине правого полушария мозга. Все остальные регионы считались здоровыми, то есть не способными самостоятельно проявлять эпилептиформную активность.

В разделе 3.3.2 представлены результаты моделирования стандартного сценария при базовых значениях параметров модели без целенаправленной модуляции активности отдельных компонентов.

В разделе 3.3.2.1 приведены результаты расчета региональной подмодели. На региональном уровне в ходе расчета наблюдались три иктальных периода. В двух случаях эпилептиформная активность распространялась из эпилептогенного региона на здоровые регионы, тогда как в последнем иктальном периоде она оставалась локализованной в эпилептогенном регионе. По мере снижения синаптических сил регионов уменьшалась глобальная сила связности, что затрудняло дальнейшее распространение припадков. Проекция траектории эпилептогенного региона качественно соответствовала бифуркационной диаграмме исходной модели «Эпилептор» [Jirsa и др., 2014].

В разделе 3.3.2.2 приведены результаты расчета клеточных подмоделей. Источником эпилептиформной активности эпилептогенной клеточной подмодели являлась стимуляция пресинаптического нейрона внешне приложенным током, тогда как

активность здоровых клеточных подмоделей инициировалась региональным уровнем при распространении припадка на соответствующий регион. Изменения концентраций ионов и нейромедиаторов происходили в пределах физиологически характерных значений. По мере снижения плотности АМПА-рецепторов происходило затухание активности эпилептогенной клеточной подмодели.

В разделе 3.3.2.3 приведены результаты расчета рецепторных подмоделей. После завершения иктальной активности соответствующая подмодель переходила в режим долговременной депрессии, сопровождавшийся уменьшением числа АМПА-рецепторов в постсинаптическом уплотнении и снижением их относительной плотности. Это приводило к ослаблению синаптической передачи на клеточном уровне и синаптической силы соответствующего региона.

В разделе 3.3.3 приведены примеры моделирования противозепилептических воздействий. Рассмотренные вычислительные эксперименты были направлены на качественное воспроизведение ожидаемых эффектов воздействия на молекулярные мишени ПЭП. При этом количественное моделирование действия конкретных препаратов и дозозависимых эффектов в работе не проводилось.

В разделе 3.3.3.1 исследовалось ингибирование потенциал-зависимых натриевых каналов. Постепенное снижение их максимальной проводимости приводило к уменьшению амплитуды потенциалов действия и затуханию эпилептиформной активности. При снижении проводимости более чем на 15% нарушалась передача возбуждения к постсинаптическому нейрону, а при снижении более чем на 40% прекращалась генерация потенциалов действия уже в пресинаптическом нейроне.

В разделе 3.3.3.2 исследовалось усиление ГАМК-опосредованного торможения. Стимуляция интернейрона приводила к высвобождению ГАМК и увеличению ее концентрации в синаптической щели. Активация ГАМК_A-рецепторов вызывала снижение частоты и амплитуды колебаний мембранного потенциала, а активация пресинаптических ГАМК_B-рецепторов дополнительно снижала высвобождение глутамата. В результате мембраны пре- и постсинаптического нейронов переставали деполяризоваться выше

порогового значения, генерация потенциалов действия прекращалась и синаптическая передача останавливалась.

В разделе 3.3.4 проведена оценка эффектов эфаптических взаимодействий. Результаты представлены на Рисунке 3.

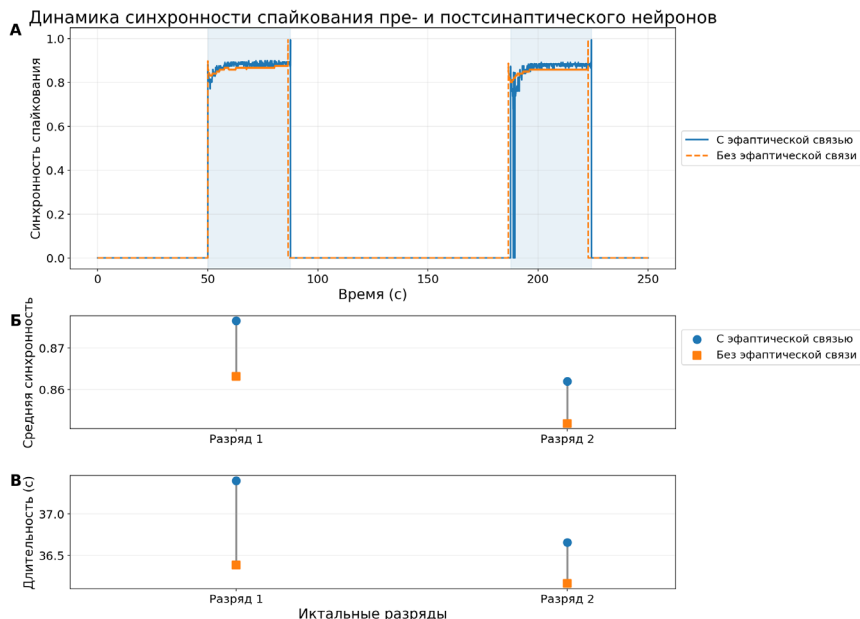


Рисунок 3 – Влияние эфаптической связи на синхронность спайкования и длительность иктальных разрядов клеточной подмодели. **(А)** Динамика индекса синхронности спайкования пре- и постсинаптического нейронов при наличии и отсутствии эфаптической связи. Заливкой выделены иктальные периоды; **(Б)** Средние значения индекса синхронности в иктальных периодах; **(В)** Длительности иктальных периодов

