

*На правах рукописи*



Кондрахин Павел Юрьевич

## **Многоуровневое математическое моделирование эпилептических припадков**

1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

**Научный руководитель:**  
доктор биологических наук  
Колпаков Федор Анатольевич

Федеральная территория «Сириус»

2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                               | 3   |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                              | 13  |
| 1.1 Биофизические основы нейрональной возбудимости .....                                                                    | 13  |
| 1.2 Синаптическая передача .....                                                                                            | 20  |
| 1.3 Эпилепсия.....                                                                                                          | 25  |
| 1.4 Эфаптическая связь .....                                                                                                | 31  |
| 1.5 Концептуальные и методологические основы математического моделирования мозга....                                        | 32  |
| 1.6 Обзор математических моделей мозга .....                                                                                | 39  |
| 1.7 Заключение по обзору литературы .....                                                                                   | 78  |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....                                                                                           | 80  |
| 2.1 Материалы.....                                                                                                          | 80  |
| 2.2 Методы .....                                                                                                            | 81  |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....                                                                                      | 89  |
| 3.1 Разработка многоуровневой математической модели эпилепсии .....                                                         | 89  |
| 3.2 Разработка модуля «Brain» для платформы BioUML для работы с математическими моделями мозга.....                         | 110 |
| 3.3 Результаты численных расчетов многоуровневой модели.....                                                                | 112 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                            | 138 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                | 141 |
| СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ .....                                                                                 | 142 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....                                                                              | 144 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                      | 145 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ.....                                                                                                             | 156 |
| Приложение А. Соответствие номеров регионов, используемых в подмодели регионального уровня, физическим областям мозга ..... | 156 |
| Приложение Б. Значения параметров и начальные значения переменных региональной подмодели.....                               | 158 |
| Приложение В. Полное описание всех уравнений, значений параметров и начальных значений переменных клеточной подмодели ..... | 159 |
| Приложение Г. Значения параметров и начальные значения переменных подмодели динамики рецепторов.....                        | 179 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Эпилепсия является хроническим неврологическим заболеванием, характеризующимся склонностью организма к спонтанному возникновению судорожных приступов [1]. 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 [2]. 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 противоэпилептических препаратов и проверки гипотез о механизмах формирования патологической нейрональной активности.

## Степень разработанности темы

Используемые 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 [3, 4, 5]. 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 эпилептической 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 [6, 7, 8]. 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 [9, 10]. Такие модели оперируют не отдельными нейронами, а нейронными полями, и способны генерировать достаточно точные макроскопические электрофизиологические сигналы мозга, соответствующие, например, электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и потенциалам локального поля (ПЛП), 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) [11], в рамках которого был разработан программный комплекс, находящийся в настоящее время на клиническом испытании, где моделирование мозга используется для прогноза результатов при хирургии эпилепсии [12].

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 [13]. 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 [14, 15].

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 [16, 17]. 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 [18]. 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 противоэpileптических препаратов и механизмы астроцитарной регуляции.

Разработанная клеточная модель интегрирована в базовую многоуровневую математическую модель эpileптических припадков, которая дополнительно расширена за счет учёта эфаптических взаимодействий. Впервые в рамках многоуровневой модели, связывающей клеточный и региональный уровни описания эpileптиформной 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 иктальных периодов.

## **Теоретическая значимость диссертационного исследования**

Разработанный подход к многоуровневому математическому моделированию мозга позволяет в рамках единой вычислительной системы связать феноменологическое описание эpileптиформной 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 эpileптиформной 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 иктакльных 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 эфаптических 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 [19], а разработанный способ моделирования активности головного мозга пациента с эпилепсией защищен патентом на изобретение [20].

### **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 эфалгических 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 противосеипептических препаратов и эфалгических взаимодействий.

3. Численно показано, что эфептические 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 эфептических 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.

### **Структура и объем 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.

## 1.1 Биофизические основы нейрональной возбудимости

### 1.1.1 Строение нейрона

Клеточный состав мозга представлен нейронами, являющимися основными элементами генерации и передачи сигналов, а также клетками нейроглии, выполняющими вспомогательные функции и обеспечивающими поддержание специфического микроокружения для нейронов.

Нейрон, или нервная клетка, представляет собой электрически возбудимую клетку, являющуюся структурно-функциональной единицей нервной системы и предназначенную для приёма, обработки и передачи информации посредством электрических и химических сигналов. В головном мозге человека насчитывается порядка  $10^{11}$  нейронов

Типичный нейрон включает тело клетки (сому), ядро и отростки (Рисунок 1.1.1).

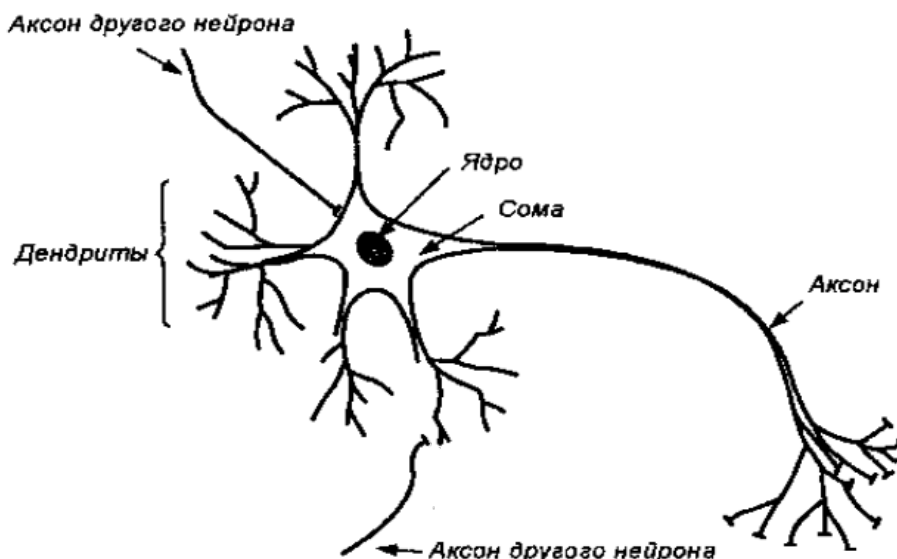


Рисунок 1.1.1 – Схематичное представление строения нейрона [21]

Отростки нейрона подразделяются на два типа: дендриты и аксоны. Дендриты представляют собой, как правило, короткие разветвленные отростки, посредством которых нейрон получает входящую информацию от других нервных клеток. Аксон – длинный отросток, по которому информация передаётся от тела нейрона к другим клеткам. Большинство аксонов в

центральной нервной системе покрыто электроизолирующей миелиновой оболочкой, наличие которой приводит к увеличению скорости проведения сигналов по сравнению с немиелинизированными отростками. Как правило, нейрон имеет множество дендритов и лишь один аксон. Число синаптических связей одного нейрона с другими клетками может достигать  $10^4$  и более.

### **1.1.2 Мембранный потенциал и потенциал действия**

Мембрана всех живых клеток поляризована, поскольку ее внутренняя сторона несет отрицательный заряд по сравнению с внеклеточной средой. Поддержание разности потенциалов обеспечивается избирательной проницаемостью мембраны для ионов калия ( $K^+$ ), натрия ( $Na^+$ ), кальция ( $Ca^{2+}$ ) и хлора ( $Cl^-$ ), реализуемой преимущественно за счёт функционирования ионных каналов. Разность электрических потенциалов между внутренней и внешней сторонами мембраны называется мембранным потенциалом (МП), или мембранным напряжением. Динамика мембранного потенциала обуславливает свойство возбудимости клеток и определяет их способность реагировать на внешние и внутренние воздействия, составляя тем самым основу механизма передачи сигналов.

Потенциал покоя (ПП) представляет собой значение мембранного потенциала клетки в состоянии физиологического покоя. Для нейронов типичное значение потенциала покоя составляет порядка минус 70 мВ.

При воздействии на возбудимую клетку раздражителя, приводящего к достижению мембранным потенциалом порогового значения, происходит кратковременное (порядка миллисекунд) изменение мембранного потенциала, характеризующееся его быстрым возрастанием и последующим возвратом к уровню потенциала покоя. В ходе этого процесса внутренняя сторона мембраны временно приобретает положительный заряд относительно наружной. Такое резкое изменение мембранного потенциала называется потенциалом действия (ПД), или нервным импульсом; в литературе также используются термины «спайк» или «пик». Пример одиночного спайка приведён на Рисунке 1.1.2.

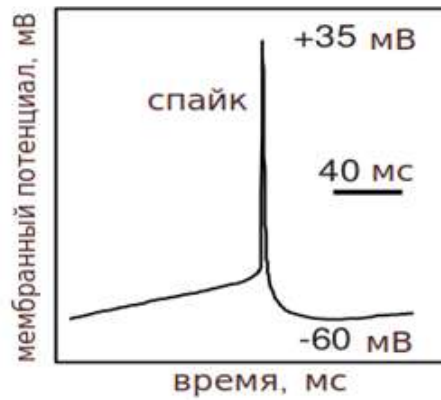


Рисунок 1.1.2 – Схематичное представление потенциала действия [22]

Увеличение МП относительно уровня покоя называют деполяризацией, а его уменьшение – гиперполяризацией. Минимальное изменение мембранного потенциала, при котором деполяризация мембраны достигает критического уровня, достаточного для возникновения потенциала действия, называется пороговым потенциалом. Основные фазы развития потенциала действия представлены на Рисунке 1.1.3.

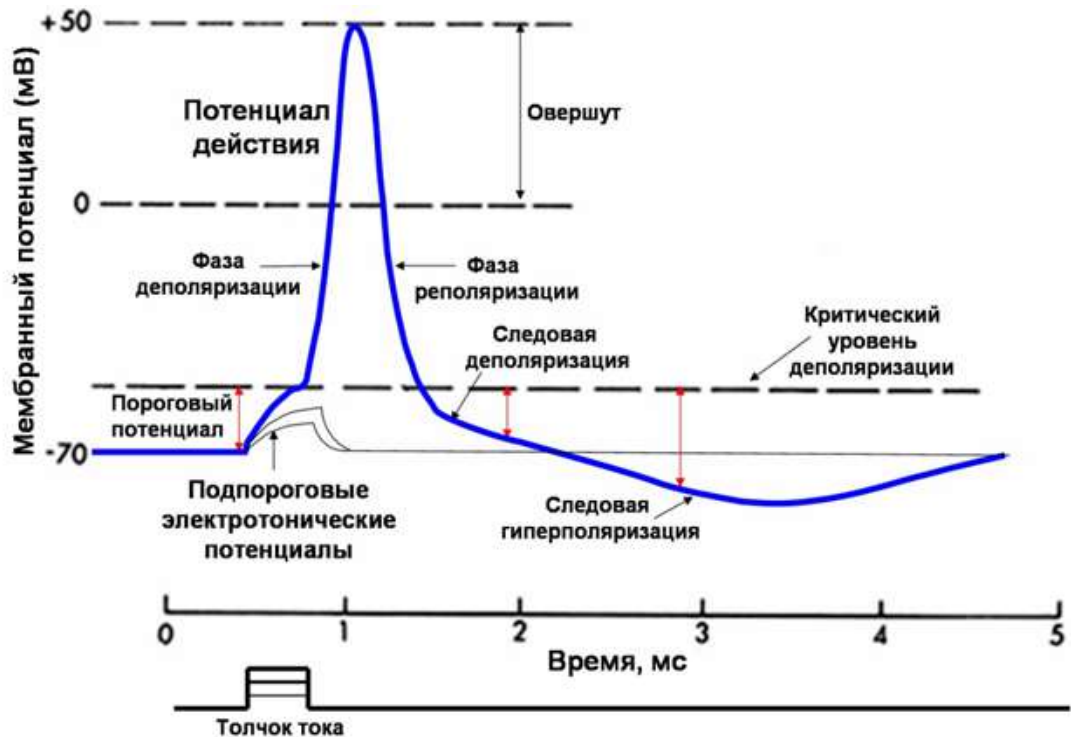


Рисунок 1.1.3 – Временная динамика потенциала действия нейрона [23]

Развитие потенциала действия начинается с фазы нарастания, характеризующейся быстрой деполяризацией мембраны в ответ на раздражитель. Фаза ПД, во время которой МП

принимает положительное значение, называется овершутом. После достижения пикового значения МП возвращается к уровню ПП в ходе фазы реполяризации. За ней, как правило, следуют фазы следовой гиперполяризации и деполяризации, обусловленные динамикой ионных каналов.

В ряде режимов нейрональной активности потенциалы действия возникают не изолированно, а группируются во времени. Такая форма нейрональной активности характеризуется генерацией серий потенциалов действия, следующих друг за другом с малыми межспайковыми интервалами. Подобные серии называются берстами (burst) или пачками спайков, а соответствующий режим – пачечной (берстовой) активностью. Берсты, как правило, разделены промежутками относительного покоя, обусловленными рефрактерными свойствами мембраны. Пример последовательности берстов представлен на Рисунке 1.1.4.

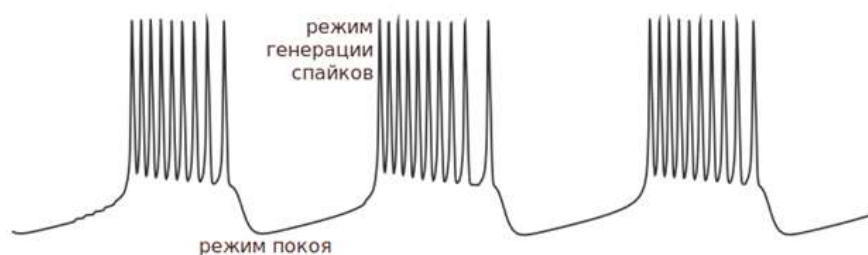


Рисунок 1.1.4 – Схематичное представление пачечной (берстовой) активности [22]

### 1.1.3 Концентрации ионов и ионные каналы

Формирование мембранного потенциала обусловлено избирательной проницаемостью клеточной мембраны. Мембрана представляет собой липидный бислой, через который свободное движение заряженных частиц затруднено. Белки, встроенные в мембрану, образуют ионные каналы и транспортеры, способные избирательно изменять проницаемость мембраны для различных ионов в ответ на внешние и внутренние стимулы. Ключевую роль в формировании мембранного потенциала и генерации потенциала действия играют ионы калия ( $K^+$ ), натрия ( $Na^+$ ), кальция ( $Ca^{2+}$ ) и хлора ( $Cl^-$ ).

Большинство ионов распределены неравномерно между внутри- и внеклеточными пространствами (Рисунок 1.1.5). Концентрация ионов калия внутри клетки существенно выше, чем во внеклеточной среде, тогда как концентрации ионов натрия, кальция и хлора, напротив, выше с наружной стороны мембраны.

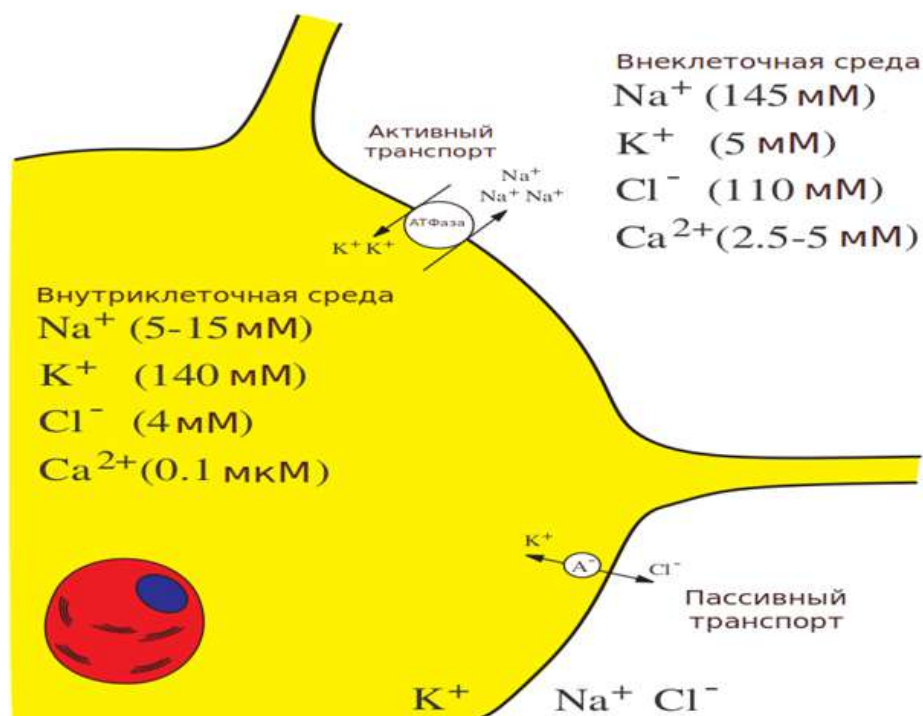


Рисунок 1.1.5 – Распределение концентраций основных ионов по разные стороны клеточной мембраны [22]

Ионные каналы представляют собой интегральные мембранные белки, как правило состоящие из нескольких субъединиц, формирующих пору, через которую осуществляется пассивный транспорт ионов по электрохимическому градиенту. Движущая сила такого транспорта состоит из химического градиента (градиента концентрации), определяемого неравномерным распределением ионов по обе стороны мембраны, и электрического градиента, обусловленного мембранным потенциалом. Открытие и закрытие ионных каналов приводит к изменению ионных токов через мембрану и, как следствие, к сдвигу мембранного потенциала.

В зависимости от механизма активации ионные каналы принято разделять на неуправляемые (независимые), потенциал-зависимые и лиганд-зависимые.

Неуправляемые ионные каналы большую часть времени находятся в открытом состоянии и подразделяются на селективные и неселективные. Селективные каналы, благодаря особенностям своей структуры, пропускают преимущественно один тип ионов; к ним относятся, например, калиевые и хлоридные каналы. Неселективные каналы допускают прохождение нескольких типов ионов и молекул малого размера. К данной группе относятся, в частности, каналы утечки, через которые в состоянии покоя осуществляется выход ионов  $\text{K}^+$  из клетки и поступление небольшого количества ионов  $\text{Na}^+$  во внутриклеточное пространство.

Потенциал-зависимые ионные каналы изменяют свою проницаемость в ответ на изменения мембранного потенциала. Типичным примером являются натриевые каналы, которые

при потенциале покоя находятся в закрытом состоянии. При деполяризации мембраны такие каналы открываются, обеспечивая быстрый вход ионов  $\text{Na}^+$  в клетку по градиенту концентрации. Спустя короткое время натриевые каналы переходят в инактивированное состояние и закрываются даже при сохранении деполяризации мембраны.

Лиганд-зависимые ионные каналы открываются в результате конформационных изменений при связывании с соответствующим лигандом. К данной группе относятся, в частности, ионотропные рецепторы нейромедиаторов, подробнее рассматриваемые в следующем разделе.

В состоянии покоя мембрана нейрона обладает высокой проницаемостью для ионов калия и существенно меньшей проницаемостью для ионов натрия и хлора. При этом концентрация калия во внутриклеточном пространстве остается практически постоянной, поскольку его выход через мембрану за счет осмотической силы в виде градиента концентрации уравнивается электрической силой, возникающей вследствие отрицательного заряда внутренней стороны мембраны. Основной вклад в калиевую проницаемость в состоянии покоя вносят каналы утечки. Несмотря на низкую проницаемость мембраны для ионов натрия и хлора, они все же могут попадать во внутриклеточное пространство, хоть и в десятки раз хуже, чем калий.

Помимо ионных каналов важную роль в поддержании ионных градиентов и регуляции концентраций ионов играет натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза (натрий-калиевая АТФаза/помпа/насос) – интегральный мембранный белок, осуществляющий активный транспорт катионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$  против их электрохимических градиентов с затратой энергии гидролиза молекул АТФ. При гидролизе одной молекулы АТФ из клетки выводятся три иона  $\text{Na}^+$ , тогда как два иона  $\text{K}^+$  переносятся во внутриклеточное пространство.

Потенциал мембраны, при котором результирующий поток ионов данного типа через мембрану равен нулю вследствие равенства скоростей входящего и выходящего потоков, называется равновесным (реверсивным) потенциалом соответствующего иона. Значение равновесного потенциала может быть вычислено с использованием уравнения Нернста:

$$E_{\text{ion}} = \frac{RT}{zF} \ln \left( \frac{[\text{ion}]_{\text{out}}}{[\text{ion}]_{\text{in}}} \right), \quad (1.1)$$

где  $E_{\text{ion}}$  – равновесный потенциал иона ( $\text{ion} = \text{Na}, \text{K}, \text{Ca}, \text{Cl}$ ), В;  $R$  – универсальная газовая постоянная (8.3144 Дж/(моль·К));  $T$  – абсолютная температура, К;  $z$  – заряд иона;  $F$  – постоянная Фарадея (96485 Кл/моль);  $[\text{ion}]_{\text{out}}$  и  $[\text{ion}]_{\text{in}}$  – внеклеточная и внутриклеточная концентрации иона соответственно, моль/л.

Проницаемость мембраны для ионных токов означает, что она обладает электрической проводимостью. Кроме того, мембрана способна разделять и накапливать электрические заряды,

вследствие чего она обладает свойствами конденсатора и характеризуется определённой электрической ёмкостью. Это позволяет представить клеточную мембрану в виде эквивалентной электрической схемы (Рисунок 1.1.6).

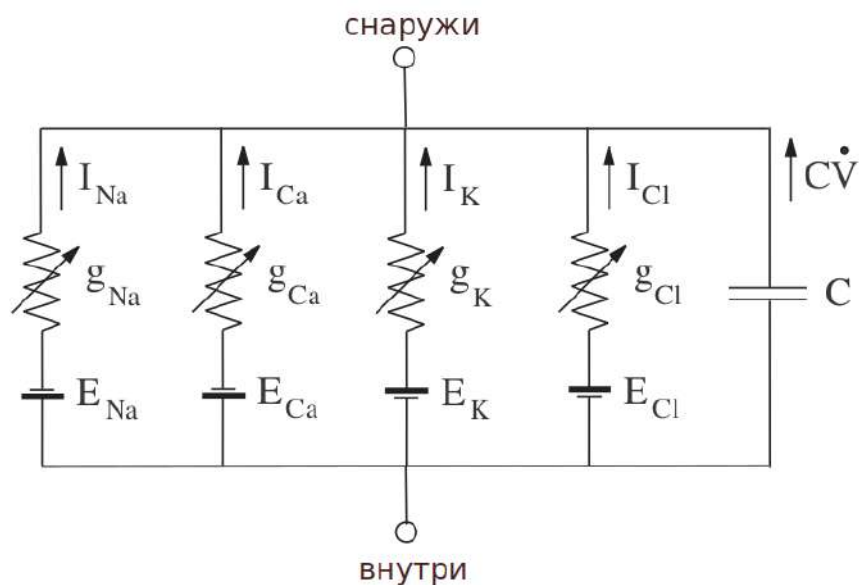


Рисунок 1.1.6 – Эквивалентная электрическая схема мембраны нервной клетки [22]. Здесь  $V$  и  $C$  – мембранный потенциал и емкость мембраны;  $I_{ion}$  – ионные токи ( $ion = Na, K, Ca, Cl$ );  $g_{ion}$  и  $E_{ion}$  – соответствующие проводимости и равновесные потенциалы ионов

Согласно правилам Кирхгофа, суммарный ток  $I$ , протекающий через клеточную мембрану, может быть записан в виде:

$$I = C \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{Cl}, \quad (1.2)$$

что эквивалентно итоговому обобщенному уравнению баланса токов через мембрану:

$$C \frac{dV}{dt} = I - g_{Na}(V - E_{Na}) - g_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_K(V - E_K) - g_{Cl}(V - E_{Cl}). \quad (1.3)$$

## 1.2 Синаптическая передача

### 1.2.1 Строение синапса

Синапс представляет собой специализированное место контакта между нервными клетками, либо между нейроном и другой возбудимой клеткой-мишенью, обеспечивающее передачу сигнала от одной клетки к другой.

В зависимости от механизма передачи различают электрические и химические синапсы. В электрических синапсах передача сигнала осуществляется за счёт прямого прохождения ионных токов между соседними клетками посредством их прямого сопряжения через щелевые контакты. В химических синапсах сигнал передаётся посредством высвобождения биологически активных веществ – нейромедиаторов, которые диффундируют через синаптическую щель и взаимодействуют с рецепторами клетки, принимающей сигнал. Электрические синапсы характеризуются очень высокой скоростью проведения, но, вместе с тем, обладают ограниченными возможностями для модуляции и регуляции передачи сигнала. В нервной системе позвоночных подавляющее большинство синаптических связей реализуется посредством химических синапсов.

Процесс передачи нервного импульса через синапс называют синаптической передачей. Нейрон, от которого в данный момент передаётся сигнал, называют пресинаптическим, а нейрон или клетку, принимающую сигнал, – постсинаптической. Эффективность передачи сигнала через синапс характеризуется величиной синаптической силы, которая не является постоянной и может изменяться во времени в зависимости от активности нейронов. Такая способность синапса к изменению своей эффективности называется синаптической пластичностью и считается одним из фундаментальных механизмов, лежащих в основе процессов обучения и памяти [24].

Типичный химический синапс включает пресинаптическое окончание аксона, постсинаптический участок мембраны (чаще всего дендрит или тело нейрона), а также синаптическую щель – узкое межклеточное пространство, разделяющее пресинаптическую и постсинаптическую мембраны (Рисунок 1.2.1).

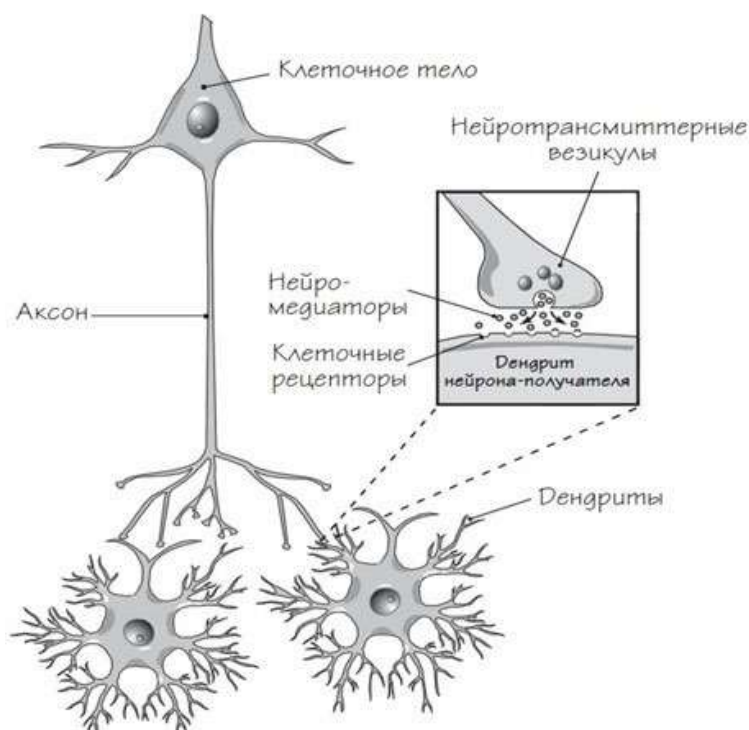


Рисунок 1.2.1 – Типичное строение химического синапса [25]

### 1.2.2 Рецепторы и нейромедиаторы

Нейромедиаторы представляют собой химические посредники, высвобождаемые пресинаптическим нейроном в ответ на приход нервного импульса и обеспечивающие передачу сигнала через химический синапс. После диффундирования через синаптическую щель и связывания со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны, нейромедиаторы инициируют изменения мембранных свойств и внутриклеточные сигнальные процессы, приводящие к формированию ответа в постсинаптической клетке. Рецепторы являются белковыми молекулами, локализованными на мембране клетки, мембранах внутриклеточных органелл или в цитоплазме, и способны изменять свою конформацию при связывании с соответствующим лигандом.

Наиболее распространенными нейромедиаторами в центральной нервной системе (ЦНС) позвоночных являются глутаминовая кислота (глутамат) и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), обеспечивающие возбуждающее и тормозящее действие соответственно. Около восьмидесяти процентов нейронов коры головного мозга являются глутаматергическими, то есть использующими глутамат в качестве основного нейромедиатора, тогда как оставшиеся нейроны преимущественно относятся к ГАМКергическому типу, вырабатывающему ГАМК.

По механизму активации рецепторы подразделяются на ионотропные и метаботропные. Ионотропные рецепторы представляют собой лиганд-зависимые ионные каналы и обеспечивают быстрый постсинаптический ответ на высвобождение нейромедиатора. Метаботропные рецепторы не образуют ионного канала напрямую, а связаны с ним посредством внутриклеточных вторичных посредников, чаще всего G-белковых комплексов, и характеризуются более медленным и продолжительным постсинаптическим ответом.

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе позвоночных. Наиболее распространёнными подтипами глутаматных рецепторов в ЦНС являются АМПА- и НМДА-рецепторы, относящиеся к ионотропному классу.

АМПА-рецепторы селективно связывают глутамат и его синтетический агонист альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовую кислоту (АМПА) и формируют ионный канал, проницаемый для ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . Открытие канала приводит к входу ионов  $\text{Na}^+$  в клетку, что вызывает деполяризацию мембраны и возбуждение нейрона.

НМДА-рецепторы селективно связывают глутамат и N-метил-D-аспартат (НМДА) и формируют ионный канал, проницаемый для ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . В отличие от АМПА-рецепторов, проведение ионного тока через НМДА-рецептор зависит не только от связывания нейромедиатора, но и от мембранного потенциала. При потенциалах, близких к потенциалу покоя, ионы магния ( $\text{Mg}^{2+}$ ) и цинка ( $\text{Zn}^{2+}$ ), расположенные в поро канала, блокируют его проводимость. Деполяризация мембраны приводит к вытеснению этих ионов, в результате чего становится возможным вход ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку. Таким образом, активация НМДА-рецепторов требует совпадения пресинаптического высвобождения нейромедиатора и постсинаптической деполяризации.

ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе позвоночных. Основными подтипами ГАМК-рецепторов являются ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы, относящиеся к ионотропному и метаботропному типу соответственно.

ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы формируют ионные каналы, проницаемые для ионов  $\text{Cl}^-$ . Вход ионов хлора в клетку приводит к гиперполяризации мембраны и снижению вероятности генерации потенциала действия.

ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы представляют собой метаботропные рецепторы, которые при связывании с ГАМК модулируют активность калиевых ионных каналов через G-белковые сигнальные пути. Активация этих рецепторов приводит к увеличению проницаемости мембраны для ионов  $\text{K}^+$ , что сопровождается выходом калия из клетки и гиперполяризацией мембраны, обеспечивая формирование медленного тормозного постсинаптического ответа.

Ключевое функциональное различие между АМПА- и НМДА-рецепторами заключается в их роли в синаптической передаче и пластичности. АМПА-рецепторы характеризуются высокой подвижностью и способны динамически перемещаться между мембраной и внутриклеточными компартментами, тогда как НМДА-рецепторы, как правило, занимают стабильное положение на поверхности мембраны. Роль этих рецепторов в механизмах синаптической пластичности изложена в следующем разделе.

### 1.2.3 Синаптическая пластичность

Потенциал-зависимые свойства НМДА-рецепторов, а также способность АМПА-рецепторов к динамическому перемещению между внутриклеточными компартментами и постсинаптической мембраной лежат в основе механизмов изменения эффективности синаптической передачи. В зависимости от временного масштаба такие изменения подразделяют на кратковременные и долговременные формы синаптической пластичности (Рисунок 1.2.2).

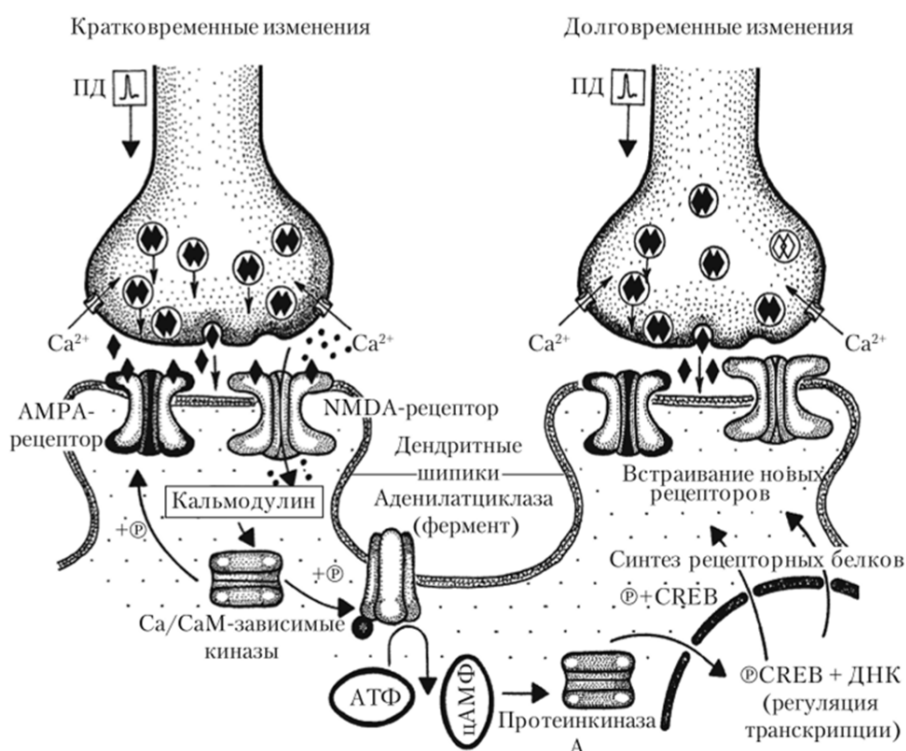


Рисунок 1.2.2 – Схематическое представление механизмов синаптической пластичности [26]

Кратковременные изменения эффективности синаптической передачи возникают при ограниченной по времени активации пресинаптического нейрона, сопровождающейся генерацией небольшого числа потенциалов действия. В этих условиях постсинаптический ответ в основном опосредуется активацией АМПА-рецепторов, тогда как степень деполяризации мембраны оказывается недостаточной для полноценной активации НМДА-рецепторов. Выделяют две основные формы кратковременной пластичности: кратковременную потенцию и кратковременную депрессию.

Кратковременная депрессия характеризуется временным снижением эффективности синаптической передачи и может быть обусловлена, в частности, истощением везикулярных запасов нейромедиатора в пресинаптическом окончании.

Кратковременная потенция, напротив, проявляется кратковременным увеличением синаптической эффективности, которое связывают с повышением вероятности высвобождения нейромедиатора вследствие увеличения концентрации ионов кальция в пресинаптическом терминале.

При более продолжительной или интенсивной активации синапса могут формироваться долговременные изменения эффективности синаптической передачи, известные как долговременная потенция (ДВП) и долговременная депрессия (ДВД).

Долговременная потенция характеризуется устойчивым увеличением амплитуды постсинаптического ответа на повторную стимуляцию. Она возникает в условиях, при которых активация АМПА-рецепторов приводит к достаточной деполяризации постсинаптической мембраны для снятия потенциал-зависимой блокады НМДА-рецепторов и последующего входа ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку. Поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в постсинаптический нейрон инициирует каскад внутриклеточных реакций, включая связывание кальция с кальмодулином и активацию кальмодулин-зависимых протеинкиназ. В результате этих процессов происходит мобилизация внутриклеточного хранилища АМПА-рецепторов и их встраивание в постсинаптическую мембрану, что приводит к увеличению плотности рецепторов и усилению чувствительности постсинаптического нейрона. Согласно существующим представлениям, данный механизм рассматривается как одна из молекулярных основ процессов обучения и памяти [24].

Долговременная депрессия, напротив, сопровождается устойчивым снижением эффективности синаптической передачи, связанным с уменьшением плотности рецепторов на постсинаптической мембране. Условия индукции ДВД существенно варьируются в зависимости от типа нейронов и области мозга. Тем не менее известно, что, в отличие от ДВП, которая индуцируется быстрым и значительным повышением концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в дендритах постсинаптического нейрона, долговременная депрессия возникает при более умеренном и

медленном увеличении концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , в том числе за счёт его высвобождения из внутриклеточных депо.

## 1.3 Эпилепсия

### 1.3.1 Классификация эпилепсии

Эпилепсия является хроническим неврологическим заболеванием, характеризующимся устойчивой предрасположенностью к возникновению повторяющихся эпилептических приступов. Заболевание часто сопровождается коморбидными расстройствами, включая тревожные и депрессивные состояния, а также нарушения когнитивных функций. По имеющимся оценкам, эпилепсией страдают порядка 70 миллионов человек во всём мире.

Развитие эпилептических припадков связано с нарушением механизмов регуляции нейрональной возбудимости и возникновением дисбаланса в работе возбуждающей и тормозящей систем головного мозга. В норме эти системы находятся в динамическом равновесии, обеспечивая оптимальный уровень активности нейронов. При эпилепсии возбуждающая активность начинает превалировать над тормозящей. В результате чего, что целые группы нервных клеток начинают синхронно производить электрические разряды большой мощности. Эти разряды могут распространяться на другие части нервной системы, что клинически проявляется эпилептическим приступом. Противосудорожная терапия направлена на снижение патологической возбудимости и гиперсинхронной активности нейронов. Однако эпилептический приступ является лишь клиническим проявлением заболевания, а не его первопричиной.

В зависимости от характера начала эпилептиформной активности и степени вовлечения различных областей головного мозга эпилептические приступы подразделяются на фокальные, генерализованные и неуточнённые. Фокальные приступы возникают в ограниченных и четко локализованных областях головного мозга. Генерализованные приступы характеризуются вовлечением обоих полушарий мозга с самого начала припадка. Неуточнённые приступы выделяются в случаях, когда имеющихся клинических данных недостаточно для определения типа начала приступа, например при отсутствии достоверного внешнего наблюдения. В соответствии с типом приступов эпилепсию классифицируют как фокальную,

генерализованную, неутончённую и комбинированную, при которой происходят как фокальные, так и генерализованные приступы.

Клинические проявления эпилепсии отличаются значительным разнообразием. В частности, могут наблюдаться следующие двигательные симптомы:

- клонические (судороги крупных мышц);
- тонические (сокращения мелких мышц, однообразные движения);
- тонико-клонические (замирание в напряженной позе, мышечные подергивания);
- миоклонические (слабые мышечные подергивания);
- гипермоторные автоматизмы (повторяющиеся движения);
- эпилептические спазмы (сгибания и разгибания насильственного характера).

Несмотря на наличие более тридцати противоэпилептических препаратов с различными механизмами действия, примерно у одной трети пациентов медикаментозная терапия не обеспечивает эффективного контроля приступов [2], что свидетельствует о гетерогенности механизмов эпилептогенеза.

### **1.3.2 Электрофизиологические маркеры**

Эпилептиформная активность сопровождается характерными изменениями биоэлектрических сигналов мозга, которые могут быть зарегистрированы с помощью различных электрофизиологических методов. К основным методам, используемым для выявления и анализа эпилептиформной активности, относятся электроэнцефалография (ЭЭГ) и регистрация потенциалов локального поля (ПЛП). Эти методы отражают активность нейронных популяций на различных пространственных масштабах и позволяют выявлять характерные признаки патологической синхронизации нейронов.

#### **1.3.2.1 Электроэнцефалография**

Электроэнцефалография (ЭЭГ) представляет собой неинвазивный метод регистрации биоэлектрической активности головного мозга с помощью электродов, располагаемых на поверхности кожи головы. Каждый электрод регистрирует суммарный электрический потенциал, формируемый активностью больших популяций нейронов.

Прохождение электрического сигнала от источников в ткани мозга к электродам на поверхности головы сопровождается значительными искажениями, обусловленными объёмной проводимостью ликвора, костей черепа и мягких тканей. Поэтому ЭЭГ обладает высокой временной разрешающей способностью, но ограниченным пространственным разрешением, что затрудняет точную локализацию источников эпилептической активности.

В силу низкой стоимости и простоты проведения ЭЭГ широко используется в клинической практике для диагностики эпилепсии, предположительной локализации очага припадка, мониторинга течения заболевания и оценки эффективности терапии. На записях электрофизиологических сигналов мозга при эпилепсии выделяют несколько характерных временных фаз: преиктальный период, предшествующий началу приступа; иктальный период, соответствующий эпилептическому приступу; постиктальный период после его завершения; а также интериктальный период между приступами.

Несмотря на выраженную межиндивидуальную вариабельность ЭЭГ-сигналов, эпилептические приступы, как правило, сопровождаются резким увеличением амплитуды и частоты колебаний на ЭЭГ, отражающим гиперсинхронную активность нейронных популяций, что является характерным электрофизиологическим маркером эпилептиформной активности (Рисунок 1.3.1).

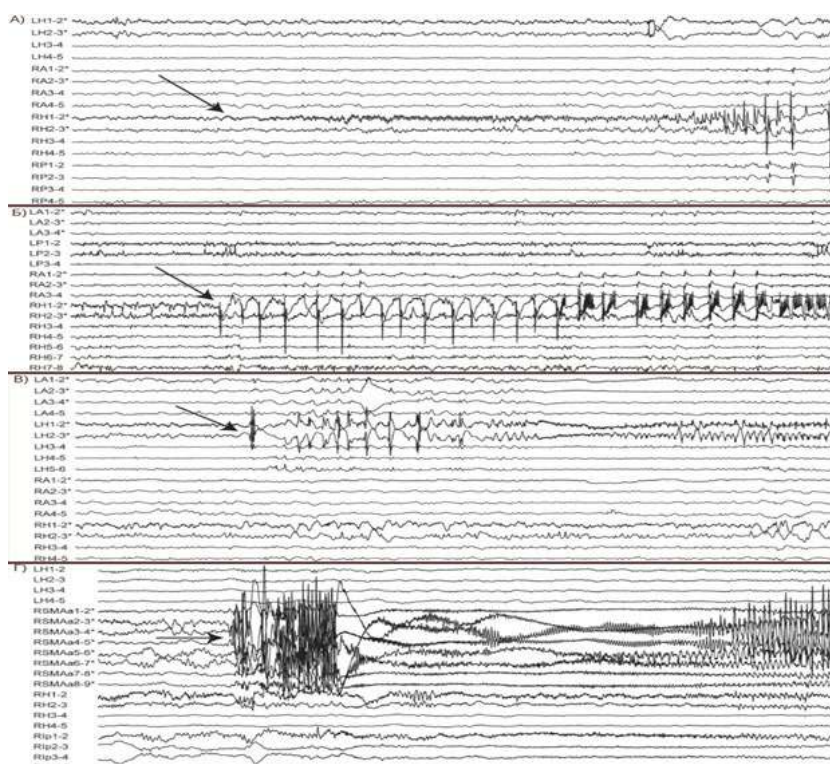


Рисунок 1.3.1 – Примеры записей ЭЭГ во время эпилептических припадков [27]

### 1.3.2.2 Потенциал локального поля

Потенциал локального поля (ПЛП) представляет собой внеклеточный электрический сигнал, регистрируемый непосредственно в ткани мозга с помощью микроэлектродов, имплантируемых в кору или подкорковые структуры. В отличие от ЭЭГ, регистрация ПЛП осуществляется инвазивным способом в непосредственной близости от источников сигнала, что позволяет существенно снизить влияние объёмной проводимости и получить более точную информацию о локальной нейронной активности.

ПЛП отражает суммарную активность нейронных ансамблей в окрестности электрода и обладает более высокой пространственной разрешающей способностью по сравнению с ЭЭГ. Во время эпилептического приступа сигналы ПЛП также характеризуются выраженными колебаниями потенциала, увеличением амплитуды и высокой степенью синхронизации локальной нейронной активности (Рисунок 1.3.2).

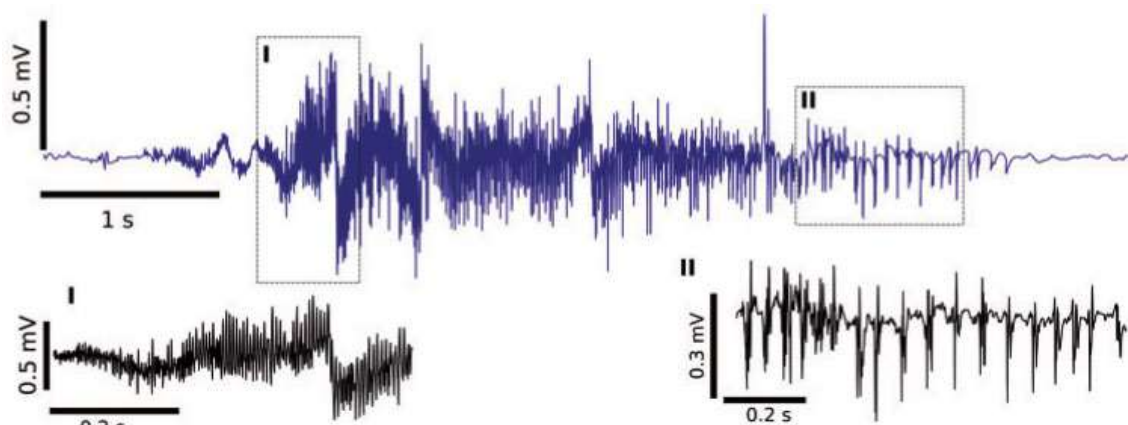


Рисунок 1.3.2 – Примеры динамики ПЛП во время эпилептического припадка [28]

### 1.3.3 Основные молекулярные мишени противоэпилептических препаратов

В основе противосудорожных препаратов лежит воздействие на молекулярные мишени, формирующие нейрональную активность. К основным молекулярным мишеням ПЭП относятся: потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы; рецепторы АМПА (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота), НМДА (N-метил-D-аспартат) и ГАМК (гамма-аминомасляная кислота); а также гликопротеин синаптических везикул SV2A (Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A), ГАМК-транспортер GAT-1 (GABA Transporter type 1) и

ГАМК-трансаминаза GABA-T (Gamma-Aminobutyric Acid Transaminase) [29]. Эти мишени схематично изображены на Рисунке 1.3.3.

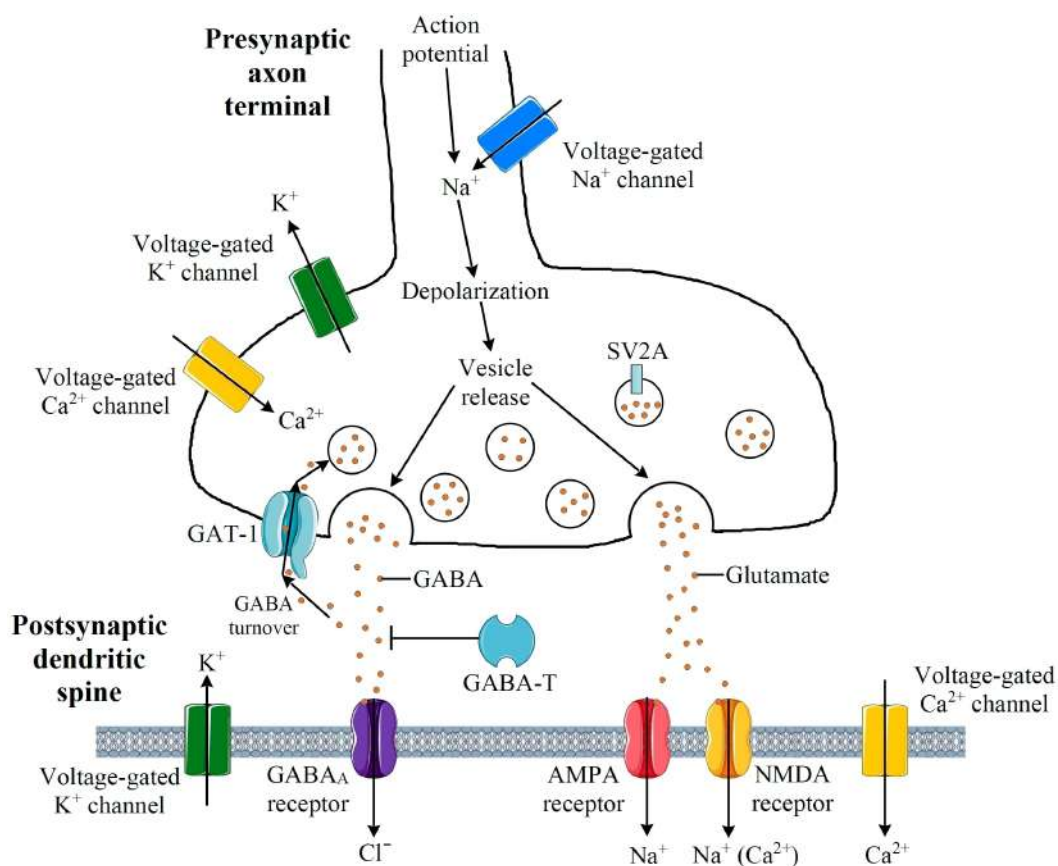


Рисунок 1.3.3 – Схематичное представление основных молекулярных мишеней ПЭП, включая потенциал зависимые натриевые (Na<sup>+</sup>), калиевые (K<sup>+</sup>) и кальциевые (Ca<sup>2+</sup>) каналы, АМПА-, НМДА- и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, а также гликопротеин синаптических везикул SV2A, ГАМК-транспортер GAT-1 и ГАМК-трансаминазу GAT-1 [30]

Помимо транспортера GAT-1, который преимущественно экспрессируется в нейронах и является основным регулятором внеклеточной ГАМК в гиппокампе, также существует транспортер GAT-3, экспрессирующийся в основном в глиальных клетках и играющий значительную роль при чрезмерной нейрональной активности [31]. Исследования показывают, что GAT-3 способен выводить ГАМК из астроцитов в синаптическое пространство, что является важной составляющей астроцитарной модуляции гипервозбудимости [32, 33]. И, хотя на данный момент не существует противосудорожных препаратов, которые бы специфически воздействовали на GAT-3, его активация приводит к ингибированию синаптической передачи [31]. Поэтому динамика GAT-3 представляет значительный интерес при моделировании избыточной синаптической активности.

### **1.3.4 Лекарственное воздействие на основные молекулярные мишени противосудорожных препаратов**

Лекарственное воздействие на основные мишени ПЭП приводит к подавлению приступов за счет следующих механизмов:

- Активация потенциал-зависимых калиевых каналов или ингибирование потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов на поверхности нейрона вызывает гиперполяризацию мембраны и возвращение клетки в состояние покоя;
- Усиление ГАМК-опосредованного торможения за счет ингибирования ГАМК-транспортера GAT-1 на поверхности нейрона и астроцита, ингибирования ГАМК-аминотрансферазы GABA-T, расщепляющей ГАМК в синаптической щели, а также активации ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов на поверхности нейрона;
- Подавление синаптического возбуждения происходит путем ингибирования АМПА- и НМДА-рецепторов на поверхности нейрона;
- Снижение концентрации глутамата в синапсе, высвобождаемого пресинаптическим нейроном, за счет модуляции гликопротеина синаптических везикул SV2A, который регулирует высвобождение глутамата из везикул, или ингибирования потенциал-зависимых кальциевых каналов на поверхности пресинаптического нейрона, поскольку это приводит к снижению внутриклеточной концентрации кальция, что уменьшает высвобождение глутамата в синаптическое пространство.

### **1.3.5 Требования к модульной модели**

Из вышеизложенных механизмов действия ПЭП следует, что разрабатываемая детализированная модель нейрональной активности клеточного уровня должна учитывать:

- Динамику концентраций ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ), калия ( $\text{K}^+$ ) и кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), которые составляют основу генерации нервного импульса. В частности, модель должна содержать потенциал-зависимые каналы для этих ионов.
- Динамику АМПА-, НМДА- и ГАМК-рецепторов, как основных регулировщиков возбуждающей и тормозной синаптических передач. Также необходимо включить

динамику глутамата и ГАМК, которые являются наиболее распространенными нейромедиаторами мозга и активируют соответствующие рецепторы.

- Участие астроцитов в передаче нервного импульса, поскольку они играют важную роль в регуляции гомеостаза синаптического пространства. В частности, динамику ГАМК транспортера GAT-3.

Данные перечисленные аспекты были учтены при построении модели.

## 1.4 Эфаптическая связь

Эфаптическая связь представляет собой механизм нейронального взаимодействия, при котором электрические поля, генерируемые эндогенной активностью нейронов, напрямую влияют на мембранный потенциал соседних клеток без образования химических или электрических синапсов. Первые экспериментальные свидетельства существования несинаптического электрического взаимодействия между соседними нервными волокнами были получены Кацом и Шмиттом в 1940 году [34]. В их работе использовались два крупных параллельных немиелинизированных аксона, изолированных из нерва конечности краба. Авторы показали, что при одновременной генерации импульсов в обоих аксонах возникает взаимное влияние, способное как ускорять, так и замедлять распространение потенциала действия, а в отдельных случаях приводить к синхронизации спайков. Эффект значительно усиливался при увеличении сопротивления внеклеточной среды, окружающей аксоны, что дополнительно подтвердилось более поздними исследованиями [35, 36].

Сам термин «эфапс» (от греческого ἑφαψις, «касание») был впервые предложен Арванитакис в 1942 году для описания взаимодействий, возникающих между близлежащими аксонами [37]. В её работе на гигантских аксонах головоногого моллюска впервые детально продемонстрировано, что потенциалы действия одного аксона могут индуцировать потенциалы действия в соседнем аксоне в отсутствии синаптических соединений, исключительно посредством эфаптических взаимодействий. В последующих работах для описания этого феномена исследователи также использовали альтернативные термины, такие как «эффекты электрического поля» [35, 38]. Несмотря на то, что эффект был впервые описан ещё в середине XX века, значительный интерес к изучению роли эфаптической связи возродился лишь в последние десятилетия.

Основой для эфаптической связи служит пространственный градиент внеклеточного потенциала, формирующийся в результате движения зарядов через мембраны нейронов и

глиальных клеток. Внеклеточные поля способны влиять на трансмембранный потенциал клеток, изменяя их возбудимость и временные паттерны активности. Влияние эфаптических взаимодействий зафиксировано во множестве исследований, охватывающих различные уровни организации нервной системы – от микроскопических процессов в синапсах [39, 40, 41, 42] и мезоскопических взаимодействий отдельных нейронов [43, 44, 45, 46] до макроскопического масштаба нейронных сетей и мозговых структур [47, 48, 49].

Одним из наиболее значимых эффектов эфаптических взаимодействий является их влияние на временную согласованность нейрональной активности. Экспериментальные и вычислительные исследования показывают, что взаимодействие нейронов посредством внеклеточных электрических полей может способствовать синхронизации их спайковой активности [50, 51, 52]. В проведенных автором диссертации вычислительных исследованиях распространения потенциалов действия в пучках миелинизированных аксонов также было показано, что эфаптические взаимодействия способствуют повышению временной согласованности спайкования [53, 54]. При этом выраженность синхронизирующего эффекта зависит от характера исходной нейрональной активности и структурных свойств взаимодействующих волокон. Способность эфаптических взаимодействий усиливать синхронизацию представляет особый интерес в контексте эпилепсии, одним из характерных признаков которой является патологическая гиперсинхронизация нейрональной активности.

## **1.5 Концептуальные и методологические основы математического моделирования мозга**

### **1.5.1 Уровни организации и типы моделей нейрональной активности**

Как уже было изложено ранее, в настоящее время в математическом моделировании мозга принято выделять три основных подхода в зависимости от уровня организации системы: наноскопический (клеточный), ориентированный на описание отдельных нейронов; микроскопический (популяционный), в рамках которого моделируются взаимодействия между нейронными популяциями; и мезоскопический (региональный), рассматривающий активность целых областей мозга.

Помимо классификации по уровню организации системы, математические модели нейрональной активности также принято разделять по степени детализации описываемых процессов и цели моделирования на два основных типа: феноменологические и биофизические.

Феноменологические модели описывают наблюдаемые характеристики активности нейронов, не углубляясь в механизмы, которые лежат в их основе. Такие модели не стремятся к точному воспроизведению биофизических процессов, а направлены на аппроксимацию общей динамики нейрональной активности. Феноменологические модели, как правило, компактны (по количеству переменных и параметров), поскольку оперируют обобщёнными переменными, описывающими, например, уровень возбуждения, фазу активности или упрощенную мембранную динамику. Следовательно, они легко реализуются численно и хорошо подходят для исследования поведения крупных нейронных сетей. Однако их абстрактный характер затрудняет прямую биологическую интерпретацию, что ограничивает возможности использования этих моделей при изучении специфических молекулярных механизмов и межклеточных взаимодействий. Хотя феноменологические модели не дают прямого доступа к биофизическим механизмам, они позволяют формулировать гипотезы о принципах организации нейрональной динамики, которые в дальнейшем могут быть проверены и уточнены в более детализированных биофизических моделях.

Биофизические модели, напротив, строятся на основе детального описания физиологических свойств нейронов, включая динамику мембранного потенциала, ионных токов и синаптической передачи, а также морфологические характеристики. Такие модели обычно опираются на экспериментальные данные о свойствах ионных каналов, потенциалах покоя, динамике нейромедиаторов и проводимости мембраны. Это обеспечивает высокую степень биологической достоверности и позволяет напрямую сопоставлять результаты моделирования с физиологическими наблюдениями. Однако высокий уровень детализации сопровождается ростом вычислительной сложности и необходимостью идентификации большого числа параметров, что затрудняет извлечение качественных свойств моделируемых систем. Поэтому биофизические модели чаще применяются при анализе активности отдельных нейронов или небольших нейронных ансамблей.

Оба подхода находят своё применение в задачах моделирования нейрональной активности. Феноменологические модели полезны при исследовании коллективных эффектов, включая синхронизацию и распространение возбуждения в крупных нейронных сетях. Биофизические модели, в свою очередь, необходимы для количественного анализа локальных клеточных процессов, лежащих в основе нейрональной активности, включая динамику ионных каналов, мембранного потенциала, синаптической передачи и молекулярных мишеней фармакологического воздействия.

### 1.5.2 Классические модели нейрональной активности

Развитие вычислительных моделей нейрональной активности началось в середине XX века. Алан Ллойд Ходжкин и Эндрю Хаксли после проведения многочисленных исследований на гигантском аксоне кальмара предложили в 1952 году первую модель для количественного описания механизмов, обуславливающих генерацию и передачу потенциала действия в немиелинизированном аксоне [55]. Модель описывает динамику ионных токов через натриевые и калиевые каналы с использованием системы обыкновенных дифференциальных уравнений, включающей переменные активации и инактивации ионных каналов. Данная модель с высокой степенью точности описывает экспериментально наблюдаемые изменения проводимости ионных каналов в зависимости от времени и мембранного потенциала, и поэтому стала фундаментом большинства последующих биофизических моделей нейрональной активности.

С момента появления модели Ходжкина – Хаксли было предложено множество модификаций, например, модель Франкенхаузера – Хаксли [56], учитывающая особенности миелинизированных волокон, или модель с включением дополнительных ионных токов [57], отражающих разнообразие существующих типов ионных каналов. Развивая подходы к численному описанию миелинизированных волокон, авторы [58] предложили модель проведения импульса, в которой аксон представлен как чередование пассивных межузловых сегментов и активных узлов Ранвье, описываемых уравнениями Франкенхаузера – Хаксли. Авторам впервые удалось численно продемонстрировать приблизительно линейную зависимость скорости проведения от радиуса аксона. Предпринимались также попытки более точно аппроксимировать экспериментальные данные за счёт изменения показателей в степенных функциях для управляющих переменных [59]. Однако универсальной версии модели, одинаково точно описывающей поведение различных типов нейронов, не существует, что ставит под сомнение выбор «единственно правильной» формулировки модели Ходжкина – Хаксли. Помимо этого, несмотря на высокую биофизическую достоверность, модель отличается достаточно высокой вычислительной стоимостью, особенно при моделировании ансамблей нейронов. В связи с этим закономерным становится интерес к альтернативной стратегии – упрощению описания динамики ионных каналов.

Важными шагами в этом направлении стали редукции полной модели Ходжкина – Хаксли к двумерным системам, таким как: модель ФитцХью [60], изначально называвшаяся осциллятором Бонхёффера – ван дер Поля (Bonhoeffer–van der Pol); её реализация в виде эквивалентной электрической схемы Нагумо [61], открывшая возможность реализации на аналоговых компонентах; а также модель Морриса – Лекара [62]. Эти модели сводят

мембранную динамику к взаимодействию всего лишь двух переменных. При этом ионные токи сохраняют потенциал-зависимую природу, а сами модели остаются достаточно выразительными для анализа возбудимости и генерации спайков. Позднее, на основе упрощённых моделей ионной динамики начали разрабатываться и подходы к описанию эфептических взаимодействий. Так, авторы [63] предложили математическую модель эфептического взаимодействия между немиелинизированными нервными волокнами, основанную на системе реакционно-диффузионных уравнений, расширяющей динамику ФитцХью – Нагумо. Результаты численных расчетов показали, что возбуждение в одном волокне может вызывать комплексный допороговый ответ в соседнем волокне, что согласуется с экспериментальными наблюдениями [34].

Дальнейшее упрощение и рост вычислительной эффективности моделей нейрональной активности были достигнуты за счет разделения подпороговой динамики и генерации спайков, реализованного в классе моделей «нейрон – пороговый интегратор» (в англоязычной терминологии, integrate-and-fire model) [64, 65]. Основная идея этих моделей заключается в том, что, когда мембранный потенциал достигает заданного порогового значения, считается, что нейрон сгенерировал спайк, после чего напряжение мгновенно сбрасывается до остаточного потенциала. Генерация спайка трактуется здесь не как результат сложной ионной динамики, а как внешнее событие, происходящее при превышении порога. Данный класс моделей, вследствие его вычислительной простоты, является одним из самых популярных при моделировании больших (по числу нейронов) нейронных сетей.

Таким образом, упрощённые феноменологические модели, такие как integrate-and-fire, обеспечивают высокую вычислительную эффективность и применимы при моделировании крупномасштабной нейронной активности, где важна прежде всего воспроизводимость динамики сетевых взаимодействий. В то же время детализированные биофизические модели, основанные на классическом формализме Ходжкина – Хаксли и его расширениях, остаются незаменимыми при изучении локальных процессов на уровне отдельных нейронов и малых ансамблей, где необходим точный учёт мембранной динамики.

### 1.5.3 Формализм Ходжкина – Хаксли

Как было изложено в предыдущем разделе, формализм, предложенный Ходжкиным и Хаксли в 1952 году [55], составляет основу большинства биофизических моделей нейрональной активности.

В рамках данного формализма предполагается, что проводимости мембраны для ионов  $K^+$  и  $Na^+$  регулируются специальными управляющими частицами, перемещающимися в мембране при изменении электрического поля. Такое перемещение можно представить в виде перескоков частиц между двумя потенциальными ямами через энергетический барьер с потенциал-зависимыми константами скоростей  $\alpha$  и  $\beta$ . Схема энергетического профиля для управляющих частиц приведена на Рисунке 1.5.1, где  $(1 - x)$  и  $(x)$  – это вероятности заполнения левой и правой потенциальных ям соответственно, лежащие в пределах от нуля до единицы. Повышение количества частиц в левой стороне мембраны приводит к увеличению константы  $\alpha$  и уменьшению константы  $\beta$ .

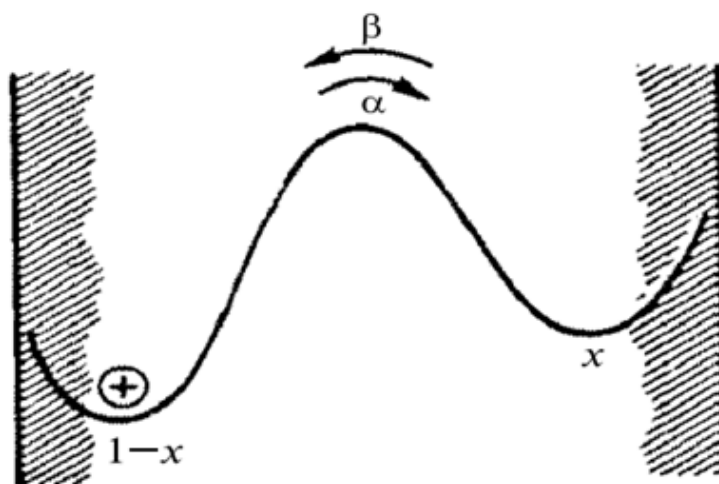


Рисунок 1.5.1 – Энергетический профиль для частиц, управляющих калиевой и натриевой проводимостью [66]

Процесс изменения вероятностей заполнения потенциальных ям может быть представлен в виде схемы:



Этой схеме соответствует дифференциальное уравнение баланса:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha(1 - x) - \beta x. \quad (1.5)$$

Частицы, управляющие калиевой проводимостью, Ходжкин и Хаксли назвали  $n$ -частицами, а натриевой –  $m$ - и  $h$ -частицами.

Если бы открытие ионного канала определялось переходом через энергетический барьер лишь одной управляющей частицы, проводимость канала  $g_i$  для ионов типа  $i$  была бы пропорциональна максимальной проводимости  $\bar{g}_i$  и соответствующей вероятности:

$$g_i = x\bar{g}_i. \quad (1.6)$$

Однако для наилучшего соответствия модели экспериментально наблюдаемыми изменениями проводимости калиевых и натриевых ионных каналов авторы предположили, что открытие канала требует одновременного наличия в участке мембраны сразу нескольких управляющих частиц. В частности, считается, что калиевый канал открывается при наличии четырёх активирующих  $n$ -частиц, тогда как натриевый канал – при наличии трёх активирующих  $m$ -частиц и отсутствии одной блокирующей  $h$ -частицы.

Таким образом, динамика калиевой проводимости задается уравнениями:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (1.7)$$

$$g_K = \bar{g}_K n^4, \quad (1.8)$$

а динамика натриевой проводимости – уравнениями:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (1.9)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (1.10)$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h. \quad (1.11)$$

Подстановка данных выражений в обобщённое уравнение баланса токов через мембрану (уравнение 1.3 раздела 1.1.3) позволяет получить уравнение для мембранного потенциала в модели Ходжкина – Хаксли:

$$C \frac{dV}{dt} = I - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L), \quad (1.12)$$

где  $V$  и  $C$  – мембранный потенциал и емкость мембраны;  $I$  – внешний ток;  $\bar{g}_{ion}$  и  $E_{ion}$  – максимальные проводимости и равновесные потенциалы соответствующих ионов ( $ion = Na, K$ );  $g_L$  и  $E_L$  – проводимость и равновесный потенциал тока утечки.

#### 1.5.4 Трехчастный синапс

Известно, что помимо нейронов важную роль в передаче нервного импульса играют глиальные клетки, в особенности астроциты [67]. Поэтому при разработке многоуровневой модели эпилептических припадков для описания механизмов нейрональной активности были

рассмотрены модели трехчастного синапса (tripartite synapse), в которые входят не только пресинаптический и постсинаптический нейроны, но и перисинаптические астроциты.

Поэтому при анализе существующих моделей нейрональной активности в качестве основы для подмодели клеточного уровня основной акцент был сделан на моделях семейства трехчастного синапса.

### **1.5.5 Основные положения математических моделей эпилепсии**

Для большинства моделей эпилепсии, независимо от уровня описания, характерно представление динамики системы в терминах качественно различных состояний. В каждый фиксированный момент времени отдельная нервная клетка или область мозга может находиться либо в нормальном, межприступном состоянии (состоянии покоя), либо в иктальном состоянии (состоянии припадка), характеризующемся проявлением эпилептиформной активности.

Переходы между нормальным и иктальным состояниями в большинстве математических моделей обусловлены нелинейной структурой используемых уравнений и, как правило, сопровождаются возникновением бифуркаций – качественными изменениями фазового пространства в результате малых изменений параметров. Теоретический анализ, проведенный в работе [68], позволил выделить шестнадцать основных классов бифуркационных переходов, описывающих переход от нормального состояния к состоянию припадка и обратно. Экспериментальные данные показывают, что значительная часть эпилептических припадков соответствует определённым классам таких переходов [28, 69], хотя существуют и альтернативные, небифуркационные сценарии [70]. Воспроизведение соответствующих динамических режимов и бифуркационных переходов лежит в основе большинства математических моделей эпилепсии и позволяет генерировать сигналы, схожие с экспериментальными.

Также важной особенностью математических моделей эпилепсии является распространенное включение в уравнения стохастических членов, имитирующих влияние шума, который естественным образом возникает в нервных сетях и вносит существенный вклад в формирование их динамики [71]. Как правило, для этого используется белый гауссовский шум, плотность вероятности которого описывается нормальным распределением.

## 1.6 Обзор математических моделей мозга

В настоящей работе при проведении обзора существующих математических моделей мозга основное внимание было уделено моделям клеточного и регионального уровней, оставляя за рамками анализа модели популяционного уровня. Такой выбор позволяет, с одной стороны, анализировать биофизические механизмы эпилептиформной активности и медикаментозной терапии на уровне отдельных нейронов, а с другой – описывать пространственно-временную динамику эпилептических припадков в масштабах целых областей мозга, избегая избыточной вычислительной и структурной сложности, связанной с явным описанием взаимодействий нейронных популяций.

### 1.6.1 Модели эпилепсии регионального уровня

В моделях эпилепсии регионального подхода мозг рассматривается в виде сети из взаимосвязанных регионов, каждый из которых генерирует модельные сигналы определенной области мозга, например, сигналы ЭЭГ или ПЛП. Связи между регионами задаются с помощью матрицы связности (связывания), элементы которой могут быть получены на основе данных нейровизуализации, в частности диффузионной магнитно-резонансной томографии (МРТ), что обеспечивает возможность персонализации моделей и их применения в клинических задачах [72].

#### 1.6.1.1 Модель возникновения эпилептических припадков, основанная на синаптической пластичности

В работе [73] предложена феноменологическая модель регионального уровня, описывающая возникновение эпилептических припадков. В этой модели мозг рассматривается в виде сети из  $N$  взаимосвязанных регионов. Связанные между собой регионы образуют кластеры  $A_k, k = 1, \dots, M$ . Регионы из разных кластеров оказывают друг на друга синхронизирующее воздействие. Каждый регион описывается системой дифференциальных уравнений нелинейного осциллятора Ресслера. Таким образом, система уравнений, описывающая динамику  $i$  региона,  $i = 1, \dots, N$ , принадлежащего кластеру с номером  $k$ , имеет следующий вид.

$$\frac{dx_i}{dt} = -\omega y_i - z_i + \sum_{j \notin A_k} [\varepsilon_{ji}(\eta)(x_j - x_i)] + x_d(t - \tau_k), \quad (1.13)$$

$$\frac{dy_i}{dt} = \omega x_i + \alpha y_i, \quad (1.14)$$

$$\frac{dz}{dt} = b + (x_i - \gamma)z_i, \quad (1.15)$$

где переменная  $x_i$  описывает вклад  $i$  региона в моделируемый ЭЭГ сигнал по формуле:

$$V_{EEG} = \sum_{i=1}^N \lambda_i x_i, \quad (1.16)$$

а переменные  $y_i$  и  $z_i$  выражают внутренние состояния осциллятора и нужны для описания осцилляций с достаточной степенью сложности.

Слагаемое  $\varepsilon_{ji}(\eta)(x_j - x_i)$  отражает синхронизирующее воздействие  $j$  региона на  $i$  регион,  $j \notin A_k, i \in A_k$ .

Связывающий член  $\varepsilon_{ji}(\eta)$  описывается уравнением

$$\varepsilon_{ji}(\eta) = \varepsilon_{ji}^{min} + \varepsilon_{ji}^0 \eta, \quad (1.17)$$

где  $\eta$  – синаптическая сила в рассматриваемой зоне мозга.

Член  $x_d(t - \tau_k)$  обозначает десинхронизирующий сигнал, отложенный по времени на величину  $\tau_k$ , который представлялся в простейшем виде:

$$x_d(t) = A_d \sin\left(\frac{2\pi t}{T_d}\right), \quad (1.18)$$

$$\tau_k = \frac{2\pi k}{N}. \quad (1.19)$$

Динамика синаптической силы описывается уравнениями:

$$\frac{d\eta}{dt} = [1 - \eta][a_1(\eta - \eta_{eq})(\eta - \eta_{th}) + b_1 u_{exc}], \quad (1.20)$$

$$\frac{d\eta_{eq}}{dt} = -a_2 \eta_{eq} + b_2(\eta - \eta_{eq}). \quad (1.21)$$

Здесь  $\eta$  – синаптическая сила (эффективность);  $\eta_{eq}$  – аттрактор равновесного состояния;  $u_{exc}$  – возбуждающий сигнал;  $\eta_{th}$  – пороговое значение синаптической силы. Умножение на член  $(1 - \eta)$  указывает на то, что вне зависимости от силы возбуждающего сигнала синаптическая сила не может превысить максимального значения  $\eta_{max} = 1$ . Возбуждающий сигнал может выражать как фактор внешнего раздражения (например, воздействие на человека последовательными вспышками света), так и иметь внутреннюю природу.

Ключевым фактором, определяющим возникновение припадка в данной модели, является уровень синхронизации между регионами, зависящий от синаптической эффективности. При

этом синаптическая сила зависит главным образом от возбуждающего сигнала и от порогового значения пластичности. Мозг человека, предрасположенного к эпилепсии, характеризуется низким значением величины отношения порогового значения пластичности к энергии, запасенной в возбуждающем сигнале.

На Рисунке 1.6.1 приведена динамика синаптической силы, определяемая уравнениями (1.20) + (1.21), при различных возбуждающих сигналах.

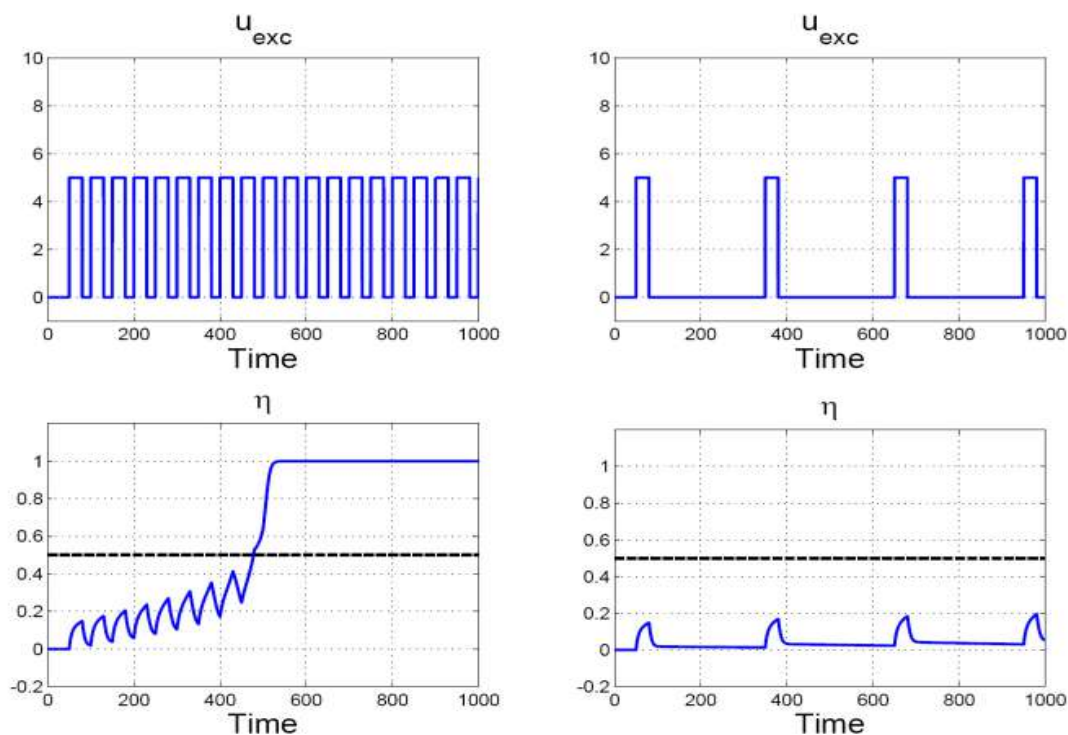


Рисунок 1.6.1 – Динамика синаптической силы при высокочастотном (слева) и низкочастотном (справа) возбуждающем сигнале [73]. На верхних графиках изображен возбуждающий сигнал, на нижних – соответствующая ему синаптическая сила. Пунктиром изображено пороговое значение синаптической силы, одинаковое в обоих случаях

Из Рисунка 1.6.1 видно, что в случае высокочастотного возбуждающего сигнала, синаптическая сила превышает пороговое значение и резко возрастает, в результате чего система переходит в состояние кратковременной пластичности: некоторое время синаптическая сила будет поддерживаться на высоком уровне вне зависимости от текущего возбуждающего сигнала. Авторы модели утверждают, что период кратковременной пластичности наблюдается в экспериментальных записях и предшествует началу эпилептического припадка. Энергии низкочастотного сигнала оказывается недостаточно для существенного увеличения синаптической эффективности.

При переходе модели в состояние кратковременной пластичности (когда синаптическая эффективность превышает пороговое значение  $\eta > \eta_{th}$ ), система будет находиться в нем бесконечно долго, поскольку  $\eta_{max} = 1$  является одним из ее аттракторов. Данная модель предназначена для описания возникновения эпилептического припадка и не пытается описать механизмов его прекращения. Однако для полноты численных симуляций был введен формальный механизм остановки припадка, заключающийся в следующем. По достижению системой максимального значения синаптической силы  $\eta_{max} = 1$ , запускается временной счетчик, по истечению которого синаптическая сила устремляется к 0, и система становится невосприимчивой к возбуждающему воздействию на некоторый промежуток времени.

Результаты расчетов модели (1.13) – (1.21) для системы из трех регионов при различных пороговых значениях синаптической силы приведены на Рисунке 1.6.2.

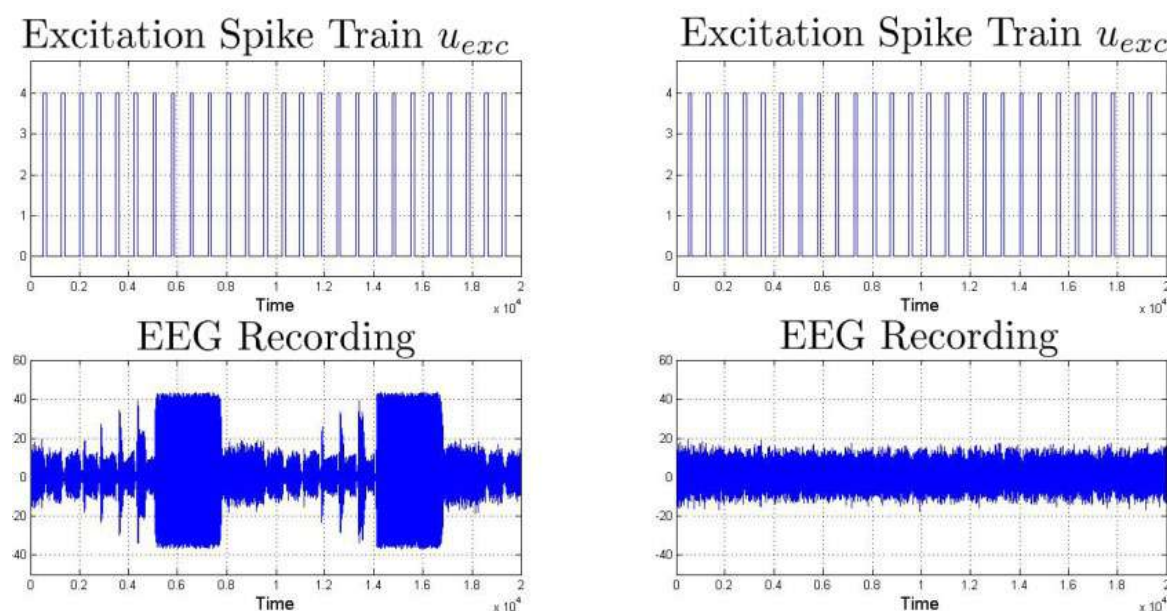


Рисунок 1.6.2 – Динамика модели (1.13) – (1.21) для системы из трех регионов при различных пороговых значениях синаптической силы:  $\eta_{th} = 0.5$  (слева) и  $\eta_{th} = 0.9$  (справа) [73]. На верхних графиках изображен возбуждающий сигнал (одинаковый в обоих случаях), на нижних – модельный сигнал ЭЭГ

Видно, что в случае низкого порогового значения пластичности (Рисунок 1.6.2, слева), на модельном сигнале ЭЭГ наблюдается эпилептиформная активность. При этом, в случае высокого порогового значения синаптической силы (Рисунок 1.6.2, справа), мозг находится в состоянии покоя.

Авторы работы [9] применили данную модель для случая 31 региона. Для определения принадлежности регионов к кластерам авторы по данным ЭЭГ, которые были подвергнуты

предварительной обработке с удалением артефактов и шума, выделяли периоды, соответствующие эпилептическим припадкам, и рассчитывали коэффициент корреляции для всевозможных пар каналов ЭЭГ по формуле

$$r = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (Y_i - \bar{Y})^2}}, \quad (1.22)$$

где  $X_i$  и  $Y_i$  – временные последовательности ЭЭГ на двух различных каналах  $X$  и  $Y$  в рассматриваемом периоде. В случае  $|r| > 0.8$ , сигналы считались сильно связанными друг с другом и соответствующие регионы помещались в один кластер.

Сопоставление результатов расчета модели с экспериментальными данными представлено на Рисунке 1.6.3.

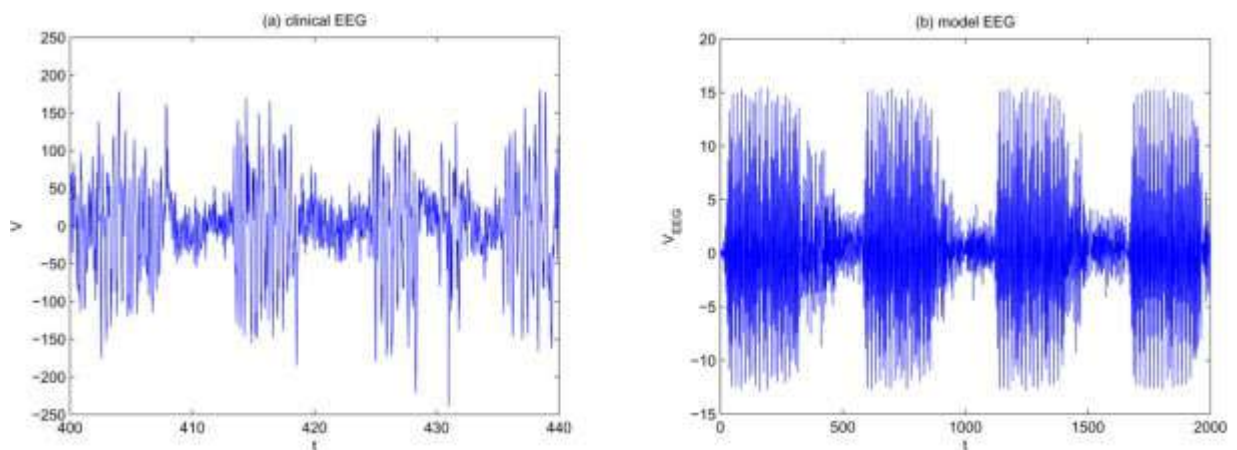


Рисунок 1.6.3 – Сравнение экспериментального сигнала ЭЭГ (слева) с модельным сигналом ЭЭГ (справа), полученным из модели (1.13) – (1.21) для системы из 31 региона [9]

На Рисунке 1.6.3 можно наблюдать качественное сходство модельного сигнала с экспериментальным. Во время припадков регионы работают синхронно, в результате чего происходит повышение частоты и амплитуды сигнала ЭЭГ. Прекращение припадка характеризуется резким снижением уровня синхронизации между регионами мозга и, как следствие, уменьшением частоты и амплитуды сигнала ЭЭГ.

### 1.6.1.2 Модель распространения эпилептических припадков «Эпилептор»

Известно, что большинство типов эпилептических припадков характеризуется началом, следующими за ним последовательностями быстрых разрядов, пиков и волн, а затем окончанием (Рисунок 1.6.4).

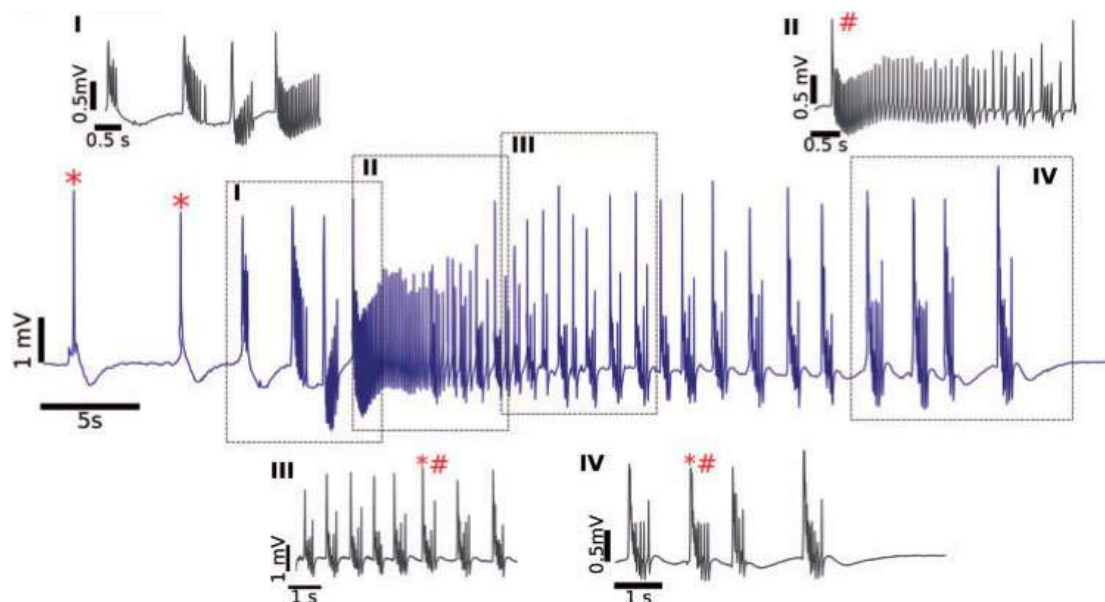


Рисунок 1.6.4 – Пример развития эпилептического припадка у мыши с выделенными характерными паттернами. \* – пики и следующие за ним волны; # – быстрые разряды; \*# – быстрые разряды, встроенные в волну [28]. Прекращение припадка характеризуется затуханием активности

Основываясь на различии во временных шкалах процессов, происходящих во время развития припадков, авторы [28] разработали феноменологическую модель «Эпилептор». В работе [74] представлена модификация модели, позволяющая учесть различие в длительности иктального и интериктального периодов, увеличив длительность последнего, а также проведено исследование возможных режимов функционирования модели. В модели «Эпилептор» становится возможной настройка степени эпилептогенности (возбудимости) каждого отдельного региона, которая отражает склонность региона к проявлению эпилептиформной активности, что, в свою очередь, позволяет моделировать распространение эпилептического припадков по зонам мозга, как это сделано в [10].

Аналогично модели, изложенной в предыдущем разделе, в модели «Эпилептор» мозг рассматривается в виде взаимосвязанной сети из  $N$  регионов. Уравнения для  $i$  региона,  $i = 1, \dots, N$ , имеют следующий вид.

$$\frac{dx_{1,i}}{dt} = y_{1,i} - f_1(x_{1,i}, x_{2,i}, z_i) - z_i + I_1, \quad (1.23)$$

$$\frac{dy_{1,i}}{dt} = \frac{1}{\tau_1} (y_0 - 5x_{1,i}^2 - y_{1,i}), \quad (1.24)$$

$$\frac{dz_i}{dt} = \frac{1}{\tau_0} \left( h(x_{0,i}, x_{1,i}) - z_i - \sum_{j=1}^N K_{ji}(x_{1,j} - x_{1,i}) \right), \quad (1.25)$$

$$\frac{dx_{2,i}}{dt} = -y_{2,i} + x_{2,i} - x_{2,i}^3 + I_2 + 2g(x_{1,i}) - 0.3(z_i - 3.5), \quad (1.26)$$

$$\frac{dy_{2,i}}{dt} = \frac{1}{\tau_2} (-y_{2,i} + f_2(x_{1,i}, x_{2,i})), \quad (1.27)$$

где

$$g(x_1) = \int_{t_0}^t e^{-\gamma(t-\tau)} x_1(\tau) d\tau, \quad (1.28)$$

$$f_1(x_1, x_2, z) = \begin{cases} x_1^3 - 3x_1^2, & x_1 < 0 \\ (x_2 - 0.6(z - 4)^2)x_1, & x_1 \geq 0 \end{cases}, \quad (1.29)$$

$$f_2(x_1, x_2) = \begin{cases} 0, & x_2 < -0.25 \\ 6(x_2 + 0.25), & x_2 \geq -0.25 \end{cases}, \quad (1.30)$$

$$h(x_0, x_1) = 4(x_1 - x_0). \quad (1.31)$$

В модифицированной системе [74], учитывающей различия в длительности иктального и интериктального периодов, уравнение (1.31) заменяется на:

$$h(x_0, x_1) = x_0 + \frac{3}{\left(1 + \exp\left(\frac{-(x_1 + 0.5)}{0.1}\right)\right)}. \quad (1.32)$$

Таким образом, динамика каждого региона описывается с помощью пяти переменных состояния  $x_{1,i}$ ,  $y_{1,i}$ ,  $z_i$ ,  $x_{2,i}$ ,  $y_{2,i}$ . Первая подсистема, состоящая из быстрых переменных  $x_{1,i}$  и  $y_{1,i}$ , отвечает за воспроизведение быстрых разрядов, имеющих осциллирующий характер. Вторая подсистема, включающая медленные переменные  $x_{2,i}$  и  $y_{2,i}$ , обеспечивает наличие пиков и волн. Последняя, самая медленная переменная диэлектрической проницаемости  $z_i$ , определяет эволюцию всего региона. Благодаря наличию переменной  $z_i$  данная модель, в отличие от модели, описанной в предыдущем разделе, способна автономно переключаться между иктальными и интериктальными периодами. Характерными временами процессов являются:  $\tau_1$  для быстрых переменных  $x_{1,i}$  и  $y_{1,i}$ ,  $\tau_2$  для медленных переменных  $x_{2,i}$  и  $y_{2,i}$ ,  $\tau_0$  для сверхмедленной переменной  $z_i$ . Иерархия характерных времен такова:  $\tau_0 \gg \tau_2 \gg \tau_1$ .

Связывающий член  $K_{ji}(x_{1,j} - x_{1,i})$  выражает гипотезу о том, что возникновение эпилептиформной активности в одном регионе приведет к возмущению ионного баланса в

связанных с ним областях, в результате чего последние также впадут в состояние припадка. При этом  $K_{ji}$  – это сила связности между регионами  $j$  и  $i$ , задаваемая матрицей связности.

Параметр  $x_{0,i}$  определяет степень epileptogenicности (возбудимости)  $i$  региона, выражающую его склонность к проявлению эпилептиформной активности. Физиологически  $x_{0,i}$  связан с такими факторами, как работа возбуждающей и тормозной систем мозга, синаптическая эффективность, динамика ионных концентраций и активность глиальных клеток. Для модели и ее модификации существуют критические значения степени epileptogenicности  $x_0^{crit,1}$  и  $x_0^{crit,2}$  соответственно, разделяющие здоровые и патогенные регионы. В случае системы (1.21) – (1.29), при выполнении условия  $x_{0,i} > x_0^{crit,1}$  регион будет проявлять эпилептиформную активность, а при  $x_{0,i} < x_0^{crit,1}$  регион будет находиться в здоровом равновесном состоянии. В модифицированной системе (1.23) – (1.30) + (1.32) регион является epileptogenicным при  $x_{0,i} < x_0^{crit,2}$ , а здоровым при  $x_{0,i} > x_0^{crit,2}$ .

Через  $I_1$  и  $I_2$  обозначены токи покоя быстрой и медленной подсистем соответственно. Функции  $f_1$  и  $f_2$  обеспечивают связь быстрых разрядов, пиков и волн между собой. Параметры  $\gamma$  и  $y_0$  биологического смысла не имеют.

В качестве сигнала, моделирующего потенциал локального поля в  $i$  регионе, рассматривалась комбинация переменных  $x_{1,i} + x_{2,i}$ :

$$LFP_i = x_{1,i} + x_{2,i}. \quad (1.33)$$

Для более точного соответствия экспериментальным записям припадков в уравнения динамики переменных  $x_{2,i}$  и  $y_{2,i}$  добавлялся аддитивный белый гауссовский шум. Он отражает совместный эффект различных типов нейронного шума, включая тепловой шум в ионных каналах, нарушения работы везикулярного транспорта молекул нейромедиаторов в синапсах и другие.

В работе [74] проведено исследование возможных режимов функционирования системы (1.23) – (1.30) + (1.32), состоящей из двух регионов. Было установлено, что, зафиксировав степень epileptogenicности первого региона  $x_{0,1}$  на патогенном уровне ( $x_{0,1} < x_0^{crit,2}$ ) и, варьируя силу связывания  $K := K_{12} = K_{21}$  и возбудимость второго региона  $x_{0,2}$ , система будет находиться в одном из пяти возможных динамических режимов (Рисунок 1.6.5).

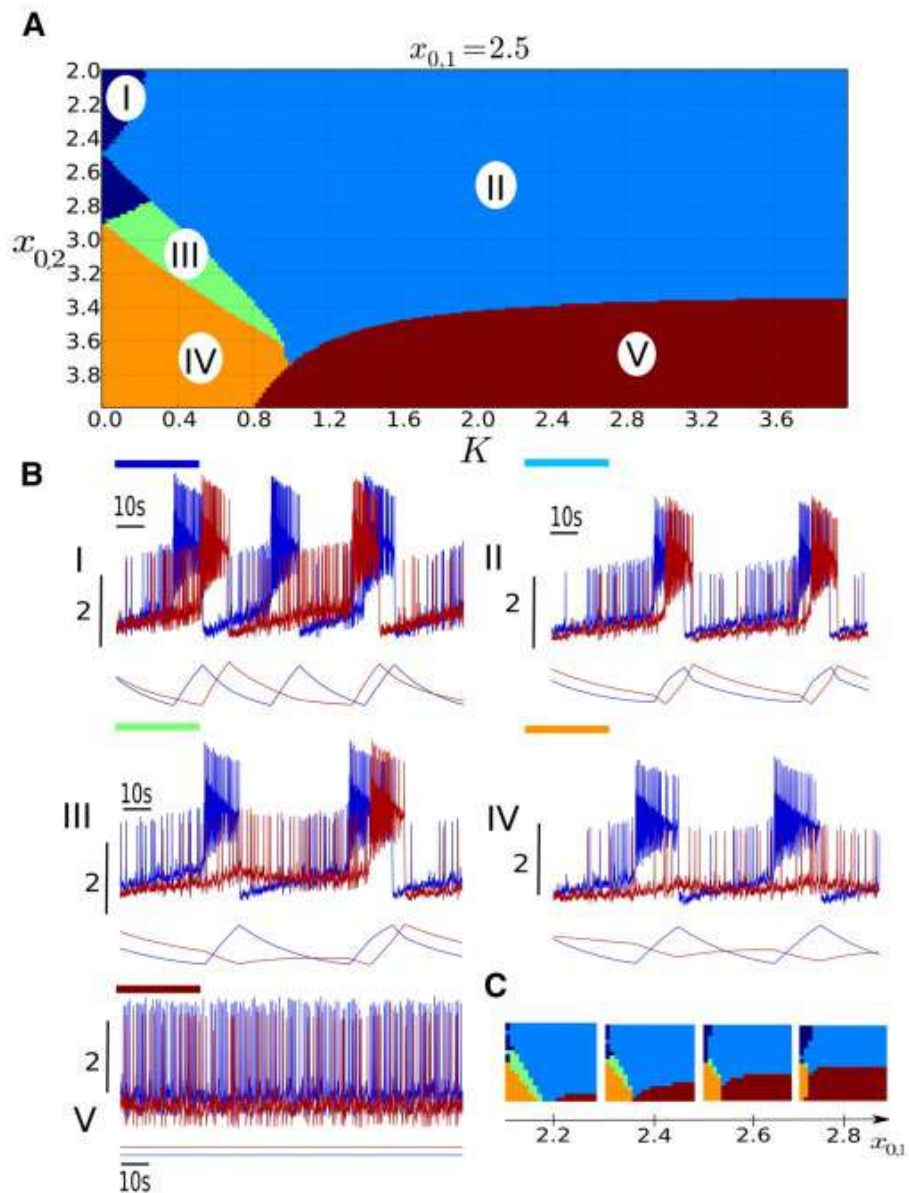


Рисунок 1.6.5 – Режимы функционирования модели (1.23) – (1.30) + (1.32), состоящей из двух регионов [74]. А. Разбиение параметрического пространства на пять областей, соответствующих различным режимам функционирования. В. Модельные потенциалы локального поля, генерируемые регионами: синим – сигнал первого региона, степень возбудимости которого фиксирована, красным – сигнал второго региона, возбудимость которого варьируется. С. Изменения параметрического пространства при увеличении возбудимости первого региона

Первый режим функционирования характеризуется очень низкой силой связывания. При этом второй регион обладает отличной от первого региона степенью возбудимости ( $x_{0,2} \neq x_{0,1}$ ). В этом случае регионы практически не оказывают воздействия друг на друга и работают независимо.

Во втором режиме из-за высокой силы связывания наиболее epileptogenic регион будет рекрутировать (вовлекать в epileptogenic активность) другой регион (здоровый или

патогенный). Видно, что регион с меньшей степенью возбудимости входит в состояние припадка с небольшой задержкой после наиболее эпилептогенного.

В третьем режиме сила связывания значительно слабее, чем во втором. Видно, что в отличие от второго режима существуют периоды, в которых только один регион находится в состоянии припадка, то есть из-за ослабления силы связывания наиболее эпилептогенному региону уже не всегда удастся рекрутировать другой регион.

Четвертый режим характеризуется повышенной по сравнению с третьим режимом устойчивостью второго региона к возникновению патологической активности. В этом случае первый регион все еще проявляет эпилептиформную активность, а второй все время находится в состоянии покоя.

В пятом режиме второй регион также устойчив к возникновению патологической активности и установлена высокая сила связывания. При таком наборе параметров наблюдается подавление вторым здоровым регионом эпилептиформной активности первого патогенного региона.

Как уже было отмечено, модель «Эпилептор» учитывает степень эпилептогенности каждого региона и способна автономно переключаться между иктальными и интериктальными периодами, что, в свою очередь, позволяет симулировать динамику распространения эпилептического припадка по зонам мозга для конкретного пациента, как это сделано в работе [10]. В ней авторы вводят три возможные зоны, по которым распределяются все регионы в зависимости от их степеней эпилептогенности: эпилептогенную зону, зону распространения и здоровую зону. Эпилептогенная зона является очагом зарождения припадка, в котором располагаются наиболее эпилептогенные регионы. Зона распространения характеризуется наличием связей с эпилептогенной зоной и включает в себя регионы, способные проявлять эпилептиформную активность. Регионы в здоровой зоне не способны самостоятельно проявлять патогенную активность. Авторы утверждают, что определить для конкретного пациента распределение регионов по зонам возможно с помощью анализа клинических данных, в число которых входят записи стереоэлектроэнцефалографии (малоинвазивной хирургической процедуры, которая используется для точного поиска участков мозга, где возникают припадки). Пример результатов моделирования распространения припадка приведен на Рисунке 1.6.6.

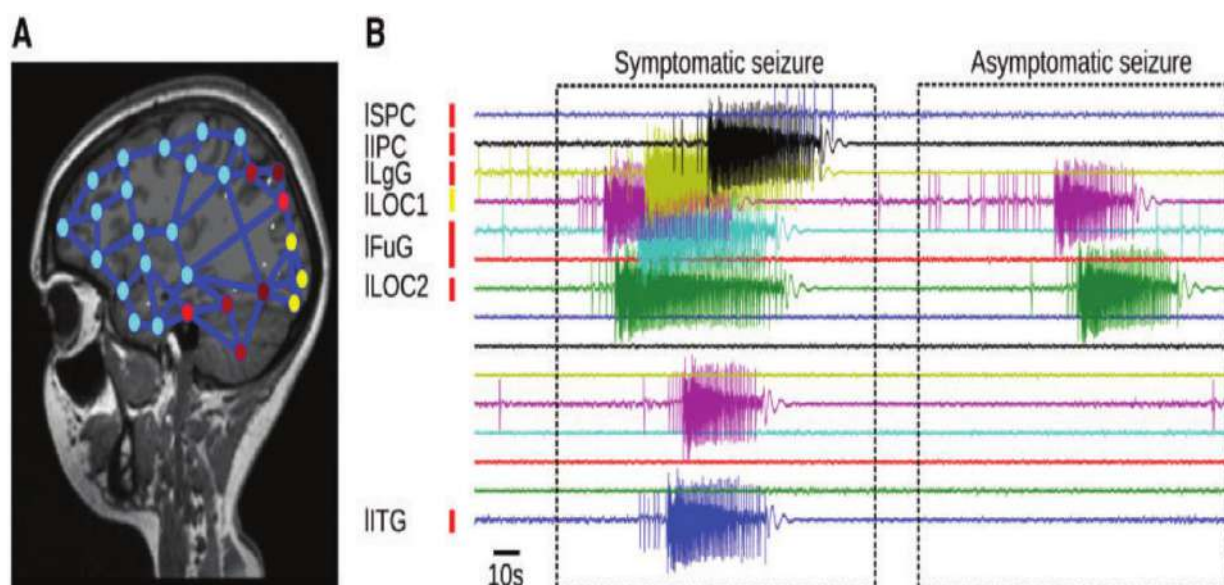


Рисунок 1.6.6 – Пример симуляции распространения припадков по зонам мозга для конкретного пациента [10]. А. Распределение регионов мозга по трем зонам. Синим цветом обозначена здоровая зона, оттенками красного – зона распространения, желтым – эпилептогенная зона. В. Модельные сигналы потенциала локального поля отдельных регионов. Слева, возле названий каналов, штрихами соответствующего цвета обозначена принадлежность регионов к эпилептогенной зоне или зоне распространения. Каналы без штрихов соответствуют здоровым регионам

На Рисунке 1.6.6 видно, что эпилептический припадок возникает в эпилептогенной зоне, после чего эпилептиформную активность начинают проявлять регионы из зоны распространения. Некоторые здоровые регионы также проявляют эпилептогенную активность за счет механизма рекрутирования, описанного выше в текущем разделе, но регионы из этой зоны обладают самой низкой продолжительностью припадков. При этом модель способна без изменения параметров воспроизводить два типа припадков. Симптоматические припадки характеризуются успешным распространением из эпилептогенной зоны в зону распространения, в то время как бессимптомные приступы ограничены эпилептогенной зоной.

### 1.6.2 Модели эпилепсии клеточного уровня

Модели эпилепсии клеточного подхода ориентированы на описание процессов, протекающих в отдельном нейроне. В рамках таких моделей, как правило, рассчитывается динамика мембранного потенциала, концентраций ионов и других биофизических параметров, изменение которых может приводить к формированию патологических режимов активности. Эти

модели позволяют исследовать механизмы нейрональной возбудимости и анализировать влияние клеточных факторов на развитие эпилептических припадков.

### 1.6.2.1 Минимальная биофизическая модель нейрона

Авторы работы [3] предложили модель эпилептических припадков клеточного уровня, построенную путем сведения биофизической модели, основанной на формализме Ходжкина – Хаксли, к системе уравнений достаточно низкой размерности, сохраняя тем самым ряд преимуществ биофизических моделей и получая простоту расчета феноменологических моделей. Целью работы являлось построение минимальной биофизической модели одного нейрона, которая могла бы воспроизводить различные паттерны синаптической активности, регистрируемые экспериментально при увеличении концентрации калия во внеклеточном пространстве, оставаясь при этом достаточно простой для проведения бифуркационного анализа.

Модель включает в себя три компартмента: внутриклеточное пространство (пространство внутри клетки), внеклеточное пространство (область вблизи нейрона) и внешнюю ванну (которая может быть интерпретирована как раствор для *in vitro* исследований срезов мозга, либо как сосудистая сеть мозга).

Описание электрофизических состояний нейрона основано на системе из четырех уравнений:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_M}(I_{Na} + I_K + I_{Cl} + I_{pump}), \quad (1.34)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n}, \quad (1.35)$$

$$\frac{d\Delta[K]_i}{dt} = -\frac{\gamma}{\omega_i}(I_K - 2I_{pump}), \quad (1.36)$$

$$\frac{d[K]_g}{dt} = \varepsilon([K]_{bath} - [K]_o), \quad (1.37)$$

где  $V$  и  $C_M$  – потенциал и емкость мембраны;  $I_{ion}, ion = Na, K, Cl$  и  $I_{pump}$  – токи ионов через ионные каналы и натрий-калиевый насос;  $n$  – частица, управляющая калиевой проводимостью;  $n_{\infty}(V)$  – доля калиевых каналов в открытом состоянии при заданном мембранном потенциале;  $\tau_n$  – постоянная времени открытия каналов,  $[ion]_i$ ,  $[ion]_o$ ,  $[ion]_{bath}$  – концентрация ионов во внутриклеточном и внеклеточном пространствах и внешней ванне;  $\Delta[ion]$  – изменение концентрации ионов по сравнению с начальным значением;  $[K]_g$  – концентрация калия в

глиальных клетках;  $\omega_i$  и  $\omega_o$  – внутриклеточный и внеклеточный объемы;  $\gamma$  – коэффициент пересчета;  $\varepsilon$  – постоянная времени диффузии.

Уравнения (1.34), (1.35) описывают быструю динамику мембранного потенциала и управляющей калием частицы. Медленные изменения калия во внутриклеточном пространстве и буферизация калия в глиальных клетках с учётом внешней ванны рассчитываются в уравнениях (1.36) и (1.37) соответственно. Структура модели изображена на Рисунке 1.6.7.

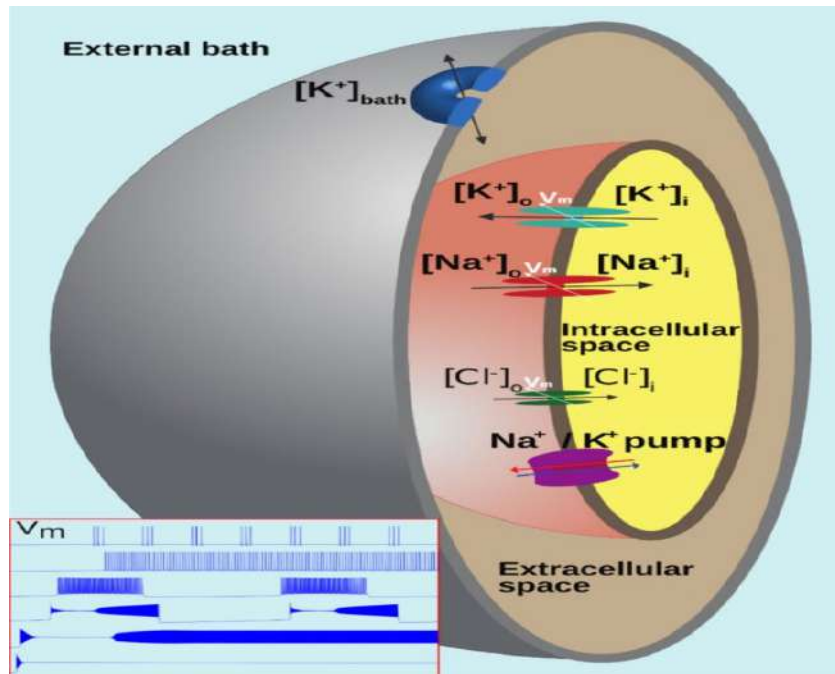


Рисунок 1.6.7 – Трехкомпартментная структура модели [3]. Ионы обмениваются между внутриклеточным и внеклеточным пространством посредством ионных каналов и натрий-калиевого насоса, а также присутствует диффузионный обмен калия между внеклеточным пространством и внешней ванной. В левом нижнем углу приведены примеры типичных паттернов мембранного потенциала, генерируемые моделью

Многочисленные эксперименты показывают, что эпилептические припадки связаны с увеличением калия во внеклеточном пространстве. Данная модель описывает регуляцию внеклеточного калия посредством диффузии во внешнюю ванну, поэтому большое влияние на его регуляцию оказывает параметр  $[K]_{bath}$ . В случае низкого  $[K]_{bath}$  внешняя ванна сможет эффективно выкачивать избытки внеклеточного калия из окрестности нейрона, что будет затруднено при высоком  $[K]_{bath}$ .

Постепенно увеличивая  $[K]_{bath}$  авторы получили качественно различные картины синаптической активности, примеры которых изображены на Рисунке 1.6.8. Авторы утверждают,

что каждая полученная синаптическая активность может быть связана с определенным поведением, наблюдаемым экспериментально.

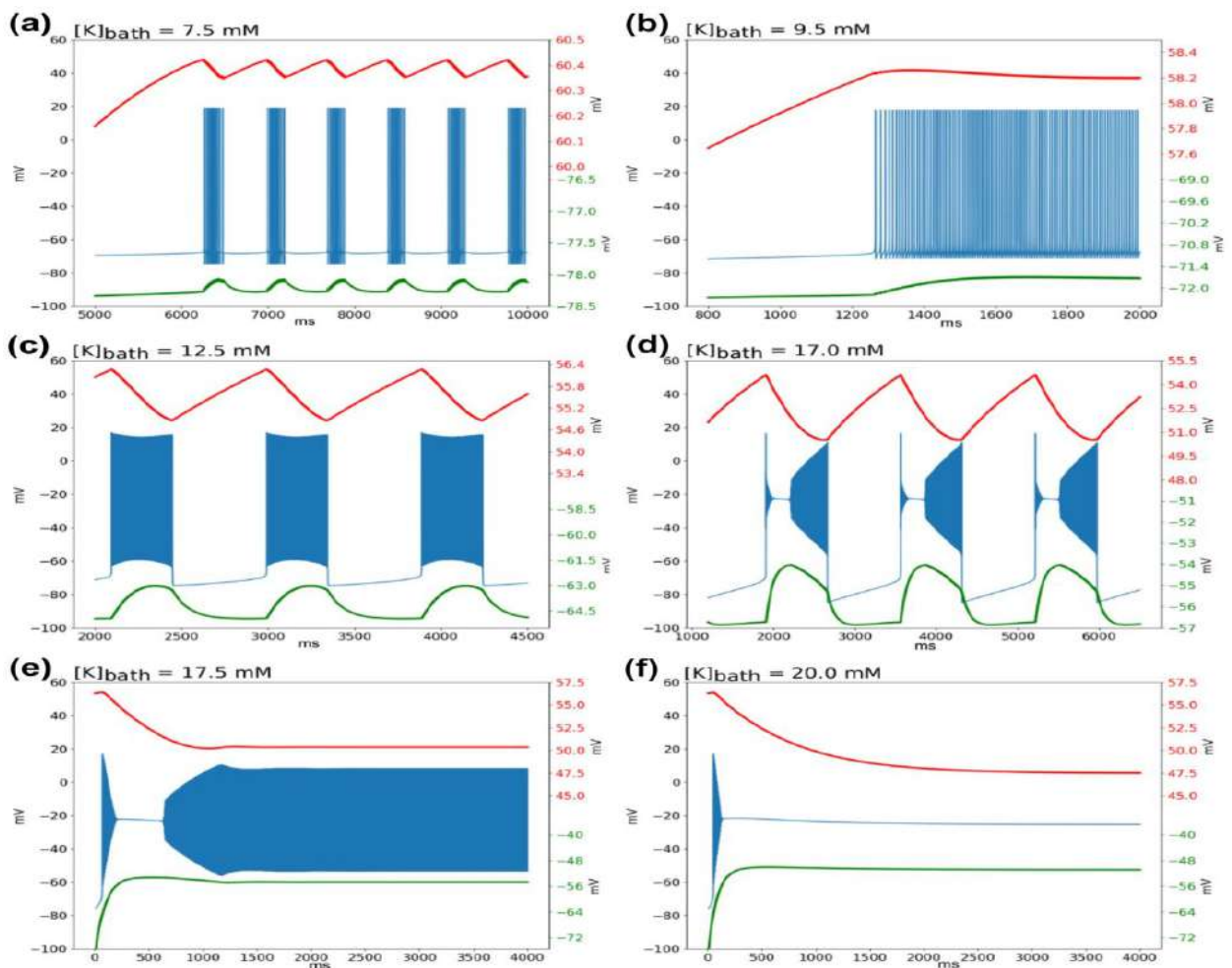


Рисунок 1.6.8 – Примеры динамики мембранного потенциала и равновесных потенциалов ионов, полученные с помощью расчетов модели при постепенном увеличении  $[K]_{bath}$  [3]. Синим изображен потенциал мембраны, красным и зеленым – равновесные потенциалы натрия и калия, с указанием соответствующих осей на правой стороне графиков

### 1.6.2.2 Модель клеточных разрядов «Эпилептор-2»

В работе [5] предложена биофизическая модель иктальных и интериктальных разрядов «Эпилептор-2», которая воспроизводит экспериментально наблюдаемые процессы, происходящие во время припадков и между ними. Целью работы являлось создание модели, которая была бы настолько же простой в использовании, как и модель «Эпилептор», но оперировала при этом биологически значимыми переменными.

Аналогично предыдущему разделу, модель включает в себя три компартмента: внутриклеточное пространство, внеклеточное пространство и внешнюю ванну. Описание клеточных процессов происходит посредством четырех переменных состояния: внеклеточной концентрации калия, внутриклеточной концентрации натрия, деполяризации мембраны и синаптического ресурса. Уравнения модели имеют следующий вид.

$$\frac{d[K]_o}{dt} = \frac{[K]_{bath} - [K]_o}{\tau_K} - 2\gamma I_{pump} + \delta[K]_o v(t), \quad (1.38)$$

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = \frac{[Na]_i^0 - [Na]_i}{\tau_{Na}} - 3I_{pump} + \delta[Na]_i v(t), \quad (1.39)$$

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L V + u(t), \quad (1.40)$$

$$\frac{dx^D}{dt} = \frac{1 - x^D}{\tau_D} - \delta x^D x^D v(t), \quad (1.41)$$

где  $[K]_o$  – внеклеточная концентрация калия;  $[Na]_i$  – внутриклеточная концентрация натрия;  $V$  – деполяризация мембраны;  $x^D$  – синаптический ресурс;  $[K]_{bath}$  – концентрация калия во внешней ванне;  $\tau_K$  и  $\tau_{Na}$  – постоянные времени калиевой и натриевой проводимости;  $\tau_D$  – постоянная времени кратковременной депрессии;  $\gamma$  – отношение внутриклеточного объема к внеклеточному;  $I_{pump}$  – активность натрий-калиевой помпы;  $\delta[K]_o$  и  $\delta[Na]_i$  – изменения концентрации внеклеточного калия и внутриклеточного натрия в результате одного нервного импульса;  $\delta x^D$  – изменение синаптического ресурса в результате одного нервного импульса;  $v(t)$  – частота генерации нервных импульсов популяцией нейронов;  $[Na]_i^0$  – внутриклеточная концентрация натрия в состоянии покоя;  $C$  – емкость мембраны;  $g_L$  – проводимость мембраны с учётом тока утечки;  $u(t)$  – общий входной поток ионов.

Первый член уравнения (1.38) описывает стремление системы уравновесить концентрацию калия во внеклеточном пространстве и внешней ванне путем диффузии и глиальной буферизации. Входной поток калия через натрий-калиевую помпу выражен во втором члене. Последний член уравнения описывает изменение калия в результате синаптической передачи.

В первом члене уравнения (1.39) учитываются утечка и внутриклеточная диффузия натрия. Смысл остальных двух членов аналогичен предыдущему уравнению.

Динамика деполяризации мембраны под действием общего входного потока ионов с учётом тока утечки вычисляется на основе модели «нейрон – пороговый интегратор» (в англоязычной литературе – integrate-and-fire, IF) [75] по уравнению (1.40).

Уравнение (1.41) описывает динамику синаптического ресурса, отвечающего за воспроизведение механизма кратковременной синаптической депрессии. При истощении синаптического ресурса возможность ответа нейрона на возбуждение будет снижаться.

Мембранный потенциал  $U(t)$  вычислялся с помощью квадратичной разновидности модели «нейрон – пороговый интегратор» (quadratic integrate-and-fire, QIF) [31] следующим образом.

$$C_U \frac{dU}{dt} = g_U (U - U_1)(U - U_2) + u, \quad (1.42)$$

$$\text{если } U > V^T, \text{ то } U = V_{reset}. \quad (1.43)$$

Здесь  $C_U$  и  $g_U$  – емкость и проводимость мембраны;  $U_1$  – потенциал покоя мембраны;  $U_2$  – пороговый МП;  $V^T$  – максимальный МП;  $V_{reset}$  – остаточный (следовой) МП.

В отличие от своего линейного аналога, модель QIF описывает динамику мембранного потенциала с учётом задержек в образовании спайков и зависимости порога их генерации от текущей синаптической активности (этот порог будет равен  $U_{th}$  в случае отсутствия тока  $u$ ).

На Рисунке 1.6.9 приведены результаты расчета режима, соответствующего интериктальным разрядам.

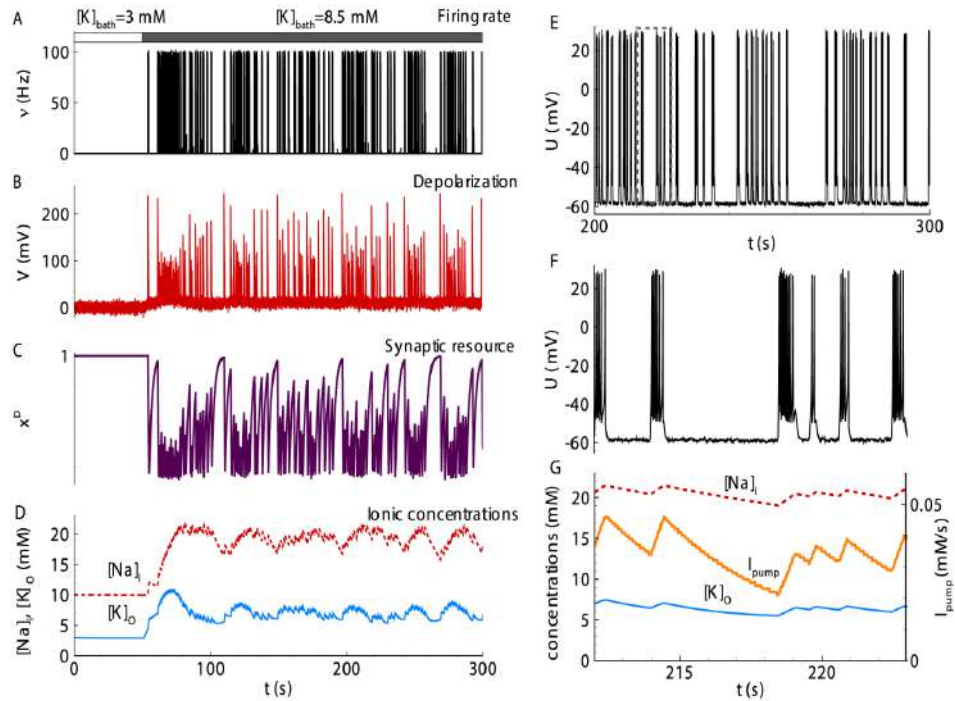


Рисунок 1.6.9 – Результаты симуляции интериктальных разрядов [5]. А. Частота генерации нервных импульсов  $\nu$ . В. Деполяризация мембраны  $V$ . С. Синаптический ресурс  $x^D$ . D. Концентрации ионов: красным – внутриклеточного натрия  $[Na]_i$ , синим – внеклеточного калия  $[K]_o$ . Е. Потенциал мембраны  $U$ . F. Потенциал мембраны  $U$  на временном интервале, содержащем четыре периода быстрых разрядов, выделенном пунктиром на графике Е. G. Концентрации ионов  $[Na]_i$  и  $[K]_o$  на аналогичном временном интервале

Режим, соответствующий интериктальным разрядам, характеризуется ускоренной по сравнению с режимом иктальных разрядов релаксацией внеклеточного калия (параметр  $\tau_K$  значительно уменьшен, что может быть объяснено более эффективной внеклеточной диффузией ионов калия). Быстрая релаксация предотвращает избыточное накопление калия во внеклеточном пространстве при генерации берстов.

Интериктальные разряды развиваются по следующему механизму. В начале симуляции система находится в состоянии покоя, характеризующегося стандартным значением концентрации калия во внешней ванне  $[K]_{bath}$ . Через некоторое время параметр  $[K]_{bath}$  повышается, в результате чего путем диффузионного обмена начинает увеличиваться и концентрация калия во внеклеточном пространстве  $[K]_o$ . Повышение  $[K]_o$  приводит увеличению общего входного потока ионов  $u$ , в результате чего клеточная мембрана деполяризуется, а по достижению критического уровня деполяризации  $V > V_{th}$  клетка будет генерировать потенциалы действия, каждый из которых будет повышать  $u$  еще больше. В результате образуются берсты, характеризующие начало интериктального разряда, но синаптический ресурс  $x^D$  начинает снижаться. Истощение  $x^D$  приводит к снижению  $u$ , генерация берстов затухает и интериктальный разряд прекращается.

Результаты численного расчета режима, соответствующего иктальным разрядам, приведены на Рисунке 1.6.10.

Механизм развития иктальных разрядов заключается в следующем. Аналогично случаю интериктальных разрядов, в определенный момент  $[K]_{bath}$  повышается, что приводит к увеличению  $[K]_o$ . в сторону  $[K]_{bath}$  путем диффузии. Клеточная мембрана деполяризуется, и клетка начинает генерировать потенциалы действия, что отражено в переменной  $v$ . При каждом спайке будет увеличиваться концентрация калия во внеклеточном пространстве  $[K]_o$  и натрия во внутриклеточном  $[Na]_i$ , что приведет к формированию берстов. Из-за берстов  $[K]_o$  будет увеличиваться еще сильнее, в результате чего они начнут кластеризоваться, характеризуя тем самым начало иктального разряда. От концентраций  $[K]_o$  и  $[Na]_i$  зависит активность натрий-калиевого насоса, поэтому он начинает свою работу по выкачиванию натрия наружу и всасыванию калия внутрь клетки. В некоторый момент входной поток калия через натрий-калиевую помпу станет преобладать над выходным потоком и диффузионным обменом с внешней ванной, поэтому  $[K]_o$  начнет снижаться. Затем генерация потенциала действия прекращается, характеризуя тем самым окончание припадка, а концентрации натрия и калия в период между припадками возвращаются до своих значений в состоянии покоя. Активность натрий-калиевого насоса затухает, система вновь стремится уравновесить концентрацию калия во внеклеточном пространстве и внешней ванне путем диффузии.

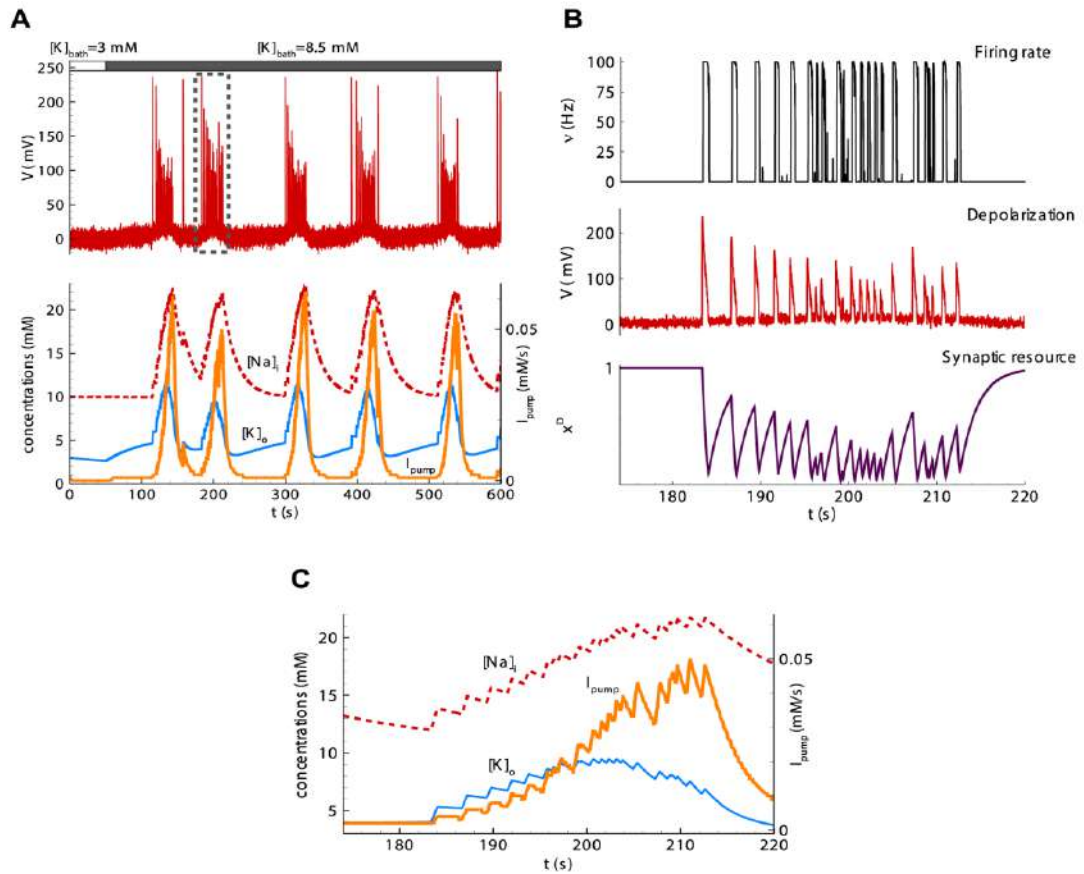


Рисунок 1.6.10 – Результаты симуляции иктальных разрядов [5]. А. Деполяризация мембраны  $V$  (сверху) и концентрации ионов и активность натрий-калиевого насоса (снизу). Красным – внутриклеточный натрий  $[Na]_i$ , синим – внеклеточный калий  $[K]_o$ , желтым – поток ионов через натрий-калиевую помпу с указанием соответствующей оси на правой стороне графика. В. Частота генерации импульсов  $v$  (вверху), деполяризация мембраны  $V$  (посередине), синаптический ресурс  $x^D$  (внизу). С. Концентрации ионов и активность натрий-калиевой АТФазы на временном интервале, выделенном пунктиром на графике А.

На Рисунке 1.6.11 приведена динамика модельного потенциала мембраны при иктальных разрядах. Видно, что каждый модельный иктальный разряд состоит из кластера берстов, которые, в свою очередь, состоят из последовательности спайков.

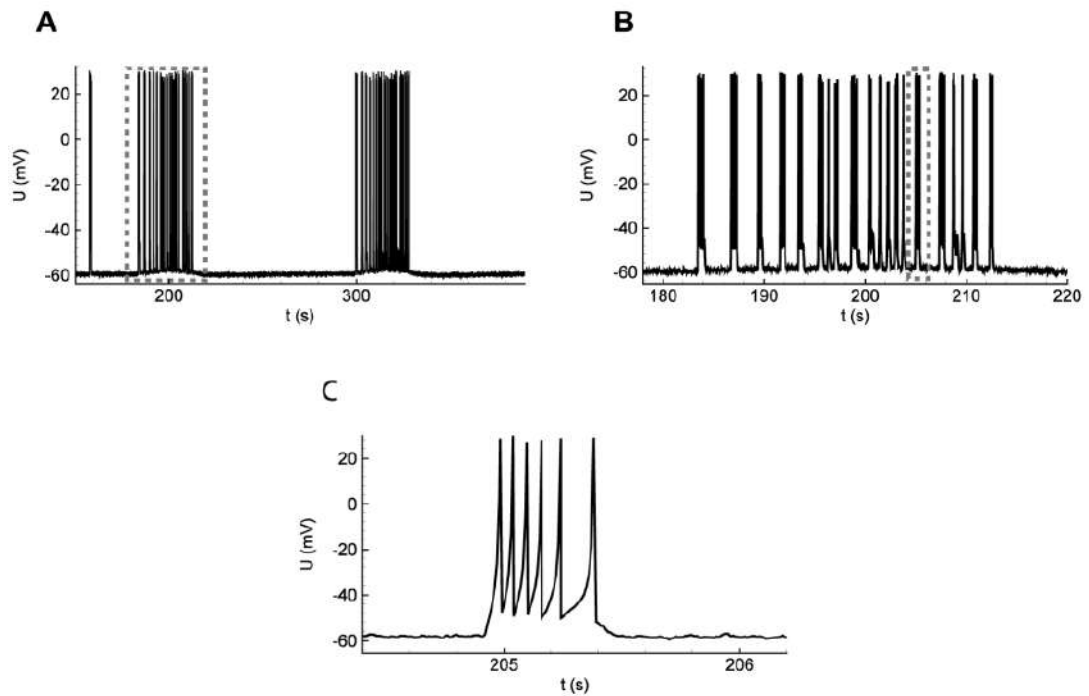
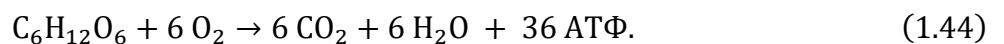


Рисунок 1.6.11 – Динамика модельного потенциала мембраны при иктальных разрядах [5].  
 А. Два промежутка иктальных разрядов. В. Первый иктальный разряд, состоящий из кластера берстов, в увеличенном масштабе. С. Единичный берст в увеличенном масштабе

### 1.6.2.3 Модель припадков, описывающая динамику кислорода

Кислород играет важную роль в поддержании активности мозга во время припадков, поскольку он является ключевым элементом в реакции окислительного фосфорилирования глюкозы – основной реакции по производству молекул АТФ:



Полученная в результате реакции метаболическая энергия необходима, в частности, для поддержания активности натрий-калиевой АТФазы, которая обеспечивает возвращение концентраций ионов к их равновесным значениям после патологической активности нейронов.

Авторы [76] разработали высокоточный метод измерения концентрации кислорода во время эпилептических приступов. Затем, в работе [4] они предложили биофизическую модель, которая описывает полученные экспериментальные наблюдения. Модель является расширением формализма Ходжкина – Хаксли и учитывает потребление метаболической энергии во время припадков.

Динамика мембранного потенциала  $V$  описывается с помощью классической системы уравнений Ходжкина – Хаксли:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C}(I_{ext} - I_{Na} - I_K - I_{Cl}), \quad (1.45)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (1.46)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (1.47)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (1.48)$$

где  $C$  – потенциал мембраны;  $I_{ion}, ion = Na, K, Cl$  – токи ионов через ионные каналы;  $I_{ext}$  – внешний ток или синаптический ток от других нейронов;  $m, h$  и  $n$  варьируются от 0 до 1 и представляют собой долю каналов в закрытом и открытом состояниях;  $\alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h, \alpha_n, \beta_n$  – потенциал-зависимые константы скоростей открытия и закрытия каналов.

В модели учитываются несколько механизмов, относящихся к клеткам глии, которые участвуют в регуляции внеклеточного калия. К ним относятся: глиальные натрий-калиевая АТФаза, калиевые каналы и Na-K-Cl котранспортер – интегрированный в мембрану транспортный белок, который проводит в клетку одновременно катионы  $Na^+$ ,  $K^+$  и два аниона  $Cl^-$ . Здесь, как и в рассмотренных ранее моделях эпилепсии клеточного уровня,  $[ion]_i$  и  $[ion]_o$  обозначают концентрацию ионов во внутриклеточном и внеклеточном пространствах. Концентрация хлора считается постоянной, а динамика внеклеточного калия и внутриклеточного натрия рассчитывается с учётом механизмов глиальной регуляции следующим образом.

$$\frac{d[K]_o}{dt} = \gamma\beta I_K - 2\beta I_{pump} - I_{diff} - I_{glia} - 2I_{gliapump}, \quad (1.49)$$

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = -\gamma I_{Na} - 3I_{pump}, \quad (1.50)$$

где  $I_{pump}$  – поток ионов через натрий-калиевую АТФазу нейронов;  $I_{diff}$  – латеральная диффузия калия между внеклеточным пространством в внешней ванночке;  $I_{glia}$  – поглощение внеклеточного калия клетками глии за счет калиевых каналов и Na-K-Cl котранспортера;  $I_{gliapump}$  – активность натрий-калиевого насоса в клетках глии;  $\beta$  – отношение внутриклеточного объема к внеклеточному;  $\gamma = \frac{A}{F \cdot Vol}$  – коэффициент пересчета мкА/см<sup>2</sup> в мМ/с, где  $A$  и  $Vol$  – площадь поверхности и объем клетки,  $F$  – постоянная Фарадея.

Активность натрий-калиевой помпы зависит от концентраций ионов калия и натрия, а также от количества доступного кислорода, который тратится на производство молекул АТФ. Поэтому потоки ионов через натрий-калиевые помпы нейронов и клеток глии вычисляются следующим образом:

$$I_{pump} = \frac{\rho}{1 + \exp\left(\frac{(25 - [Na]_i)}{3}\right)} \cdot \frac{1}{1 + \exp(5.5 - [K]_o)}, \quad (1.51)$$

$$I_{gliapump} = \frac{1}{3} \cdot \frac{\rho}{1 + \exp\left(\frac{(25 - [Na]_{gi})}{3}\right)} \cdot \frac{1}{1 + \exp(5.5 - [K]_o)}, \quad (1.52)$$

где  $\rho$  – производительность насоса, зависящая от количества доступного в данный момент кислорода;  $[Na]_{gi}$  – концентрация натрия в клетках глии, полагаемая постоянной. Множитель  $1/3$  возникает ввиду того, что потребление метаболической энергии нейронами примерно в три раза выше, чем глиальными клетками.

Кислород расходуется на производство молекул АТФ путем реакции окислительного фосфорилирования глюкозы и восполняется благодаря диффузионному обмену между внеклеточным пространством и внешней ванной, поэтому динамика изменения кислорода рассчитывается по формуле

$$\frac{d[O_2]_o}{dt} = -\alpha\lambda(I_{pump} + I_{gliapump}) + \varepsilon_o([O_2]_{bath} - [O_2]_o), \quad (1.53)$$

где  $[O_2]_o$  и  $[O_2]_{bath}$  – концентрация кислорода во внеклеточном пространстве и внешней ванне;  $\alpha$  – коэффициент пересчета из мМ/с в мг/(л·с);  $\lambda$  – относительная плотность клеток;  $\varepsilon_o$  – коэффициент диффузии кислорода.

Зависимость производительности натрий-калиевой помпы от количества доступного кислорода выражена в уравнении

$$\rho = \frac{\rho_{max}}{1 + \exp\left(\frac{(20 - [O_2]_o)}{3}\right)}, \quad (1.54)$$

где  $\rho_{max}$  – максимальная производительность натрий-калиевого насоса, которая достигается в насыщенном кислородом состоянии.

Пример результатов численного расчета модели представлен на Рисунке 1.6.12.

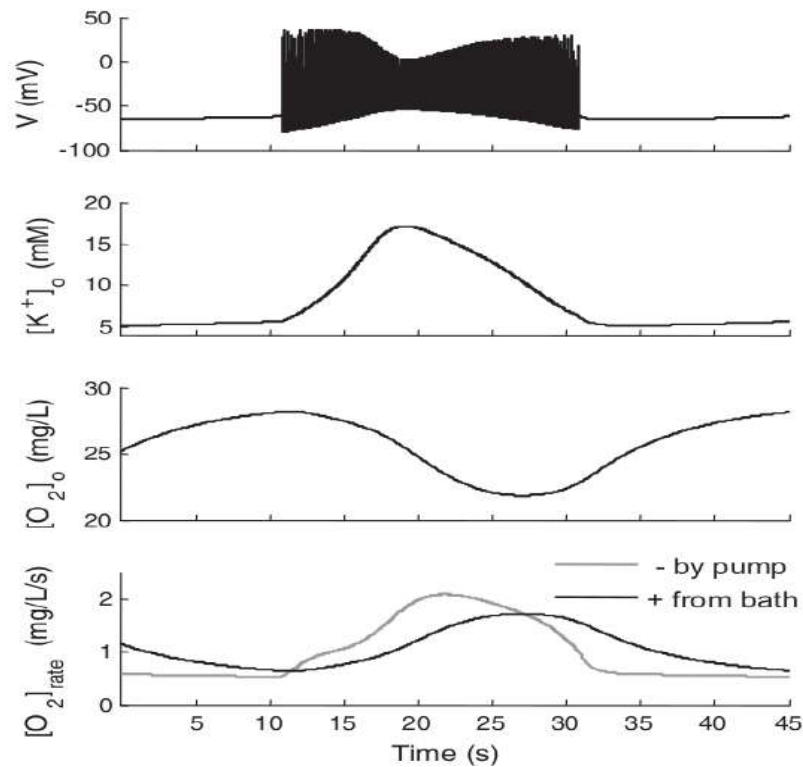


Рисунок 1.6.12 – Результаты численного расчета модели [4]. Сверху вниз последовательно изображены графики для динамики: потенциала мембраны  $V$ , внеклеточной концентрации калия  $[K]_o$ , внеклеточной концентрации кислорода  $[O_2]_o$  и скорости потребления кислорода  $[O_2]_{rate}$ , складывающейся из расхода кислорода на поддержание активности натрий-калиевых насосов (модуль расхода показан серым) и притока кислорода из внешней ванны (черным)

Видно, что во время припадка потребление кислорода значительно увеличивается, поскольку натрий-калиевые АТФазы стараются восстановить равновесные концентрации ионов. При этом поступление кислорода из внешней ванны происходит с задержкой, обусловленной скоростью диффузии. В результате чего наблюдается существенное снижение концентрации доступного кислорода, что согласуется с экспериментальными наблюдениями.

### 1.6.3 Модель клеточных рецепторов

Авторы [77] разработали биофизическую модель мобильности АМПА-рецепторов, симулирующую процессы долговременной потенциации и долговременной депрессии. Модель описывает перемещения АМПА-рецепторов в дендритном шипике – выросте на поверхности мембраны дендрита, способном образовывать синаптические соединения.

Структурно модель разделена на четыре компартмента: постсинаптическое уплотнение (PSD), экстрасинаптическую мембрану (ESM), внутриклеточное хранилище рецепторов и

поверхность дендрита (Рисунок 1.6.13). Постсинаптическое уплотнение представляет собой область в мембране головки дендритного шипика, богатую рецепторами и находящуюся близко к ее активной зоне синапса. Под экстраинаптической мембраной понимается вся остальная часть мембраны дендритной головки и дендритной шейки шипика.

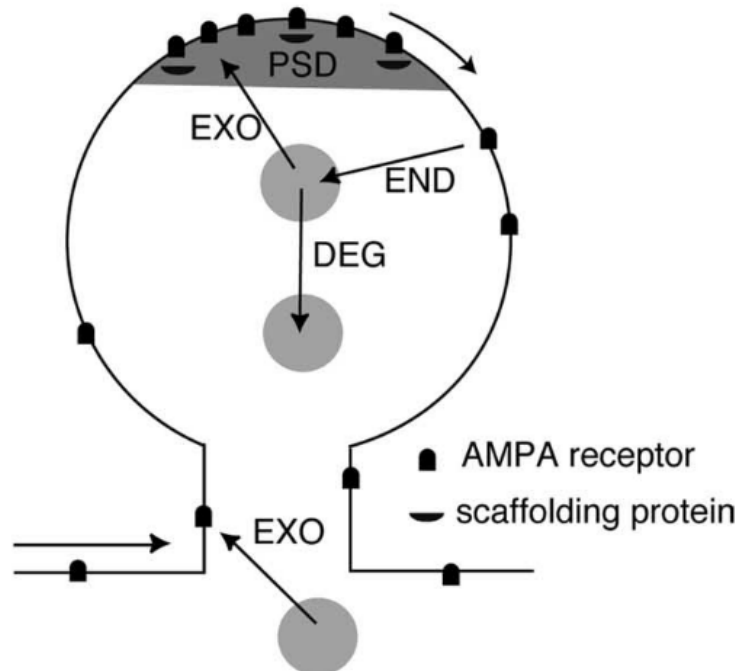


Рисунок 1.6.13 – Схема перемещений АМПА-рецепторов в дендритном шипике [77]. Рецепторы, хранящиеся во внутриклеточном хранилище, обмениваются с поверхностными рецепторами посредством экзоцитоза/эндоцитоза (EXO/END) и претерпевают деградацию (DEG). Поверхностные рецепторы подвержены диффузионному перемещению между PSD и ESM и могут быть зафиксированы в PSD через взаимодействие со скаффолд-белками

Мобильность рецепторов обуславливается двумя основными процессами: обменом поверхностных рецепторов с внутриклеточным хранилищем путем экзо- и эндоцитоза и латеральной диффузией рецепторов между PSD и ESM. При этом существуют скаффолд-белки, такие как PSD-95, которые способны связываться со свободными рецепторами, находящимися в PSD, препятствуя их диффундированию в ESM.

Четырехкомпартментная структура модели представлена на Рисунке 1.6.14.

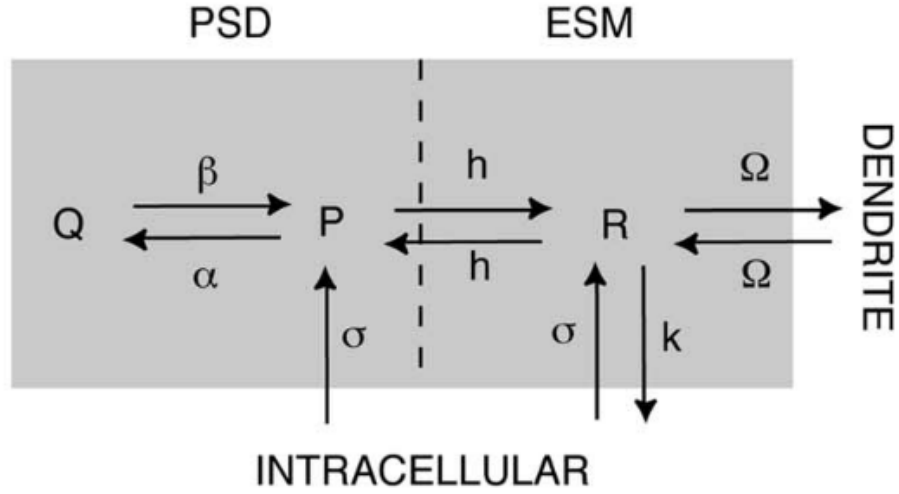


Рисунок 1.6.14 – Четырехкомпартментная структура модели [77]. Свободные рецепторы (концентрация  $P$ ) связываются со скаффолд-белками в PSD с образованием связанных рецепторов (концентрация  $Q$ ) с константой скорости  $\alpha$ , при этом связанные рецепторы могут отделяться от скаффолда с константой скорости  $\beta$ . Свободные рецепторы могут перемещаться между PSD и ESM с константой скорости  $h$ , а между ESM и поверхностью дендрита – с константой скорости  $\Omega$ . Свободные рецепторы в ESM могут перемещаться с поверхности мембраны во внутриклеточное хранилище путем эндоцитоза с константой скорости  $k$ . Рецепторы, находящиеся во внутриклеточном хранилище, могут встраиваться в поверхность мембраны путем экзоцитоза с константой скорости  $\sigma$

В нервных клетках мозга AMPA-рецепторы состоят из субъединицы GluR2 в сочетании либо с GluR1, либо с GluR3. Рецепторы, состоящие из GluR1 и GluR2 обозначаются в модели как рецепторы первого типа, а состоящие из GluR2 и GluR3 – как второго типа.

Модельные уравнения, описывающие процесс долговременной потенциации, имеют следующий вид.

Динамика свободных рецепторов в PSD описывается уравнениями:

$$\frac{dP_1}{dt} = -\alpha_1(L - Q_1 - Q_2)P_1 + \beta_1Q_1 - \frac{h_1}{A_{PSD}}(P_1 - R_1), \quad (1.55)$$

$$\frac{dP_2}{dt} = -\alpha_2(L - Q_1 - Q_2)P_2 + \beta_2Q_2 - \frac{h_2}{A_{PSD}}(P_2 - R_2) + \frac{\sigma_2}{A_{PSD}}, \quad (1.56)$$

где индекс  $i$  обозначает отношение к рецепторам  $i$  типа,  $i = 1, 2$ ;  $P_i$  – концентрация свободных рецепторов, находящихся в PSD;  $Q_i$  – концентрация связанных со скаффолдами рецепторов, находящихся в PSD;  $R_i$  – концентрация рецепторов в ESM;  $L$  – концентрация скаффолд-белков;  $A_{PSD}$  – площадь поверхности PSD;  $\alpha_i$  – константа скорости связывания свободных рецепторов скаффолдами;  $\beta_i$  – константа скорости отделения связанных рецепторов от скаффолдов;  $h_i$  – константа скорости перехода рецепторов между PSD и ESM;  $\sigma_i = \kappa_i S_i$  – константа скорости экзоцитоза, пропорциональная концентрации рецепторов во внутриклеточном хранилище  $S_i$  и константе скорости встраивания рецептора в поверхность мембраны  $\kappa_i$ .

Первый и второй члены в уравнениях (1.55) и (1.56) описывают процессы связывания свободных рецепторов со скаффолд-белками и высвобождение связанных рецепторов. В третьем члене отражен диффузионный обмен рецепторами между PSD и ESM. Встраивание рецепторов второго типа в поверхность мембраны путем экзоцитоза выражено в последнем члене уравнения (1.56).

Уравнения динамики связанных рецепторов в PSD:

$$\frac{dQ_1}{dt} = \alpha_1(L - Q_1 - Q_2)P_1 - \beta_1 Q_1, \quad (1.57)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = \alpha_2(L - Q_1 - Q_2)P_2 - \beta_2 Q_2. \quad (1.58)$$

Уравнения (1.57) и (1.58) описывают кинетику связывания и отделения рецепторов и скаффолдов.

Концентрация рецепторов в ESM изменяется согласно уравнениям:

$$\frac{dR_1}{dt} = \frac{h_1}{A_{ESM}}(P_1 - R_1) - \frac{\Omega_1}{A_{ESM}}(R_1 - D_1) - k_1 R_1 + \frac{\sigma_1}{A_{ESM}}, \quad (1.59)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = \frac{h_2}{A_{ESM}}(P_2 - R_2) - \frac{\Omega_2}{A_{ESM}}(R_2 - D_2) - k_2 R_2, \quad (1.60)$$

где  $A_{ESM}$  – площадь поверхности ESM;  $D_i$  – концентрация рецепторов на поверхности дендрита;  $\Omega_i$  – константа скорости диффузионного потока рецепторов между ESM и поверхностью дендрита;  $k_i$  – константа скорости эндоцитоза.

В первом члене уравнений (1.59) и (1.60) выражен диффузионный обмен рецепторами между PSD и ESM. Во втором члене отражена возможность рецепторов диффундировать между ESM и поверхностью дендрита. Перемещение рецепторов с поверхности мембраны во внутриклеточное пространство путем эндоцитоза учтено в третьем члене. Последний член уравнения (1.59) описывает встраивание внутриклеточных рецепторов в ESM путем экзоцитоза.

Концентрация скаффолд-белков увеличивается во время ДВП пропорционально истощению внутриклеточного хранилища согласно уравнению

$$\frac{dL}{dt} = -c \frac{dS_1}{dt} = c(\kappa_1 S_1 - \delta_1), \quad (1.61)$$

где  $c$  – безразмерная константа.

На Рисунке 1.6.15 изображен результат численного расчета уравнений, соответствующих режиму долговременной потенциации.

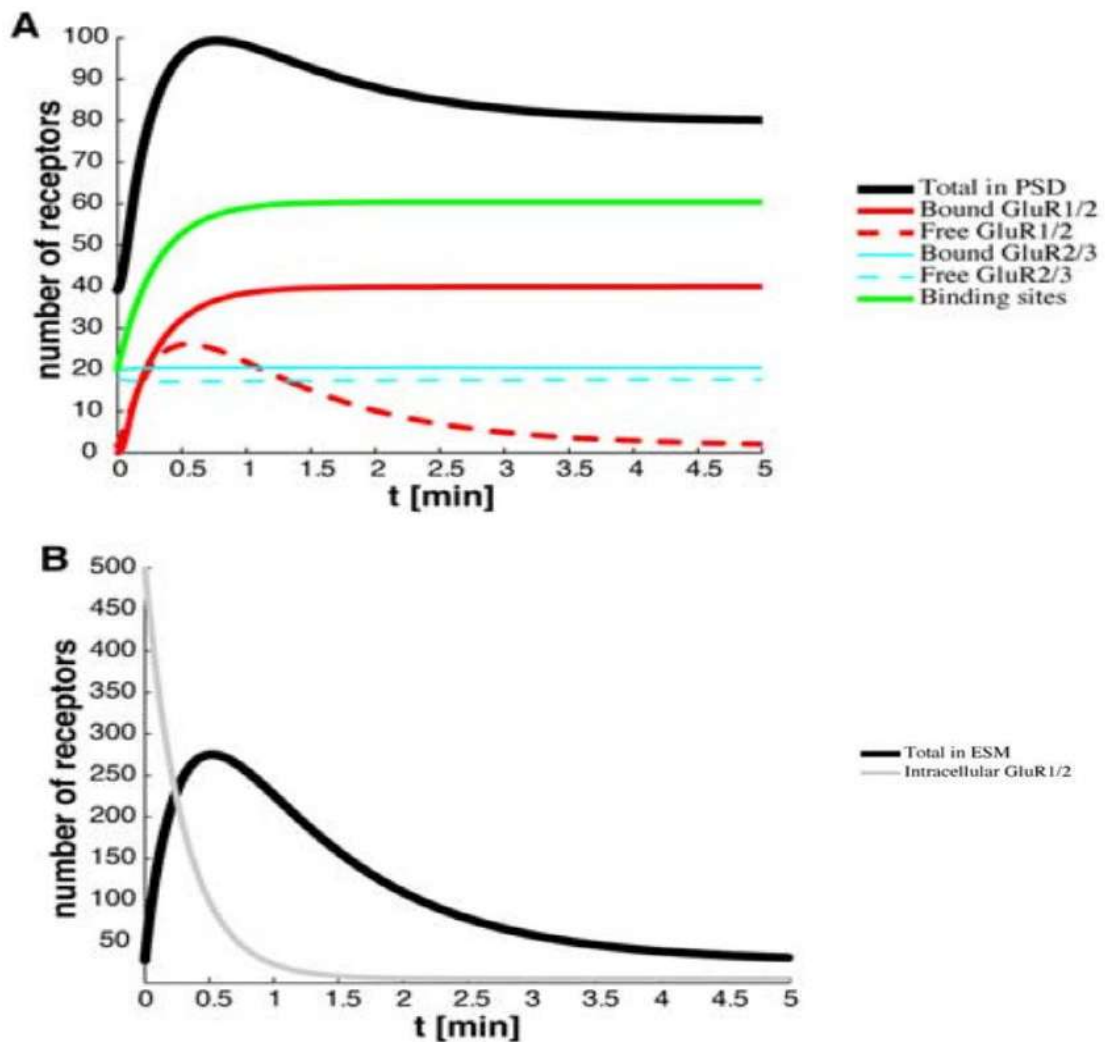


Рисунок 1.6.15 – Модельная динамика АМПА-рецепторов во время ДВП [77]. А. Количество рецепторов и скаффолд-белков в PSD. Черным обозначено общее количество рецепторов; красным сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов первого типа; голубым сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов второго типа; зеленым – количество скаффолд-белков. В. Общее количество рецепторов в ESM (черным) и количество внутриклеточных рецепторов первого типа (серым)

Из Рисунка 1.6.15 видно, что количество рецепторов в ESM возрастает за счет встраивания рецепторов в поверхность мембраны из внутриклеточного хранилища. При этом часть из этих рецепторов диффундируют в PSD и фиксируются там путем связывания со скаффолдами. В результате наблюдается увеличение числа рецепторов в PSD.

Процесс долговременной депрессии описывается следующим образом.

Предполагается, что свободные и связанные рецепторы второго типа могут находиться в двух различных состояниях фосфорилирования, обозначаемых как состояния *a* и *b*, которые характеризуются связыванием с белками GRIP (glutamate receptor-interacting protein) и PICK1 (protein interacting with C kinase 1) соответственно. Рецепторы в состоянии *a* и обладают динамикой, аналогичной режиму ДВП. Рецепторы в состоянии *b* характеризуются нулевой

константой скорости связывания  $\alpha_2^* = 0$ , повышенной константой скорости отделения от скаффолд-белков  $\beta_2^*$ , а также повышенной константой скорости диффундирования в ESM  $h_2^*$  (Рисунок 1.6.16).

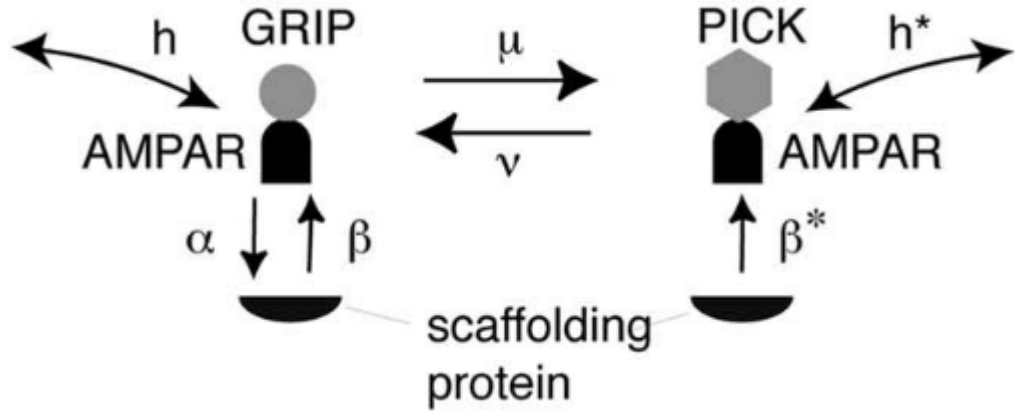


Рисунок 1.6.16 – Структура состояний модели ДВД [77]. Рецепторы GluR2/3 могут находиться в двух различных состояниях  $a$  и  $b$ , соответствующих ассоциации с белками GRIP и PICK1, соответственно

Модифицированные уравнения динамики свободных и связанных рецепторов второго типа, находящихся в PSD, имеют следующий вид.

$$\begin{aligned} \frac{dP_{2,a}}{dt} = & -\alpha_2(L - Q_1 - Q_2)P_{2,a} + \beta_2Q_{2,a} - \frac{h_2}{A_{PSD}}(P_{2,a} - R_2) + \frac{\sigma_2}{A_{PSD}} + \\ & + \nu P_{2,b} - \mu P_{2,a}, \end{aligned} \quad (1.62)$$

$$\frac{dP_{2,b}}{dt} = \beta_2^*Q_{2,b} - \frac{h_2^*}{A_{PSD}}P_{2,b} - \nu P_{2,b} + \mu P_{2,a}, \quad (1.63)$$

$$\frac{dQ_{2,a}}{dt} = \alpha_2(L - Q_1 - Q_2)P_{2,a} - \beta_2Q_{2,a} + \nu Q_{2,b} - \mu Q_{2,a}, \quad (1.64)$$

$$\frac{dQ_{2,b}}{dt} = -\beta_2^*Q_{2,b} - \nu Q_{2,b} + \mu Q_{2,a}, \quad (1.65)$$

где индексами  $a$  и  $b$  обозначены соответствующие состояния рецепторов, а параметры  $\nu$  и  $\mu$  – это константы скорости перехода между этими состояниями.

Предполагается, что рецепторы в состоянии  $b$  быстро эндоцитируются с поверхности ESM, поэтому динамика для  $R_2 = R_{2,a}$  аналогична предыдущему режиму.

Для реализации механизма снижения синаптической силы предполагается, что по мере отсоединения рецепторов от скаффолд-белков, эти скаффолды удаляются с некоторой скоростью. Поэтому во время ДВД концентрация скаффолд-белков уменьшается

пропорционально концентрации свободных сайтов связывания ( $L - Q_1 - Q_2$ ) и константе скорости  $\gamma$  в соответствии с уравнением:

$$\frac{dL}{dt} = -\gamma(L - Q_1 - Q_2). \quad (1.66)$$

Результат численного расчета режима долговременной депрессии изображен на Рисунке 1.6.17. Вначале на протяжении 15 минут поддерживается режим долговременной депрессии, характеризующийся ненулевыми значениями параметров  $\mu$ ,  $\nu$  и  $\gamma$ . В течение этого времени связанные с белком PICK1 рецепторы второго типа быстро высвобождаются, а свободные – покидают PSD путем эндоцитоза. Из-за высвобождения рецепторов происходит уменьшение количества скаффолдов. По прошествии 15 минут происходит окончание периода ДВД, характеризующееся занулением параметров  $\mu$  и  $\gamma$ , в результате чего рецепторы второго типа возвращаются из состояния  $b$  в состояние  $a$  со скоростью  $\nu$ . Однако, ввиду истощения количества доступных скаффолд-белков, новое равновесное количество рецепторов в PSD оказывается существенно меньше, чем было до периода ДВД.

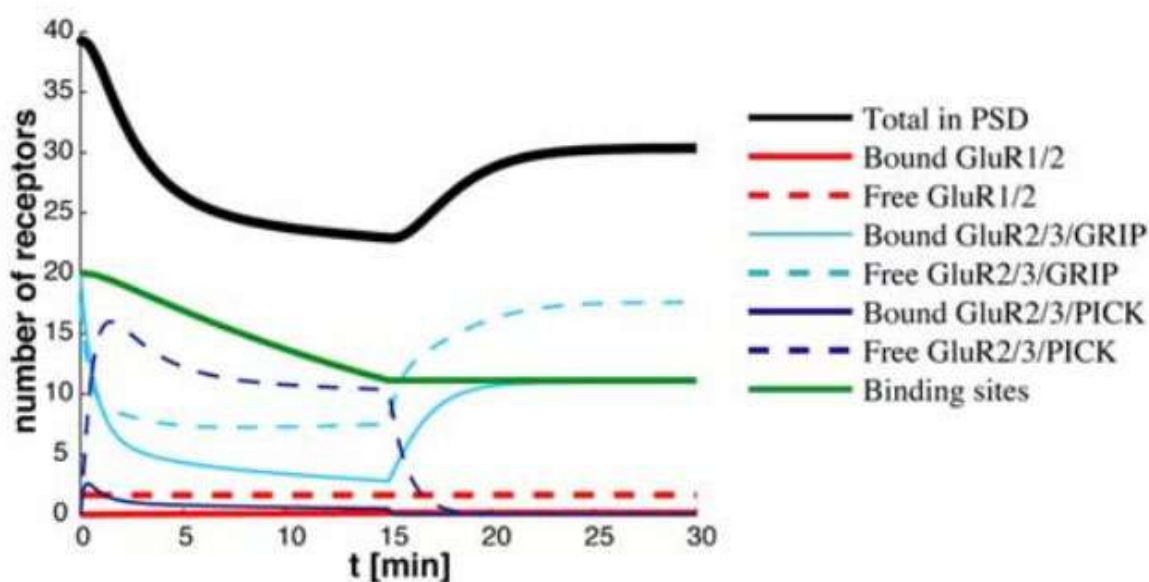


Рисунок 1.6.17 – Модельная динамика АМПА-рецепторов, находящихся в PSD, во время ДВД [77]. Черным обозначено общее число рецепторов; красным сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов первого типа; голубым сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов второго типа в состоянии  $a$ ; синим сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов второго типа в состоянии  $b$ ; зеленым – количество скаффолд-белков

## 1.6.4 Модели трехчастного синапса

### 1.6.4.1 Модель опиоид-индуцированной синаптической пластичности

В ряде экспериментальных и теоретических работ показано, что длительное воздействие опиоидов сопровождается формированием патологической долговременной потенциации в структурах гиппокампа, что рассматривается как один из клеточных механизмов формирования аддиктивной памяти. Ключевую роль в данном процессе играют глутаматергические синапсы, а также модуляция их активности со стороны тормозных интернейронов и астроцитов.

В работе [78] представлена биофизическая модель, предназначенная для анализа механизмов опиоид-индуцированной синаптической пластичности на уровне отдельного синапса в гиппокампе. Модель описывает взаимодействие четырех основных компонентов: пресинаптического пирамидного нейрона, тормозного ГАМКергического интернейрона, постсинаптического пирамидного нейрона и астроцита (Рисунок 1.6.18).

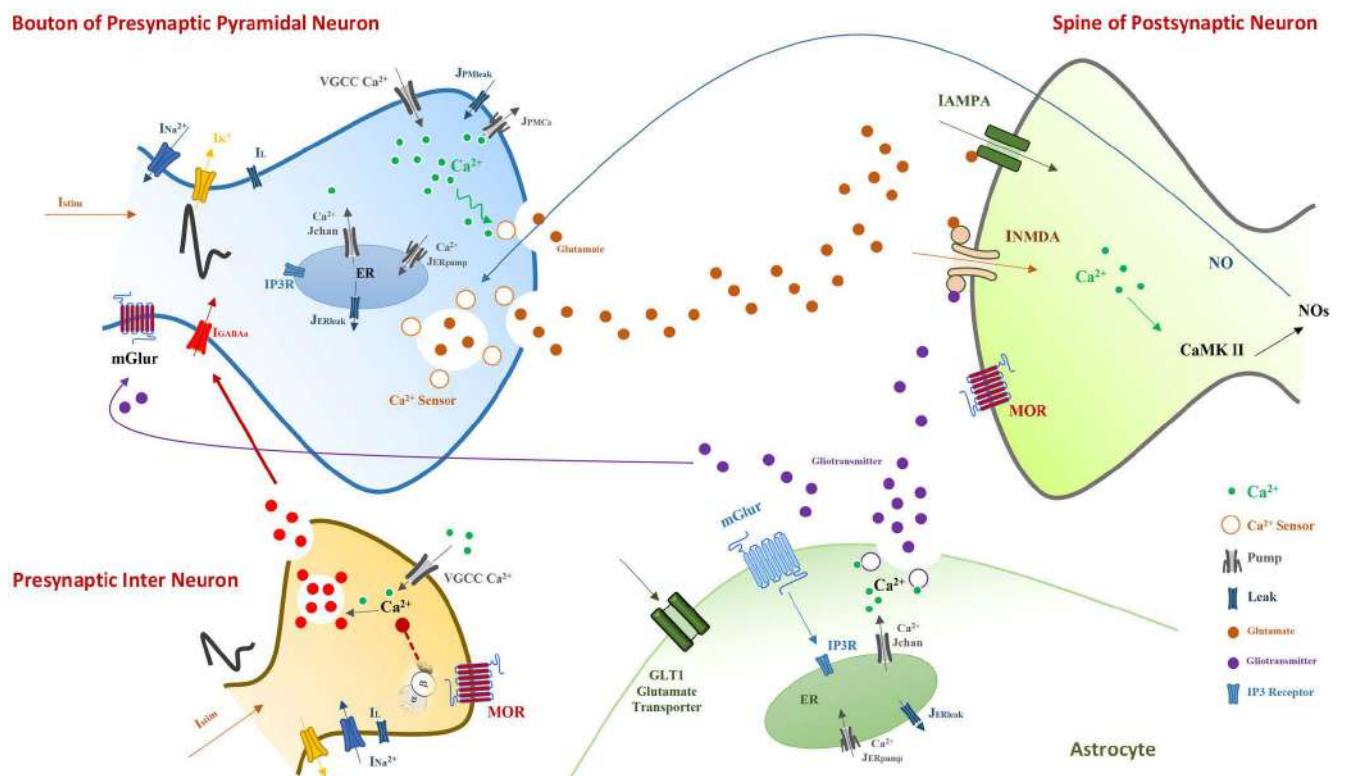


Рисунок 1.6.18 – Структура модели, содержащая окончание аксона пресинаптического нейрона, дендритный шипик постсинаптического нейрона, интернейрон и астроцит [78]

Опиоиды в модели воздействуют на опиоидные рецепторы, локализованные на интернейроне и постсинаптическом нейроне, а также модулируют эффективность астроцитарного захвата глутамата. Активация опиоидных рецепторов интернейронов приводит к снижению кальциевого тока через потенциал-зависимые кальциевые каналы, что уменьшает высвобождение ГАМК и ослабляет тормозное воздействие на пирамидные нейроны. Дополнительно учитывается опиоид-зависимое усиление тока через НМДА-рецепторы постсинаптического нейрона и снижение активности астроцитарных глутаматных транспортеров.

Динамика мембранных потенциалов пресинаптического пирамидального нейрона и интернейрона описывается уравнениями типа Ходжкина – Хаксли, включающими токи ионов натрия и калия, а также токи утечки. Для пирамидального нейрона дополнительно учитывается ток, опосредованный ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами. Соответствующие уравнения имеют следующий вид:

$$\frac{dV_{pre}}{dt} = I_{app} - I_{Na,pre} - I_{K,pre} - I_{L,pre} - I_{GABA_A}, \quad (1.67)$$

$$\frac{dV_{int}}{dt} = I_{app} - I_{Na,int} - I_{K,int} - I_{L,int}, \quad (1.68)$$

где  $V_{pre}$  и  $V_{int}$  – мембранные потенциалы пресинаптического нейрона и интернейрона;  $I_{app}$  – внешне приложенный ток;  $I_{Na}$  и  $I_K$  – токи ионов натрия и калия;  $I_{GABA_A}$  – ток, опосредованный ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами.

Динамика концентрации глутамата в синаптической щели задается уравнением баланса между поступлением медиатора из везикул и его удалением, причем скорость вычищения напрямую связана с эффективностью астроцитарного захвата:

$$\frac{dg}{dt} = n_v g_v E - g_c g, \quad (1.69)$$

$$\frac{dg_a}{dt} = n_a^v g_a^v E_a - g_a^c g_a. \quad (1.70)$$

Здесь  $g$  и  $g_a$  – концентрации глутамата и глиотрансмиттера в синаптическом пространстве, формируемые, соответственно, за счёт высвобождения глутамата из пресинаптического окончания пирамидного нейрона и астроцита;  $n_v$  и  $n_a^v$  – число готовых к высвобождению везикул;  $g_v$  и  $g_a^v$  – количество глутамата, содержащегося в одной везикуле;  $E$  и  $E_a$  – доли высвобождаемых везикул;  $g_c$  и  $g_a^c$  – константы скоростей вычищения глутамата и глиотрансмиттера из синаптической щели.

Мембранный потенциал постсинаптического нейрона рассчитывается с учётом токов, формируемых АМПА- и НМДА-рецепторами:

$$\tau_{post} \frac{dV_{post}}{dt} = -(V_{post} - V_{post}^{rest}) - R_m(I_{AMPA} + I_{NMDA}), \quad (1.71)$$

где  $V_{post}$  и  $V_{post}^{rest}$  – мембранный потенциал и потенциал покоя постсинаптического нейрона;  $\tau_{post}$  и  $R_m$  – постоянная времени и сопротивление постсинаптической мембраны;  $I_{AMPA}$  и  $I_{NMDA}$  – токи, опосредованные соответственно АМПА- и НМДА-рецепторами постсинаптической мембраны.

Ток, опосредованный НМДА-рецепторами, зависит от мембранного потенциала, концентрации  $Mg^{2+}$  и уровня активации рецепторов, который в модели модулируется морфином. Вход кальция через НМДА-рецепторы запускает каскад фосфорилирования кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII), что приводит к увеличению проводимости АМПА-рецепторов и синтезу оксида азота. Последний рассматривается как ретроградный сигнал, повышающий чувствительность пресинаптических кальциевых сенсоров и усиливающий высвобождение глутамата.

Результаты симуляции патологических условий приведены на Рисунке 1.6.19. Численные расчеты показали, что введение морфина приводит к резкому снижению тормозного влияния интернейрона, увеличению концентрации глутамата в синаптической щели и усилению колебаний концентраций кальция как в постсинаптическом нейроне, так и в астроците. Это сопровождается значительным ростом уровня фосфорилированной CaMKII и проводимости АМПА-рецепторов, что интерпретируется как формирование патологической ДВП.

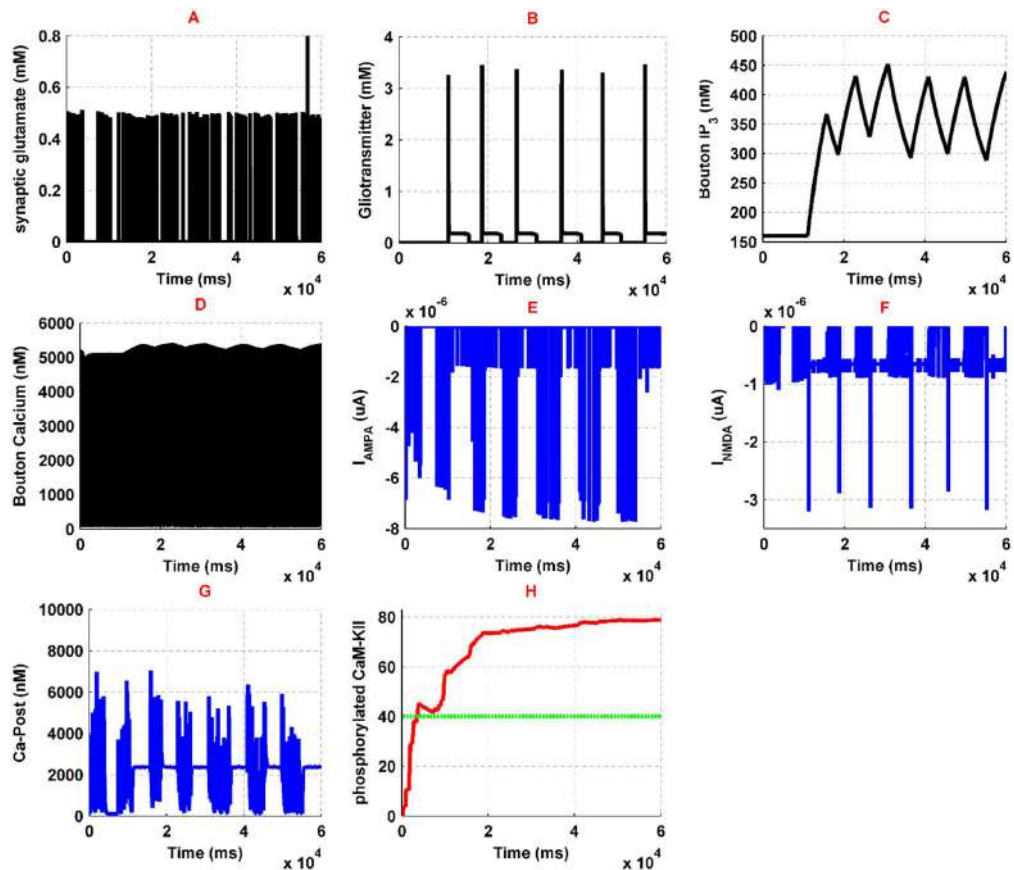


Рисунок 1.6.19 – Результаты симуляции патологических условий при инъекции 1 мкМ морфина [78]. А. Концентрация глутамата в синаптической щели. В. Концентрация глиотрансмиттера в синаптической щели. С. Концентрация сигнальной молекулы IP3 в пресинаптическом нейроне. D. Концентрация кальция в цитозоле пресинаптического нейрона. Е. Ток, опосредованный АМПА-рецепторами постсинаптического нейрона. F. Ток, опосредованный НМДА-рецепторами постсинаптического нейрона. G. Концентрация кальция в постсинаптическом нейроне. H. Красным – концентрация фосфорилированной CaMKII, зеленым – пороговое значение для синтеза оксида азота

#### 1.6.4.2 Модель астроцит-опосредованной ГАМКергической модуляции

Астроциты способны активно участвовать в регуляции возбуждения и торможения не только за счет вычищения глутамата из синаптического пространства, но и путем высвобождения тормозного нейромедиатора. В этой связи авторы [32] предложили биофизическую модель трехчастного синапса, описывающую сопряжённую динамику астроцитарных транспортеров EAAT-2 и GAT-3 в глутаматергическом синапсе и её влияние на нейрональную возбудимость.

Структура модели включает четыре компартмента: пресинаптический и постсинаптический нейроны, синаптическую щель и перисинаптический астроцит (Рисунок 1.6.20). Пресинаптический и постсинаптический нейроны описываются с учётом ионных токов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , а также синаптически индуцированных токов через АМПА-, НМДА- и

ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Мембрана астроцита включает транспортер возбуждающих аминокислот (EAAT-2), ГАМК-транспортер (GAT-3), натрий-калиевую АТФазу (NKA), натрий-кальциевый обменник (NCX) и калиевые каналы внутреннего выпрямления (Kir4.1).

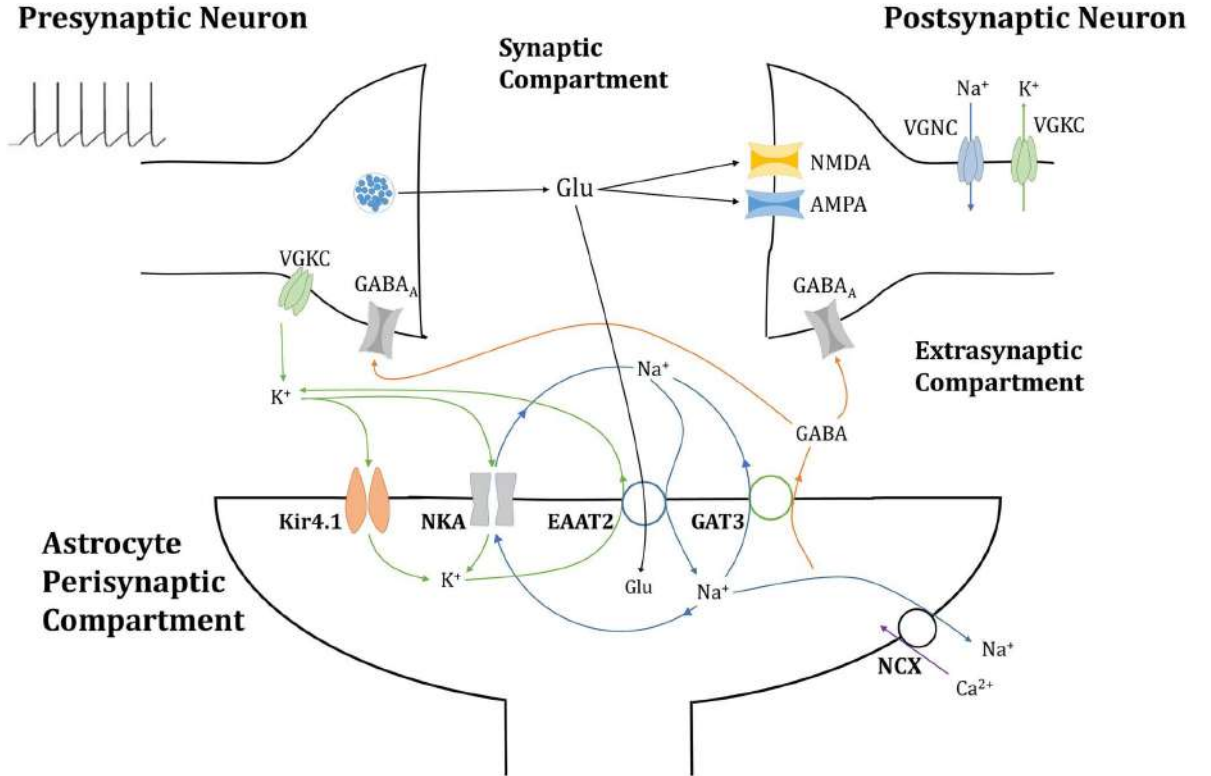


Рисунок 1.6.20 – Структура модели, содержащая пресинаптический и постсинаптический нейроны, синаптическую щель и астроцит [32]

Динамика мембранного потенциала пресинаптического и постсинаптического нейронов описывается уравнениями:

$$C_m \frac{dV_{pre}}{dt} = I_{app} - I_{Na,pre} - I_{K,pre} - I_{L,pre} - I_{GABA_A,pre}, \quad (1.72)$$

$$C_m \frac{dV_{post}}{dt} = -I_{Na,post} - I_{K,post} - I_{L,post} - I_{AMPA} - I_{NMDA} - I_{GABA_A,post}, \quad (1.73)$$

где  $V_{pre}$  и  $V_{post}$  – мембранные потенциалы пресинаптического и постсинаптического нейронов;  $I_{app}$  – внешне приложенный ток;  $I_{Na}$  и  $I_K$  – токи ионов натрия и калия;  $I_{AMPA}$ ,  $I_{NMDA}$  и  $I_{GABA_A}$  – токи, опосредованные АМПА-, НМДА- и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами.

Для описания высвобождения глутамата используется формализм синаптических ресурсов Цодыкса – Маркрама [79], в рамках которого концентрации глутамата и ионов в синаптической щели изменяются скачкообразно при каждом пресинаптическом спайке.

Астроцитарные ионные токи формируются суммарным вкладом транспортеров и каналов следующим образом:

$$I_{Na,ast} = 1.5I_{EAAT} + 3I_{NKA} + 3I_{NCX} + 2I_{GAT} + I_{Na,L}, \quad (1.74)$$

$$I_{K,ast} = -0.5I_{EAAT} + 2I_{NKA} + I_{Kir} + I_{K,L}, \quad (1.75)$$

$$I_{Glu,ast} = -0.5I_{EAAT} + I_{Glu,L}, \quad (1.76)$$

$$I_{Ca,ast} = -2I_{NCX} + I_{Ca,L}, \quad (1.77)$$

$$I_{GABA,ast} = I_{GAT}. \quad (1.78)$$

Здесь  $I_{X,ast}$  обозначают суммарные астроцитарные мембранные токи для ионов натрия, калия и кальция, а также для глутамата и ГАМК,  $X = Na, K, Ca, Glu, GABA$ ;  $I_{EAAT}$ ,  $I_{NKA}$ ,  $I_{NCX}$ ,  $I_{GAT}$  и  $I_{Kir}$  соответствуют токам, генерируемым транспортером возбуждающих аминокислот ЕААТ-2, натрий-калиевой АТФазой, натрий-кальциевым обменником, ГАМК транспортером ГАТ-3 и калиевыми каналами внутреннего выпрямления Kir4.1;  $I_{Na,L}$ ,  $I_{K,L}$ ,  $I_{Glu,L}$ ,  $I_{Ca,L}$  обозначают токи утечки.

Числовые коэффициенты при отдельных слагаемых отражают стехиометрию переноса ионов соответствующими транспортерами. Транспортер ЕААТ-2 осуществляет сопряжённый перенос одного аниона глутамата в астроцит совместно с тремя ионами  $Na^+$  и одним протоном при одновременном противотранспорте одного иона  $K^+$ . Натрий-калиевая АТФаза реализует активный перенос трех ионов  $Na^+$  из астроцита и двух ионов  $K^+$  в астроцит. Натрий-кальциевый обменник обеспечивает механизм обмена трех ионов  $Na^+$  на один ион  $Ca^{2+}$ . ГАМК-транспортер ГАТ-3 переносит молекулу ГАМК совместно с двумя ионами  $Na^+$ . Калиевые каналы внутреннего выпрямления поддерживают пассивный ток  $K^+$ , направленный в сторону выравнивания калиевого равновесного потенциала.

Численные расчёты модели показали, что активация ЕААТ-2 при синаптическом высвобождении глутамата приводит к накоплению  $Na^+$  в астроцитарном компартменте. Это приводит к смещению равновесного потенциала ГАТ-3 ниже мембранного потенциала астроцита, что инициирует реверсию транспортера и медленное высвобождение ГАМК в синаптическое пространство (Рисунок 1.6.21).

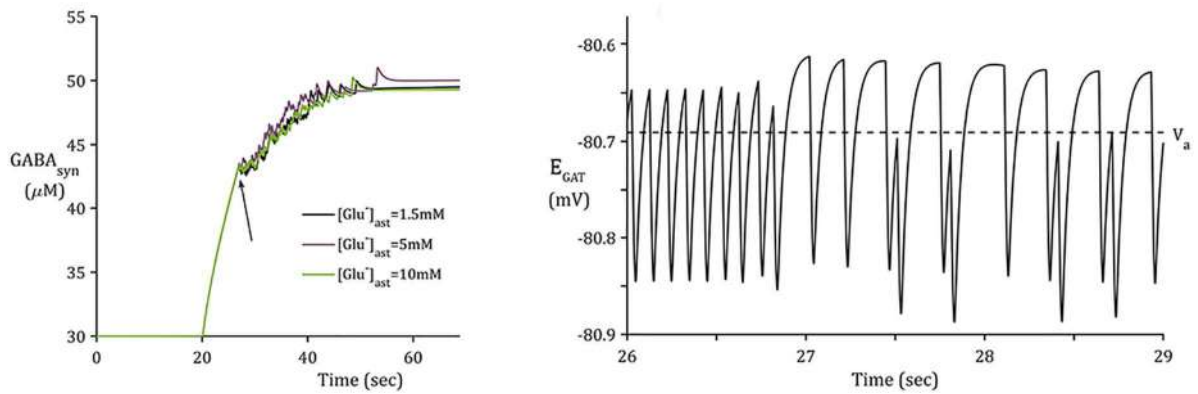


Рисунок 1.6.21 – Динамика равновесного потенциала GAT-3 (справа) и астроцитарно опосредованное высвобождение ГАМК в синаптическое пространство при активации EAAT-2 (слева) [32]

В отличие от быстрого фазического высвобождения глутамата, астроцитарная ГАМКергическая компонента характеризуется медленной динамикой и соответствует механизму тонического торможения. Показано, что высвобождаемая таким образом ГАМК способна эффективно подавлять пресинаптическую активность за счёт активации ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов.

Таким образом, предложенная модель описывает астроцит-опосредованный механизм преобразования избыточного возбуждения в тормозной ответ и демонстрирует его потенциальную роль в ограничении локальной нейрональной гипервозбудимости, что является важным в том числе в контексте эпилептогенеза.

#### 1.6.4.3 Модель астроцитарной регуляции синаптического гомеостаза

Астроциты участвуют в регуляции синаптической передачи за счёт контроля ионного и нейромедиаторного состава внеклеточной среды. В работе [80] предложена биофизическая модель трехчастного синапса, предназначенная для анализа того, как астроцитарные отростки влияют на ионный гомеостаз и формирование локальных зон повышенной концентрации ионов в области активного синапса.

Модель включает пять взаимодействующих компартментов: пресинаптический и постсинаптический нейроны, локальное внеклеточное пространство синаптической щели, перисинаптический астроцит и глобальное внеклеточное пространство, концентрации ионов в котором считаются постоянными (Рисунок 1.6.22).

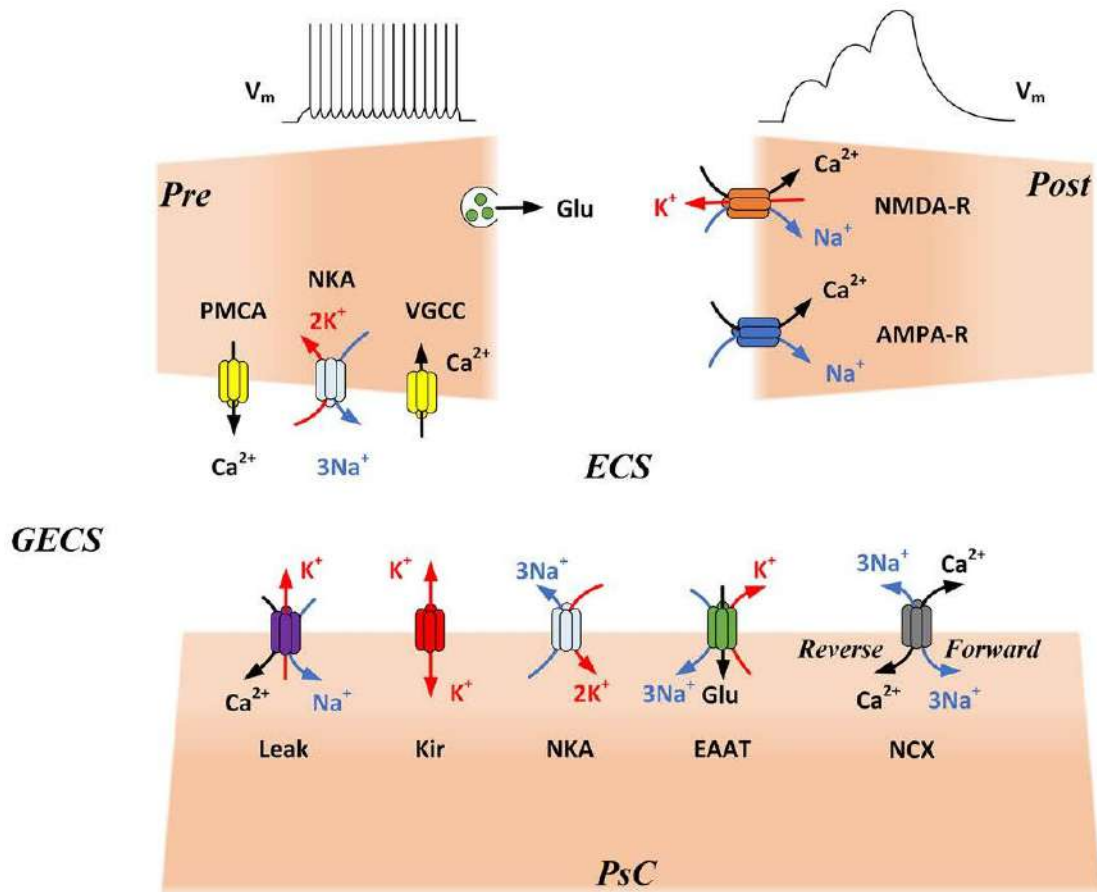


Рисунок 1.6.22 – Структура модели, содержащая пресинаптический и постсинаптический нейроны, синаптическую щель, астроцит и глобальное внеклеточное пространство [80]

Нейрональные и астроцитарные мембраны моделируются с учётом основных ионных каналов, рецепторов и транспортёров.

Пресинаптический компартмент включает потенциал-зависимые кальциевые каналы, обеспечивающие вход  $\text{Ca}^{2+}$  и запуск экзоцитоза глутамата, а также Na $^+$ /K $^+$ - и Ca $^{2+}$ -АТФазы. Для генерации потенциала действия также используются потенциал-зависимые Na $^+$ - и K $^+$ -каналы для генерации потенциала действия, но они не вносят вклад в ионный гомеостаз синаптической щели.

В постсинаптическом компартменте реализованы АМПА- и НМДА-рецепторы, формирующие токи Na $^+$ , K $^+$  и Ca $^{2+}$  и определяющие основные пути ионного обмена между постсинаптическим нейроном и синаптической щелью.

Астроцитарный компартмент включает транспортер возбуждающих аминокислот EAAT, Na $^+$ /K $^+$ -АТФазу и Na $^+$ /Ca $^{2+}$ -обменник, а также калиевые каналы внутреннего выпрямления Kir4.1 и каналы утечки. Указанные компоненты локализованы в области перисинаптического контакта и обеспечивают регуляцию ионного состава внеклеточной среды.

Мембранные потенциалы нейрональных компартментов  $V$  описываются стандартным уравнением баланса токов с учётом мембранной ёмкости  $C_m$ , внешне приложенного тока  $I_{ext}$  и суммарного ионного тока  $I$ :

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - I. \quad (1.79)$$

Динамика концентраций ионов в каждом компартменте описывается уравнениями баланса, связывающими изменение концентрации с суммарным трансмембранным током соответствующего иона:

$$\frac{d[X]}{dt} = -\frac{I_X}{z_X \cdot F \cdot Vol}, \quad (1.80)$$

где  $X$  – тип иона;  $I_X$  – суммарный ток данного иона;  $z_X$  – заряд иона;  $F$  – постоянная Фарадея;  $Vol$  – объем компартмента.

Численные расчеты модели показали, что в условиях фиксированного объема внеклеточного пространства в астроцитарном отростке формируются локальные зоны повышенной концентрации ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  (Рисунок 1.6.23).

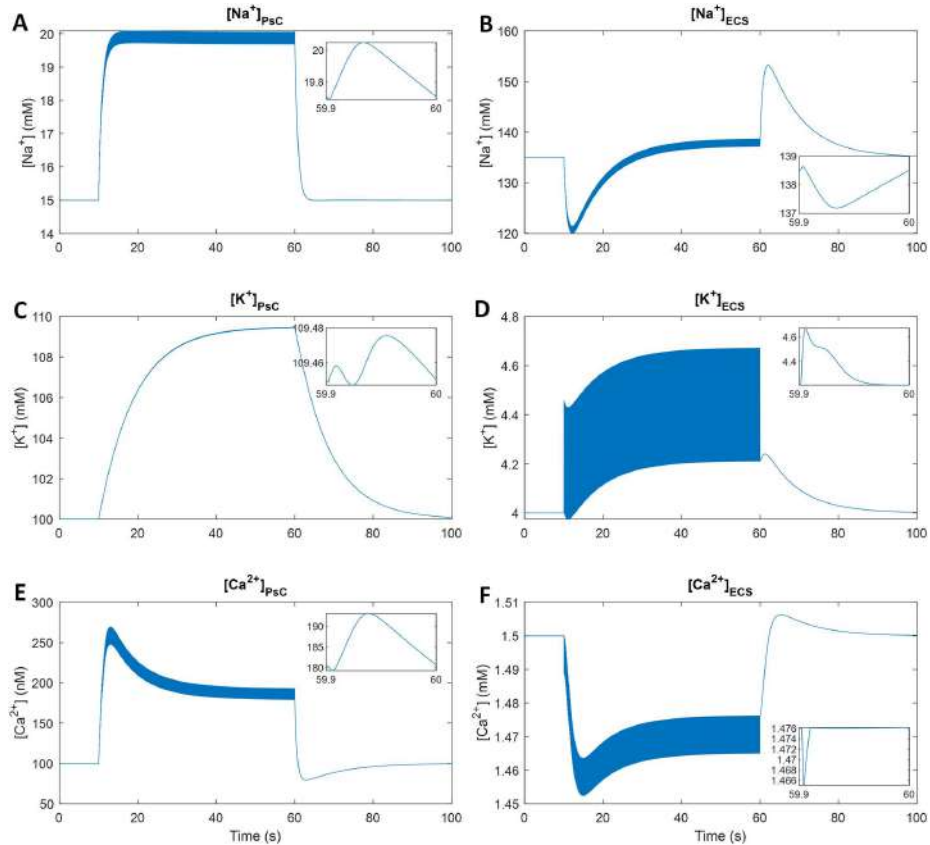


Рисунок 1.6.23 – Результаты численного расчета модели [80]. Левый столбец – концентрации ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в астроцитарном отростке; правый столбец – концентрации соответствующих ионов во внеклеточном пространстве

Накопление  $\text{Na}^+$  обусловлено преобладанием притока через ЕААТ над его выведением насосами и обменниками, тогда как приток  $\text{Ca}^{2+}$  обеспечивается активностью натрий-кальциевого обменника. Повышенная концентрация калия формируется за счёт его циркуляции между астроцитарным отростком и внеклеточным пространством при участии  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и калиевых каналов внутреннего выпрямления  $\text{Kir4.1}$ .

Анализ влияния степени охвата синапса астроцитарным отростком показал, что при плотном контакте отростка с синаптической щелью изменения концентраций  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточном пространстве выражены значительно сильнее. А при увеличении расстояния между отростком и синапсом диффузионный обмен с глобальным внеклеточным пространством усиливается, что, напротив, стабилизирует внеклеточные концентрации.

Таким образом, модель предсказывает принципиально различную ионную динамику в зависимости от геометрического положения перисинаптического астроцитарного отростка и подчёркивает роль астроцитов в контроле синаптического гомеостаза.

### 1.6.5 Модели эфаптической связи

Исторически изучение феномена эфаптической связи началось с середины XX века, когда в классических экспериментальных работах впервые было показано, что внеклеточные электрические поля, формируемые активностью нейронов, способны оказывать существенное влияние на возбудимость соседних клеток [34].

Параллельно с экспериментальными исследованиями, за счёт развития компьютерных мощностей и методов численного моделирования был достигнут значительный прогресс в разработке вычислительных моделей, позволяющих описывать и анализировать различные аспекты эфаптических взаимодействий как в центральной, так и в периферической нервных системах.

За последние несколько десятилетий был предложен широкий спектр математических моделей эфаптической связи, существенно различающихся по уровню абстракции и детализации. С одной стороны, используются упрощённые феноменологические модели, часто опирающиеся на формализм кабельной теории, которые обладают высокой вычислительной эффективностью и хорошо подходят для симуляции динамики крупных нейронных сетей. С другой стороны, применяются биофизически детализированные модели, которые ценой вычислительных ресурсов позволяют учитывать, например, специфику миелинизированных и

немиелинизированных нервных волокон, пространственное распределение узлов Ранвье, гетерогенность диаметров аксонов и динамику ионных концентраций.

В частности, модели внутрисинаптической эфаптической связи объясняют существование быстрых, независимых от медиаторов механизмов обратной связи в отдельных типах синапсов, таких как соединения между корзинчатыми нейронами и клетками Пуркинье в мозжечке [81], а также между волосковыми клетками и охватывающими их афферентными окончаниями [82, 83]. Модели аксонных пучков и нервных трактов демонстрируют, что локальные внеклеточные поля способны вызывать синхронизацию потенциалов действия или изменять скорость их проведения в зависимости от взаимного расположения волокон и электрических свойств внеклеточной среды [84, 85, 86, 87, 88, 89]. На уровне нейронных популяций показан вклад эффектов электрического поля в формирование крупномасштабных осцилляций и состояний гиперсинхронизации [90, 91, 92].

Характерной особенностью большинства моделей эфаптической связи является высокая чувствительность наблюдаемых эффектов к геометрическим и электрическим параметрам моделируемой системы, таким как расстояние между аксонами, толщина миелиновой оболочки, проводимость внеклеточной среды и анизотропия ткани [93, 94, 95]. Это указывает на выраженную контекстную зависимость эфаптических взаимодействий: даже относительно небольшие морфологические или физиологические изменения, например демиелинизация, могут приводить к качественному изменению режимов нейронной активности.

В последние годы существенно возрос интерес к использованию вычислительных моделей для изучения роли эфаптической связи при патологических состояниях нервной системы, включая эпилепсию [16, 96, 97], нейропатическую боль [98] и демиелинизирующие заболевания [99, 100]. Результаты таких исследований показывают, что эфаптические взаимодействия могут вносить значимый вклад в формирование патологической нейрональной активности и, в перспективе, рассматриваться как потенциальная мишень для терапевтического воздействия.

В рамках данного раздела рассмотрены лишь ключевые направления моделирования эфаптической связи. Подробный систематический обзор существующих моделей эфаптической связи, охватывающий около семидесяти работ, опубликованных за последние четыре десятилетия, представлен в работе с участием автора диссертации [101].

## 1.7 Заключение по обзору литературы

В рамках литературного обзора рассмотрен широкий спектр математических моделей, применяемых для описания нейрональной активности в целом, и эпилептиформной активности в частности, на региональном и клеточном уровнях организации мозга.

В качестве основы для региональной подмодели разрабатываемой многоуровневой модели выбрана модель «Эпилептор» [28, 74, 102], поскольку она способна воспроизводить ключевые динамические характеристики эпилептических припадков и демонстрирует хорошие результаты при применении к реальным пациентам.

Клеточная подмодель в составе разрабатываемой многоуровневой модели должна обеспечивать описание эпилептиформной активности с учётом динамики основных молекулярных мишеней ПЭП. В связи с этим были проанализированы математические модели мозга клеточного уровня, включая модели эпилепсии и модели, относящиеся к семейству трёхчастного синапса. Результаты анализа обобщены в сводной Таблице 1.7.1.

**Таблица 1.7.1** – Сводная информация по рассмотренным математическим моделям мозга клеточного уровня

| Модель                                                        | Ключевые компоненты                                        | Эпилепсия | Трёхчастный синапс |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|
| Минимальная биофизическая модель нейрона [3]                  | VGKC, VGNaC                                                | да        | нет                |
| Модель клеточных разрядов «Эпилептор-2» [5]                   | VGKC                                                       | да        | нет                |
| Модель припадков, описывающая динамику кислорода [76]         | VGKC, VGNaC                                                | да        | нет                |
| Модель динамики перемещений АМПА-рецепторов [77]              | AMPA                                                       | нет       | нет                |
| Модель опиоид-индуцированной синаптической пластичности [78]  | VGKC, VGNaC, VGCaC, AMPAR, NMDAR, Glu, GABA                | нет       | да                 |
| Модель астроцит-опосредованной ГАМКергической модуляции [32]  | VGKC, VGNaC, AMPAR, NMDAR, GABAAR, mGluR, GAT-3, Glu, GABA | нет       | да                 |
| Модель астроцитарной регуляции синаптического гомеостаза [80] | VGKC, VGNaC, VGCaC, AMPAR, NMDAR, Glu                      | нет       | да                 |

Примечания: VGKC, VGNaC, VGCaC – потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы; AMPAR, NMDAR, GABAAR – АМПА-, НМДА- и ГАМКА-рецепторы; GAT-3 – астроцитарный ГАМК-транспортер 3; Glu, GABA – нейромедиаторы глутамат и ГАМК.

Для каждой модели перечислены содержащиеся в ней компоненты, динамика которых важна для клеточной подмодели, а также отмечено, моделируется ли в рамках данного подхода эпилептиформная активность и относится ли модель к семейству трёхчастного синапса. Клеточная подмодель разрабатываемой многоуровневой модели основана на комбинации рассмотренных моделей [32, 78, 80].

Отдельное внимание уделено модели динамики АМПА-рецепторов, описывающей механизмы долговременной потенциации и долговременной депрессии [77]. Данная модель выбрана в качестве основы для рецепторной подмодели разрабатываемой многоуровневой модели, что позволяет рассчитывать эффективность синаптической передачи, расширяя тем самым динамику клеточной подмодели.

Среди рассмотренных моделей эфаптической связи выбрана модель, расширяющая формализм Ходжкина – Хаксли за счёт учёта влияния внеклеточного электрического поля [103]. Этот подход позволяет интегрировать эфаптические эффекты в клеточную подмодель и связать их с потенциалом локального поля, генерируемого региональной подмоделью, без излишнего усложнения ее структуры.

Стоит отметить, что в литературе представлены подходы, рассматривающие эпилептиформную активность на нескольких уровнях организации мозга. Например, в работе [104] описаны модели клеточного, популяционного и регионального уровней. На клеточном уровне используется детализированная модель нейронной сети гиппокампа, на популяционном – модель нейронных масс неокортекса, а региональный уровень формируется путем объединения таких популяционных моделей в сеть взаимосвязанных областей мозга. Однако клеточная и популяционная модели были разработаны независимо и непосредственно друг с другом не связаны.

В 2026 году в работе [105] предложен подход, непосредственно связывающий клеточный и региональный уровни. Отдельный узел региональной модели в нем заменяется сетью биофизически детализированных нейронов, а обмен между уровнями осуществляется двунаправленно путем преобразования спайковой активности в среднюю активность региона и обратно. Однако клеточная модель содержит ограниченный набор ионных механизмов и не учитывает большинство основных молекулярных мишеней ПЭП, рассматриваемых в настоящей работе.

По результатам проведенного литературного анализа не выявлено работ, в которых клеточный и региональный уровни были бы непосредственно сопряжены в рамках единой вычислительной модели эпилепсии и позволяли бы учитывать динамику основных молекулярных мишеней ПЭП и эфаптических взаимодействий.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Материалы

#### 2.1.1 Матрицы связности и задержек

Матрицы связности и задержек задают пространственную структуру взаимодействий между регионами мозга, определяя соответственно силу передаваемого между областями мозга сигнала и временные задержки его передачи, вызванные ограниченностью скорости распространения нервного импульса.

Матрицы, используемые для проведения численных расчетов многоуровневой модели, брались из работы [106].

Матрица связности получена авторами путем оценки проводящих путей (трактов) белого вещества головного мозга посредством МРТ-трактографии с использованием разбиения мозга на 84 региона в соответствии с физиологическим атласом Десикана – Киллиани [107]. Значения элементов этой матрицы пропорциональны количеству нейронных трактов, обнаруженных алгоритмом трактографии. С целью смягчения потенциальных артефактов при оценке трактов белого вещества, для элементов матрицы, превышающих 95 перцентиль, устанавливалось это пороговое значение. Затем матрица нормировалась по этому порогу, в результате чего все ее элементы попадали в промежуток от нуля до единицы.

Элементы матрицы задержек (в секундах) рассчитывались путем деления длин оцененных нейронных трактов (в миллиметрах) на скорость проведения нервного импульса (задавалась равной  $3000 \text{ мм} \cdot \text{с}^{-1}$ ). Итоговые матрицы связности и задержек показаны на Рисунке 2.1.1.

Соответствие номеров регионов физическим областям мозга приведено в Таблице А.1 Приложения А.

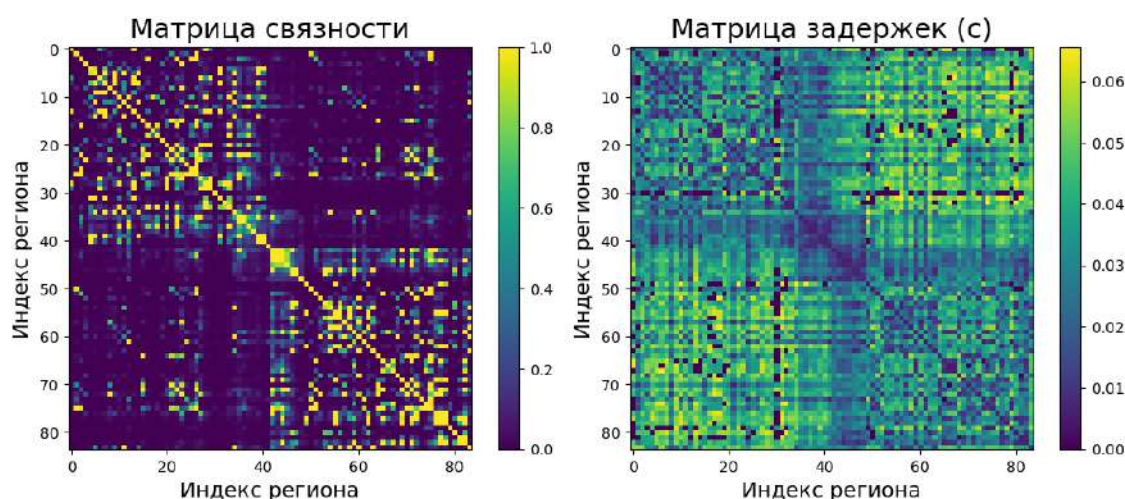


Рисунок 2.1.1 – Матрицы связности (слева) и задержек (справа)

## 2.2 Методы

### 2.2.1 Платформа BioUML

Построение и численный расчет многоуровневой модели проводились на платформе BioUML (Biological Universal Modeling Language), написанной на языке программирования Java, которая используется в настоящее время в ряде крупных международных и российских проектов для формального описания и модульного моделирования сложных биологических систем [14, 15]. Дистрибутив, исходный код, документация для пользователя и разработчика свободно доступны с веб-сайта: <https://sirius-web.org/bioumlweb/>.

Основные возможности платформы BioUML:

1. Визуальное моделирование биологических систем – пользователь может создавать и редактировать математические модели используя различные графические элементы;
2. Поддержка общепринятого стандарта описания моделей биологических систем SBML (Systems Biology Markup Language) [108] и графической нотации SBGN (Systems Biology Graphical Notation) [109] для их визуального представления;
3. Поддержка различных математических сущностей – переменные, функции, обыкновенные дифференциальные уравнения (ОДУ), алгебраические уравнения, дискретные события;

4. Наличие различных численных решателей систем ОДУ – JNODE, который представляет собой пакет CVODE [110], перенесенный с языка программирования C на Java; RADAU5 [111], а также более классические методы Дорманда – Принса [112] и Эйлера;
5. Модульная архитектура платформы, позволяющая легко добавлять новые блоки к уже реализованным моделям;
6. Возможность использования как локальной версии программы для персонального компьютера, так и веб-интерфейса, не требующего установки.

### 2.2.1.1 Визуальное моделирование

Работа с математическими моделями биологических систем значительно упрощается посредством графического представления компонентов моделируемой системы. При визуальном моделировании рассматриваемые процессы и системы формально представляются в виде диаграмм, а затем на основе такого графического представления автоматически генерируется программный код для их численного расчета и анализа.

Основу визуального моделирования составляет графическая нотация, позволяющая согласно определенным правилам представить модель в виде графической диаграммы, описывающей различные аспекты структуры и функционирования моделируемой системы с необходимым уровнем формализации и детализации. Общепринятым стандартом для формального описания структуры и функционирования биологических систем является графическая нотация SBGN – Systems Biology Graphical Notation [109]. В BioUML реализована расширенная версия этой нотации, включающая возможность использования алгебро-дифференциальных уравнений и дискретных событий.

На Рисунке 2.2.1, А изображен пример реализации в BioUML простой системы, включающей три вещества (A, B, C), которые находятся в клеточном компартменте (cell) и соединены двумя последовательными реакциями (R1, R2). Для добавления на диаграмму дискретного события необходимо задать условие его срабатывания и список присвоений в виде пар: переменная-значение (Рисунок 2.2.1, Б). В условиях событий допускается использование стандартных знаков сравнения и логических операторов.

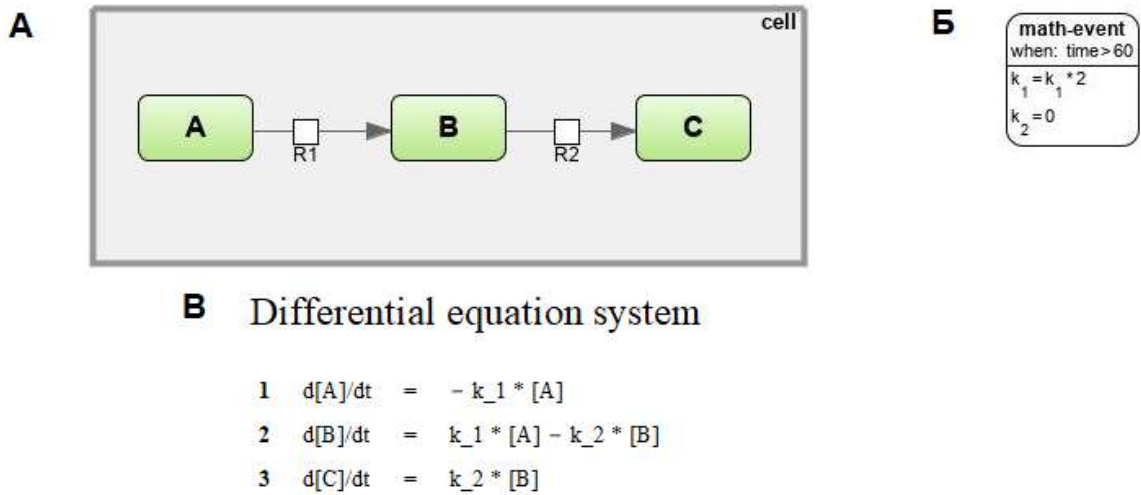


Рисунок 2.2.1 – Пример реализации в BioUML простой системы в графической нотации SBGN.

А. Графическая структура системы. Б. Дискретное событие: по прошествии 60 модельных временных единиц произойдет двукратное увеличение  $k_1$  и зануление  $k_2$ . В. Автоматически сгенерированная система ОДУ

Обозначим через  $k_1$  и  $k_2$  константы скоростей реакций R1 и R2 соответственно. Тогда скорости реакций будут определяться по уравнениям:

$$rate_{R1} = k_1[A], \quad (2.1)$$

$$rate_{R2} = k_2[B], \quad (2.2)$$

а система ОДУ запишется как:

$$\frac{d[A]}{dt} = -rate_{R1}, \quad (2.3)$$

$$\frac{d[B]}{dt} = rate_{R1} - rate_{R2}, \quad (2.4)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = rate_{R2}, \quad (2.5)$$

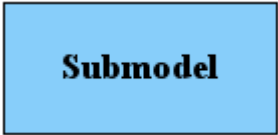
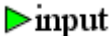
где  $[A]$ ,  $[B]$  и  $[C]$  – концентрации сущностей A, B и C. BioUML автоматически генерирует систему ОДУ по графической диаграмме (Рисунок 2.2.1,В).

### 2.2.1.2 Модульное моделирование

Многоуровневая модель была разработана с использованием модульного подхода, реализованного в платформе BioUML. Данный подход позволяет разбивать систему любой сложности на элементарные ее составляющие – модули (подмодели, блоки). При этом каждый

модуль может быть создан и настроен отдельно с использованием собственного формализма и уровня детализации. Также модули могут содержать целые модульные модели, формируя иерархическую структуру. Взаимодействие модулей определяется связями между переменными, находящимися внутри них. Наличие таких связей указывает на пути передачи сигналов между соответствующими блоками. Данный подход позволяет сочетать в одной модели несколько уровней описания биологических систем и исследовать взаимодействия как внутри отдельных подсистем, так и между разными уровнями организации всей системы. Графические элементы модульного подхода, использованные при построении многоуровневой модели, представлены в Таблице 2.2.1.

**Таблица 2.2.1** – Графические элементы модульного подхода

| Графическая нотация                                                                 | Компонент          | Описание                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | Подмодель          | Модуль, который может содержать либо модель какой-либо подсистемы, либо целую модульную модель.<br>Входные и выходные переменные задаются портами |
|  | Входной порт       | Порт, определяющий входную переменную подмодели                                                                                                   |
|  | Выходной порт      | Порт, определяющий выходную переменную подмодели                                                                                                  |
|  | Направленная связь | Связь, означающая передачу сигнала из одного модуля в другой                                                                                      |
|  | Шина               | Переменная модульной модели.<br>Несколько шин могут соответствовать одной переменной                                                              |

Переменные модуля, используемые для образования связей с другими подмоделями, графически обозначаются с помощью входных и выходных портов. Передача сигнала из одного модуля в другой задается с помощью связи, направленной от выходной ко входной переменной. Каждый модуль может иметь множество связей с другими модулями. Дополнительно для визуального удобства использовался вспомогательный элемент модульной диаграммы – шина, позволяющая устанавливать связь между модулями дистанционно. Таким образом, задача построения модульной модели сводится к заданию подмоделей, обозначению в них входных и выходных переменных с помощью портов и соединению этих портов через соответствующие связи.

Для проведения численных расчетов построенная модульная модель должна быть формально преобразована в численную. Такое преобразование проводится в BioUML с помощью алгоритма, основанного на принципах агентного моделирования.

### 2.2.1.3 Агентное моделирование

Преобразование модульной модели в численную с целью проведения численных расчетов осуществляется в BioUML с помощью алгоритма на основе принципов агентного моделирования [113].

В рамках данного подхода каждому модулю модульной модели сопоставляется свой агент, который действует по заранее определенным правилам и способен взаимодействовать с другими агентами. Расчеты для каждого агента проводятся при помощи отдельного численного метода на выделенной временной шкале. Это позволяет описывать различные модули с использованием собственного математического формализма, масштаба времени и детализации.

Синхронизация работы агентов и обеспечение обмена сообщениями между ними с учётом различия во временных шкалах осуществляются отдельной подпрограммой – планировщиком. Агенты посылают планировщику сообщения, в которых содержится информация об очередном сделанном шаге агента, то есть изменениях переменных при переходе от одной точки расчетной сетки к другой. Планировщик хранит историю сообщений и по требованию агентов находит значения переменных в нужный момент времени методом линейной интерполяции.

Шаг симуляции при агентном моделировании производится следующим образом:

1. Планировщик определяет функционирующего агента с наименьшим текущим временем;
2. Данному агенту отправляются все необходимые сообщения;
3. Выполняется один шаг этого агента;
4. Записывается информация о сделанном шаге агента;
5. Если агент достиг точки окончания расчета, то он помечается как нефункционирующий;
6. Если все агенты достигли своих точек окончания расчета, то симуляция прекращается, иначе осуществляется переход к первому пункту.

#### 2.2.1.4 Численный расчет моделей

Значения большинства параметров моделей, использованных при построении многоуровневой модели, были взяты из соответствующих опубликованных работ с их описанием. При этом значения параметров, определяющих связи между разными блоками многоуровневой модели, были получены путем ручной настройки модели с условием сохранения динамики каждого уровня.

Для получения численного решения модели платформа BioUML на основе созданной пользователем диаграммы автоматически генерирует оптимизированный Java код. Далее этот код компилируется и используется встроенными в BioUML решателями уравнений для численного моделирования динамики модели. По ходу решения текущие результаты могут выводиться на графики и сохраняться в файл.

#### 2.2.2 Решение стохастических дифференциальных уравнений

В уравнениях математических моделей эпилепсии часто используются стохастические члены для описания шума, который естественным образом возникает в сетях мозга. Для численного расчета подобных моделей в BioUML были интегрированы решатели стохастических дифференциальных уравнений, основанные на методах Эйлера – Маруямы и Хьюна.

##### 2.2.2.1 Метод Эйлера – Маруямы

Метод Эйлера – Маруямы является методом численного решения стохастических дифференциальных уравнений и представляет собой стохастическое обобщение классического метода Эйлера, обладающего первым порядком аппроксимации.

Рассмотрим стохастическое дифференциальное уравнение, записанное в общем виде:

$$dX_t = a(X_t, t)dt + b(X_t, t)dW_t, \quad (2.6)$$

с начальным условием  $X_0 = x_0$ , где через  $W_t$  обозначен стандартный Винеровский процесс.

Полагая, что уравнение решается на промежутке времени  $[0, T]$ , разобьем данный интервал на  $N$  равных частей с шагом  $\Delta t = \frac{T}{N}$ . Обозначим узлы разбиения как  $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_i = i \cdot \Delta t < \dots < t_N = T$ .

Тогда численное приближение Эйлера – Маруямы  $Y_i \approx X_{t_i}$  к точному решению рекуррентно определяется как:

$$Y_0 = x_0, \quad (2.7)$$

$$Y_{i+1} = Y_i + a(Y_i, t_i)\Delta t + b(Y_i, t_i)\Delta W_i, \quad (2.8)$$

где  $\Delta W_i = W_{t_{i+1}} - W_{t_i}$  – независимые одинаково распределенные нормальные случайные величины с нулевым математическим ожиданием и дисперсией  $\Delta t$ .

### 2.2.2.2 Метод Хьюна

Метод Хьюна является предиктор-корректорным численным методом решения стохастических дифференциальных уравнений и представляет собой стохастическое обобщение метода Рунге – Кутты второго порядка аппроксимации.

Аналогично предыдущему разделу, рассматривается стохастическое дифференциальное уравнение в общем виде (уравнение (2.6)), временной интервал разбит на равномерную сетку с шагом  $\Delta t = \frac{T}{N}$ , а  $\Delta W_i = W_{t_{i+1}} - W_{t_i}$ .

Тогда численное приближение Хьюна к точному решению строится следующим образом.

На каждом шаге сначала вычисляется промежуточное (предиктивное) значение по схеме Эйлера:

$$\check{Y}_{i+1} = Y_i + a(Y_i, t_i)\Delta t + b(Y_i, t_i)\Delta W_i. \quad (2.9)$$

Которое затем уточняется (корректируется) по формуле, дающей значение решения на следующем шаге расчетной сетки:

$$Y_{i+1} = Y_i + \frac{1}{2}[a(Y_i, t_i) + a(\check{Y}_{i+1}, t_{i+1})]\Delta t + \frac{1}{2}[b(Y_i, t_i) + b(\check{Y}_{i+1}, t_{i+1})]\Delta W_i. \quad (2.10)$$

### 2.2.3 Оценивание синхронности спайкования

Для количественной оценки временной согласованности активности модельных нейронов использовали динамический индекс синхронности спайкования. В настоящей работе данный

метод применяли для оценки синхронности спайкования пре- и постсинаптического нейронов клеточной подмодели.

Спайки пре- и постсинаптического нейронов определяли по пересечению мембранным потенциалом порогового значения  $-40$  мВ. Полученные последовательности спайков сглаживали гауссовым ядром со стандартным отклонением 10 мс, после чего в скользящем временном окне длительностью 100 мс рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона между сглаженными последовательностями. Значение индекса, близкое к единице, соответствует высокой временной согласованности спайкования, тогда как отсутствие спайковой активности отображается нулевым значением.

Значение индекса, близкое к единице, соответствует высокой временной согласованности спайкования двух нейронов. Значения, близкие к нулю, указывают на отсутствие выраженной согласованности. В окнах, не содержащих спайковой активности и поэтому имеющих нулевую дисперсию обеих последовательностей, коэффициент корреляции математически не определён. При визуализации таким окнам присваивали нулевое значение, обозначающее отсутствие регистрируемой совместной спайковой активности.

Пример исходных временных рядов мембранного потенциала и рассчитанного динамического индекса синхронности представлен на Рисунке 2.2.2.

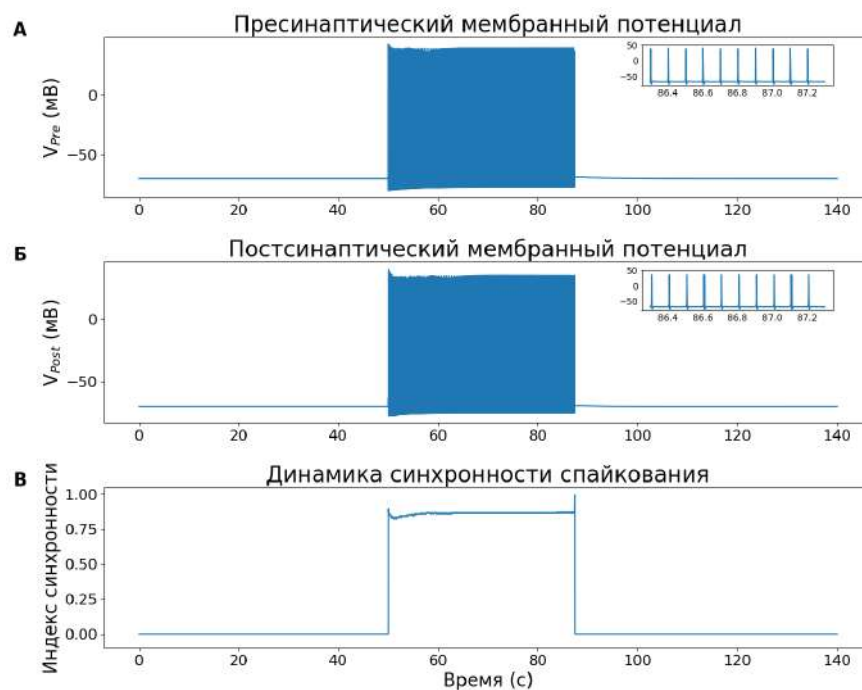


Рисунок 2.2.2 – Пример рассчитанного динамического индекса синхронности спайкования. А.

Мембранный потенциал пресинаптического нейрона. Б. Мембранный потенциал постсинаптического нейрона. В. Динамический индекс синхронности. Вложенные графики показывают последнюю секунду стимуляции, чтобы более детально отобразить динамику колебаний мембранных потенциалов

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Разработка многоуровневой математической модели эпилепсии

#### 3.1.1 Структура многоуровневой модели

Генерация многоуровневой модели проводится на основе матриц связности и задержек, определяющих, соответственно, силы передаваемых между регионами сигналов и временные задержки их передачи (см. раздел 2.1.1).

Многоуровневая модель содержит одну региональную подмодель, моделирующую взаимодействия между регионами мозга, каждому региону которой соответствует клеточная подмодель и подмодель динамики рецепторов.

В отличие от базовой версии многоуровневой модели, реализованной в рамках магистерской диссертации [18], обновленная клеточная подмодель основана на разработанной автором диссертации модульной модели нейрональной активности [30] и явно включает пресинаптический нейрон, постсинаптический нейрон, перисинаптический астроцит, интернейрон и внеклеточное пространство. Обновленная клеточная подмодель описывает динамику основных молекулярных мишеней ПЭП, включая потенциал-зависимые  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  каналы, АМПА-, НМДА- и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, а также астроцит-опосредованную регуляцию, осуществляемую различными каналами и транспортерами. Подмодель динамики рецепторов определяет эффективность синаптической передачи соответствующей клеточной подмодели путем расчета плотности АМПА-рецепторов на поверхности постсинаптического нейрона. Тогда как клеточная подмодель служит источником возбуждения для соответствующего региона региональной подмодели.

Структура многоуровневой модели изображена на Рисунке 3.1.1.

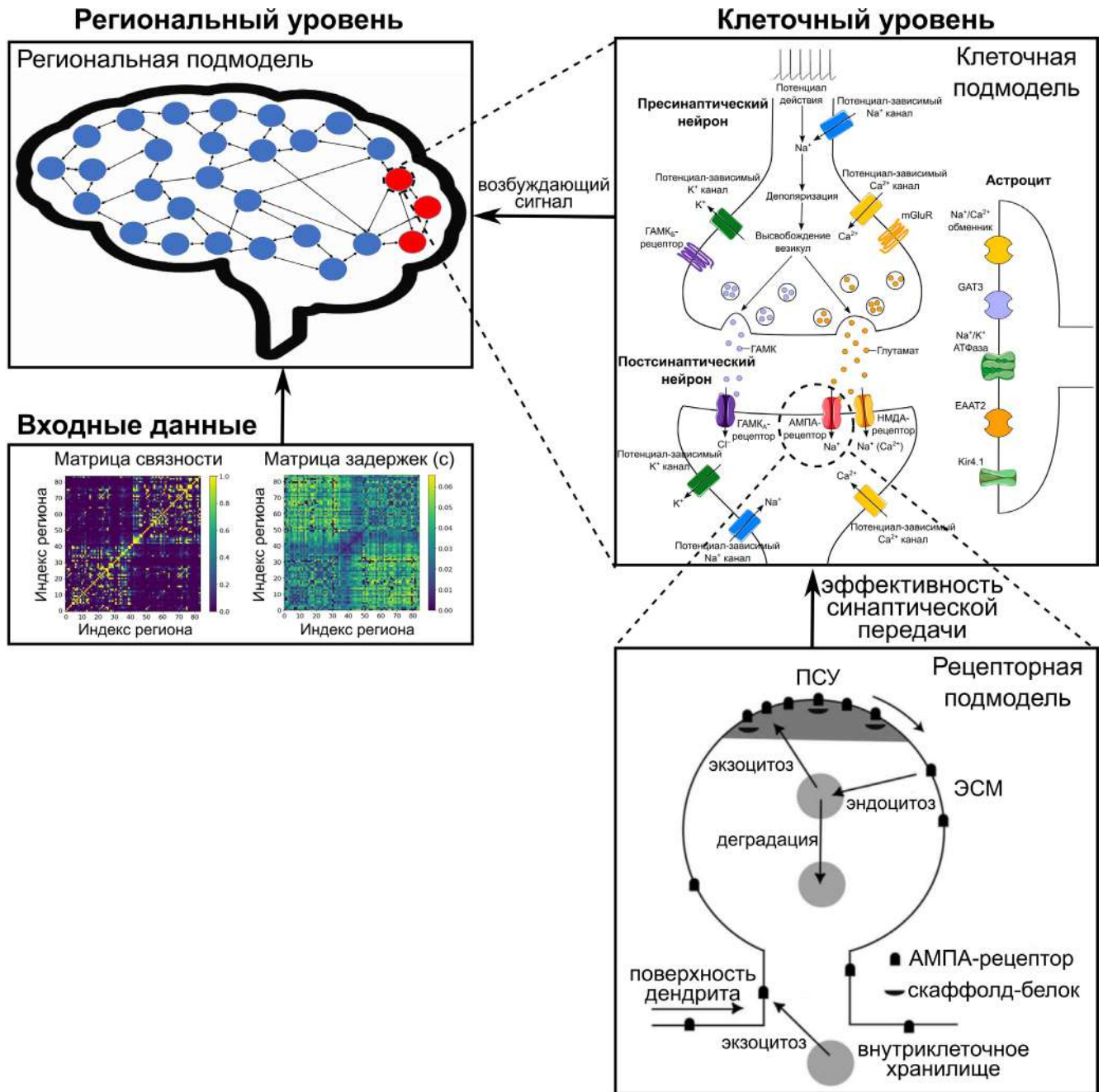
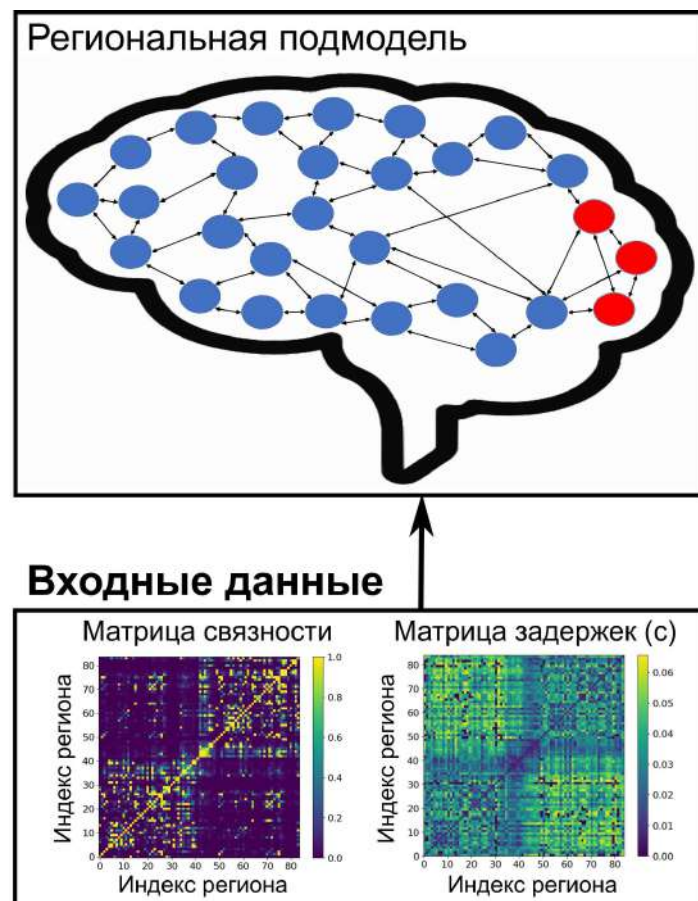


Рисунок 3.1.1 – Структура многоуровневой модели. Обозначения: mGluR – метаботропные глутаматные рецепторы; EAAT2 – транспортер возбуждающих аминокислот; GAT3 – ГАМК-транспортер; Kir4.1 – калиевые каналы внутреннего выпрямления

### 3.1.2 Региональная подмодель

#### 3.1.2.1 Структура региональной подмодели

Региональная подмодель основана на оригинальной модели «Эпилептор», рассчитывающей взаимодействия между взаимосвязанными регионами мозга [28] (см. детали в разделе 1.6.1.2). Модель была модифицирована на учёт временных задержек передачи сигнала, как это сделано в [106, 114]. Структура региональной подмодели представлена на Рисунке 3.1.2.



#### 3.1.2.2 Уравнения региональной подмодели

Сгенерированные на основе матриц связности и задержек уравнения подмодели для  $i$  региона,  $i = 1, \dots, N$  (где  $N$  – число регионов), имеют следующий вид.

$$\frac{dx_{1,i}}{dt} = y_{1,i} - f_1(x_{1,i}, x_{2,i}, z_i) - z_i + I_1, \quad (3.1)$$

$$\frac{dy_{1,i}}{dt} = \frac{1}{\tau_1} \cdot (1 - 5 \cdot x_{1,i}^2 - y_{1,i}), \quad (3.2)$$

$$\frac{dz_i}{dt} = \frac{1}{\tau_0} \cdot \left( 4 \cdot (x_{1,i} - x_{0,i}) - z_i - W \cdot \sum_{j=1}^N [refr_i \cdot C_{ji} \cdot (x_{1,j}(t - \tau_{ji}) - x_{1,i}(t))] - u_{exc,i} \right), \quad (3.3)$$

$$\frac{dx_{2,i}}{dt} = -y_{2,i} + x_{2,i} - x_{2,i}^3 + I_2 + 2 \cdot g(x_{1,i}) - 0.3 \cdot (z_i - 3.5) + \xi_i, \quad (3.4)$$

$$\frac{dy_{2,i}}{dt} = \frac{1}{\tau_2} \cdot (-y_{2,i} + f_2(x_{1,i}, x_{2,i})) + \eta_i, \quad (3.5)$$

где

$$g(x_1) = \int_{t_0}^t e^{-\gamma \cdot (t-\tau)} \cdot x_1(\tau) d\tau, \quad (3.6)$$

$$f_1(x_1, x_2, z) = \begin{cases} x_1^3 - 3x_1^2, & x_1 < 0 \\ (x_2 - 0.6 \cdot (z - 4)^2)x_1, & x_1 \geq 0 \end{cases}, \quad (3.7)$$

$$f_2(x_1, x_2) = \begin{cases} 0, & x_2 < -0.25 \\ 6 \cdot (x_2 + 0.25), & x_2 \geq -0.25 \end{cases}. \quad (3.8)$$

С помощью формулы Лейбница дифференцирования интеграла по параметру уравнение (3.6) записывалось в эквивалентном виде

$$\frac{dg(x_1)}{dt} = x_1 - \gamma \cdot g(x_1). \quad (3.9)$$

Подмодель оперирует пятью переменными состояниями:  $x_{1,i}$ ,  $y_{1,i}$ ,  $x_{2,i}$ ,  $y_{2,i}$  и  $z_i$ . Быстрые переменные  $x_{1,i}$  и  $y_{1,i}$  отвечают за воспроизведение быстрых разрядов, медленные переменные  $x_{2,i}$  и  $y_{2,i}$  обеспечивает наличие пиков и волн, а самая медленная переменная диэлектрической проницаемости  $z_i$  определяет эволюцию всего региона, насколько он близок к состоянию припадка. Переменная  $z_i$  является обобщением протекающих на сверхмедленной временной шкале внеклеточных процессов, таких как изменение концентраций ионов, расход метаболической энергии и насыщение тканей кислородом.

Элементы матрицы связности  $C_{ji}$  определяют силу передаваемого из  $j$  в  $i$  регион сигнала, а члены  $\tau_{ji}$  обозначают временные задержки передачи этих сигналов, выраженные в единицах времени подмодели.  $W$  — глобальная сила связности, которая является коэффициентом масштабирования, позволяющим регулировать связность всей системы;  $u_{exc,i}$  — возбуждающий сигнал, поступающий из соответствующей  $i$  региону клеточной подмодели;  $x_{0,i}$  — степень эпилептогенности (возбудимости) региона, определяющая его склонность к проявлению эпилептиформной активности;  $refr_i \in \{0; 1\}$  — параметр рефрактерности, определяющий

переход региона в состояние рефрактерности после припадка;  $\xi_i$  и  $\eta_i$  – аддитивный белый гауссовский шум с нулевым средним и дисперсией 0.0025.

Глобальная сила связности вычислялась по уравнению

$$W = \frac{W_0}{N} \cdot \sum_{i=1}^N W_i, \quad (3.10)$$

где  $W_0$  – глобальная сила связности невозмущенной системы,  $W_i \in [0, 1]$  – синаптическая сила  $i$  региона. Значение  $W$  уменьшается по мере снижения эффективности синаптической передачи клеточных подмоделей.

В качестве модельного потенциала локального поля в  $i$  регионе использовалась разность переменных  $x_{2,i}$  и  $x_{1,i}$ :

$$LFP_i = -x_{1,i} + x_{2,i}. \quad (3.11)$$

Для визуального соответствия модельных графиков типичным экспериментальным записям эпилептических припадков, единица времени региональной подмодели считается равной 0.02 секундам реального времени [106]. В связи с этим, используемые в подмодели временные задержки вычислялись по формуле

$$\tau_{ji} = D_{ji} \cdot 50, \quad (3.12)$$

где  $D_{ji}$  – элементы матрицы задержек, выраженные в секундах.

Если проводить аналогию между мозгом и сетью электрических кабелей, то  $C_{ji}$  определяют наличие кабеля между узлами сети и его пропускную способность,  $\tau_{ji}$  задают скорость распространения сигнала по кабелю и вычисляются по его длине, а  $W_i$  характеризуют мощность передаваемого узлом сигнала.

При возникновении в регионе эпилептиформной активности (когда развиваются быстрые разряды) выполняется условие  $x_{1,i} > -1.0$ . В то время как в состоянии покоя  $x_{1,i}$  оказывается значительно меньше  $-1.0$ . После окончания припадка в каком-либо регионе этот регион переходит в состояние постиктальной рефрактерности (кратковременный период снижения возбудимости после припадка), реализуемое путем отсоединения его от сети [106]. Это происходит с помощью задания параметра  $refr_i = 0$ . По прошествии 60 секунд период рефрактерности завершится ( $refr_i = 1$ ). Данный функционал реализован в модели с помощью дискретных событий.

Степени возбудимости  $x_{0,i}$  всех регионов задавались равными  $-2.15$ , что меньше критического значения  $x_0^{crit} \approx -2.061$  [106], поэтому регионы не могут самостоятельно проявлять эпилептиформную активность в отсутствии возбуждающего сигнала.

Значения параметров и начальные значения переменных региональной подмодели приведены в Таблицах Б.1–Б.2 Приложения Б.

### 3.1.2.3 Связи региональной подмодели

На вход  $i$ -го региона региональной подмодели,  $i = 1, \dots, N$ , поступают две переменные:  $u_{exc,i}$ , играющая роль возбуждающего сигнала, и  $W_i$ , характеризующая его синаптическую силу.

Переменная  $u_{exc,i}$  передается из соответствующей клеточной подмодели и отражает нормированную частоту генерации потенциалов действия популяцией клеток.

Переменная  $W_i$  рассчитывается в соответствующей клеточной подмодели пропорционально относительной плотности АМПА-рецепторов в активной зоне синапса и характеризует эффективность синаптической передачи во всем регионе.

Выходными переменными  $i$ -го региона являются потенциал локального поля ( $LFP_i$ ) и маркер состояния региона ( $state_{region_i}$ ).

Переменная  $LFP_i$  передается в соответствующую клеточную подмодель и используется там для учёта эфаптических взаимодействий.

Маркер  $state_{region_i} \in \{0; 1\}$  передается в клеточную подмодель и используется при инициации эпилептиформной активности в очаге эпилептических припадков, а также для перевода внеочаговых клеточных подмоделей в иктальный режим при распространении эпилептиформной активности по регионам мозга.

### 3.1.3 Клеточная подмодель

#### 3.1.3.1 Структура клеточной подмодели

В качестве основы клеточной подмодели использовалась ранее разработанная модель нейрональной активности, учитывающая динамику большинства основных молекулярных мишеней противосудорожных препаратов, включая потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы; АМПА-, НМДА- и ГАМК-рецепторы, и позволяющая проводить моделирование воздействия на них медикаментозных средств [30]. Построение модели

проводилось путем объединения и модификации ряда существующих моделей синаптической передачи, учитывающих клеточные процессы, наиболее важные в патологической составляющей эпилепсии. Основу подмодели составляет модель [80], которая была расширена на учёт регуляции динамики ГАМК и глутамата астроцитарными транспортерами, как это описано в [32]. Также были учтены ГАМК<sub>A</sub>-, ГАМК<sub>B</sub>-, метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) [32, 115], и тормозное воздействие интернейрона [78].

Клеточная подмодель симулирует передачу возбуждения от пресинаптического к постсинаптическому нейрону через синаптическую щель, где динамика концентраций ионов и нейромедиаторов активно регулируется астроцитом через соответствующие каналы и транспортеры, включая ГАМК-транспортер GAT-3, который представляет значительный интерес при моделировании избыточной синаптической активности (см. раздел 1.3.3). Дополнительно в системе присутствует интернейрон, который способен оказывать тормозное воздействие на синаптическую передачу путем высвобождения ГАМК. Структура клеточной подмодели представлена на Рисунке 3.1.3.

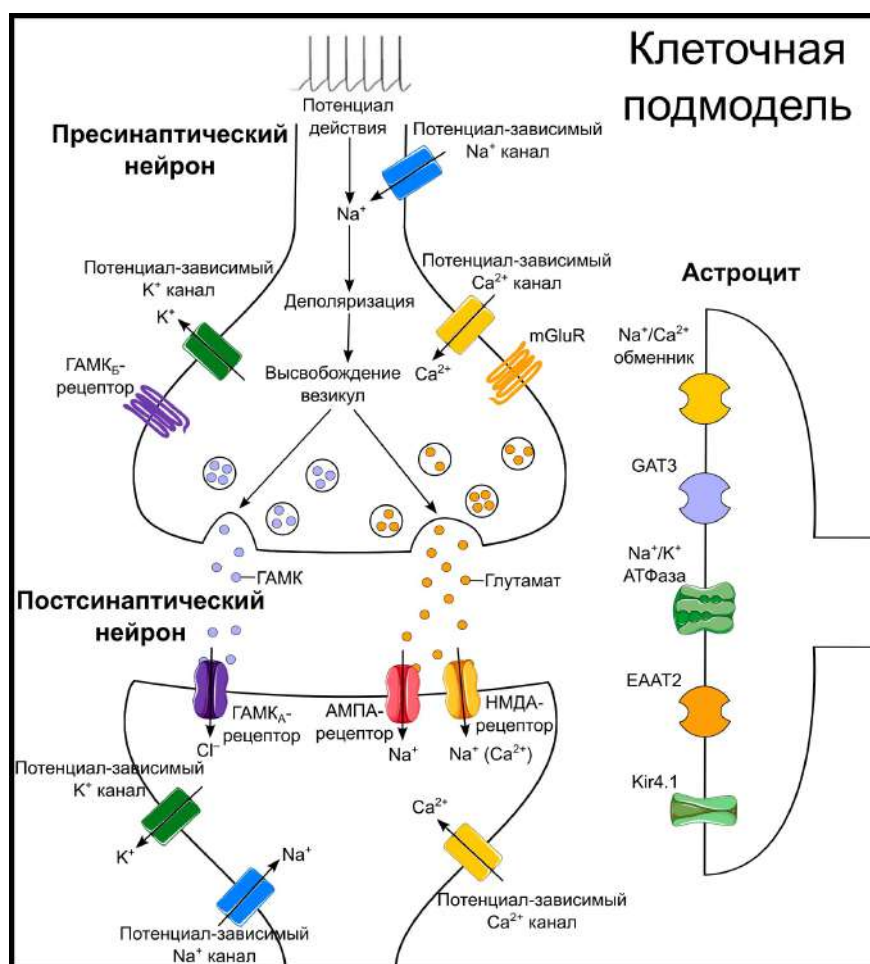


Рисунок 3.1.3 – Структура клеточной подмодели

Клеточная подмодель состоит из шести модулей: «Пресинаптический нейрон», «Постсинаптический нейрон», «Перисинаптический астроцит», «Интернейрон», «Внеклеточное пространство», «Внешне приложенный ток» (Рисунок 3.1.4).