Сравнивались расчеты многоуровневой модели при наличии и отсутствии воздействия потенциала локального поля на мембранные потенциалы пре- и постсинаптического нейронов. Учёт эфаптической связи сопровождался повышением синхронности спайкования нейронов и увеличением продолжительности иктальных периодов. Аналогичный характер влияния сохранялся во всех проведенных расчетах и для всех клеточных подмоделей, в которых возникала иктальная активность.

Таким образом, проведенные расчеты показали, что эфаптическая связь повышает уровень патологической синхронизации и продлевает длительность иктальных периодов.

В разделе 3.3.5 для дополнительной оценки влияния отдельных компонентов клеточной подмодели на эпилептиформную активность проводилось изолированное варьирование их активности. Потенциал-зависимые натриевые и калиевые каналы и нейрональная натрий-калиевая АТФаза в наибольшей степени определяли возможность формирования и поддержания иктального режима уже на пресинаптическом нейроне. Потенциал-зависимые кальциевые каналы, АМПА-рецепторы, кальциевая АТФаза и астроцитарная натрий-калиевая АТФаза преимущественно определяли передачу патологического возбуждения от пре- к постсинаптическому нейрону.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе выполнено дальнейшее развитие подхода к многоуровневому математическому моделированию эпилептических припадков, направленное на объединение описания эпилептиформной активности на уровне областей мозга с биофизическими процессами клеточного уровня.

Для построения и проведения численных расчетов математических моделей мозга разработан программный модуль «Brain» для платформы BioUML. Модуль обеспечивает задание пространственной структуры мозга с помощью матриц связности и временных задержек, описание параметров отдельных подмоделей и автоматическую генерацию модульной структуры многоуровневой модели. Такой подход позволяет перейти от ручного построения большого числа однотипных подмоделей и связей между ними к их автоматическому формированию на основе компактного описания структуры моделируемой системы.

Для описания процессов клеточного уровня разработана биофизически детализированная модель нейрональной активности, учитывающая динамику основных молекулярных мишеней ПЭП и участие астроцита в поддержании ионного и нейромедиаторного гомеостаза.

Разработанная ранее базовая многоуровневая модель была расширена за счет использования биофизически детализированной

модели нейрональной активности в качестве обновленной клеточной подмодели, а также реализации учёта эфаптических взаимодействий.

Численные расчеты разработанной многоуровневой модели продемонстрировали согласованное воспроизведение эпилептиформной активности на региональном и клеточном уровнях. Проведенные эксперименты по модуляции основных молекулярных мишеней ПЭП показали, что модель воспроизводит ожидаемые противосудорожные эффекты и позволяет проследивать их проявление на различных уровнях организации мозга.

Отдельно проведена численная оценка вклада эфаптических взаимодействий в динамику эпилептиформной активности. Показано, что учёт воздействия потенциала локального поля на мембранные потенциалы нейронов приводит к повышению синхронности спайковой активности и увеличению продолжительности иктальных периодов, способствуя тем самым усилению патологической нейрональной синхронизации.

Таким образом, разработанный подход расширяет возможности математического моделирования эпилептических припадков за счет совместного учёта макроскопической динамики распространения эпилептиформной активности и биофизических механизмов клеточного уровня. Созданная многоуровневая модель и программный модуль «Brain» позволяют проводить вычислительные эксперименты по исследованию влияния молекулярных механизмов и эфаптических взаимодействий на динамику эпилептических припадков.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

Модульная структура разработанной многоуровневой модели обеспечивает возможность ее дальнейшего расширения за счет включения дополнительных клеточных и молекулярных механизмов. Перспективными направлениями являются использование более детализированной кинетики потенциал-зависимых ионных каналов, включение внутриклеточных сигнальных путей, переход к количественному моделированию действия конкретных ПЭП с учётом фармакокинетики и концентрационно-зависимых эффектов, а также исследование воздействий, направленных на снижение синхронизирующего влияния эндогенных электрических полей.

ВЫВОДЫ

1. Разработан программный модуль «Brain» для платформы BioUML, обеспечивающий создание и редактирование математических моделей мозга, задание их пространственной структуры с использованием матриц связности и временных задержек, автоматическую генерацию модульной структуры многоуровневых моделей и проведение численных расчетов.
2. Разработана биофизически детализированная модель нейрональной активности клеточного уровня, включающая пре- и постсинаптический нейроны, интернейрон, перисинаптический астроцит и внеклеточное пространство и учитывающая динамику основных молекулярных мишеней противоэpileптических препаратов.
3. Разработанная клеточная модель интегрирована в базовую многоуровневую математическую модель эpileптических припадков. В результате получена расширенная модель, связывающая динамику возникновения и распространения эpileптиформной активности между областями мозга с биофизическими процессами клеточного уровня и учитывающая эфалгическое воздействие потенциала локального поля на мембранные потенциалы нейронов.
4. Численные эксперименты по модуляции основных молекулярных мишеней противоэpileптических препаратов показали, что разработанная многоуровневая модель воспроизводит ожидаемые противосудорожные эффеkты и позволяет проследивать их проявление на клеточном и региональном уровнях организации мозга.
5. Численно показано, что учёт эфалгических взаимодействий повышает синхронность спайковой активности пре- и постсинаптического нейронов и увеличивает продолжительность икталных периодов. Данный характер влияния сохранялся во всех проведенных расчетах и во всех клеточных подмоделях, в которых возникала икталная активность.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, входящих в наукометрические базы Web of Science и/или Scopus

1. **Кондрахин П. Ю., Колпаков Ф. А.** Многоуровневая математическая модель эpileптических припадков //

Математическая биология и биоинформатика. – 2023. – Т. 18. – № 2. – С. 479-516. (RSCI)

2. **Kondrakhin P. Y.**, Kolpakov F. A. Modular Model of Neuronal Activity That Captures the Dynamics of Main Molecular Targets of Antiepileptic Drugs // International journal of molecular sciences. – 2026. – Т. 27. – № 1. – С. 490. (Q1)

3. **Kondrakhin P. Y.**, Dubrovin S. V., Kolpakov F. A., Sagalajev B. Regular afferent activity and structural homogeneity gate ephaptic synchronization in the dorsal column // Frontiers in Human Neuroscience. – 2026. – Т. 20. (Q1)

4. **Kondrakhin P. Y.**, Dubrovin S. V., Chupov E. A., Kolpakov F. A., Sagalajev B. Ephaptic coupling between neurons: A systematic review of mathematical models // BMC Bioinformatics. – 2026. (Q1)

Другие публикации из списка Scopus:

5. **Kondrakhin P.**, Dubrovin S., Kabir M. S., Kolpakov F., Sagalajev B. Ephaptic Coupling and Regular Firing Optimize Tactile Signal Transmission in the Dorsal Column // Proceedings - 7th International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces, CNN 2025. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc. – 2025. – С. 40–43.

Публикации в сборниках трудов конференций:

6. **Кондрахин П. Ю.**, Колпаков Ф. А. Многоуровневая математическая модель эпилептических припадков // X Международная конференция молодых ученых: биоинформатиков, биотехнологов, биофизиков, вирусологов и молекулярных биологов: сб. тез. OpenBio-2023. ИПЦ НГУ. – 2023. – С. 37–38.

7. **Kondrakhin P.**, Kolpakov F. Multilevel mathematical model of epileptic seizures // 14th International Multiconference Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2024): Abstracts. ИЦиГ СО РАН. – 2024. – С. 2074–2076.

8. **Kondrakhin P.**, Kolpakov F. Mathematical modeling of drug therapy // XXX Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery (BCADD-2024): Proceedings. М.: Институт биомедицинской химии. – 2024. – С. 93.

9. **Кондрахин П. Ю.**, Колпаков Ф. А. Математическое моделирование лекарственной терапии эпилепсии // Биохимия человека: материалы Всероссийской конференции с международным участием. М.: Е-ноты. – 2024. – С. 62.

10. **Кондрахин П. Ю.**, Колпаков Ф. А. Модульная модель нейрональной активности, учитывающая динамику основных

молекулярных мишеней противоэpileптических препаратов // 12-я Московская конференция по вычислительной молекулярной биологии (MCCMB-2025): сборник тезисов – 2025. – С. 369–372.

11. **Kondrakhin P.**, Kolpakov F., Sagalajev B. Extended multilevel mathematical model of epileptic seizures // 15th International Multiconference Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2026): Abstracts. ИЦиГ СО РАН. – 2026. – С. 1514–1516.

Результаты интеллектуальной деятельности:

12. **Кондрахин П. Ю.**, Колпаков Ф. А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024614203 «Модуль Brain для платформы BioUML» : заявл. 26.12.2023 : опубл. 21.02.2024; заявитель Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус».

13. **Кондрахин П. Ю.**, Колпаков Ф. А. Патент на изобретение № 2841470 «Способ моделирования активности головного мозга пациента с эпилепсией» : заявл. 31.05.2024: опубл. 06.06.2025; заявитель Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус».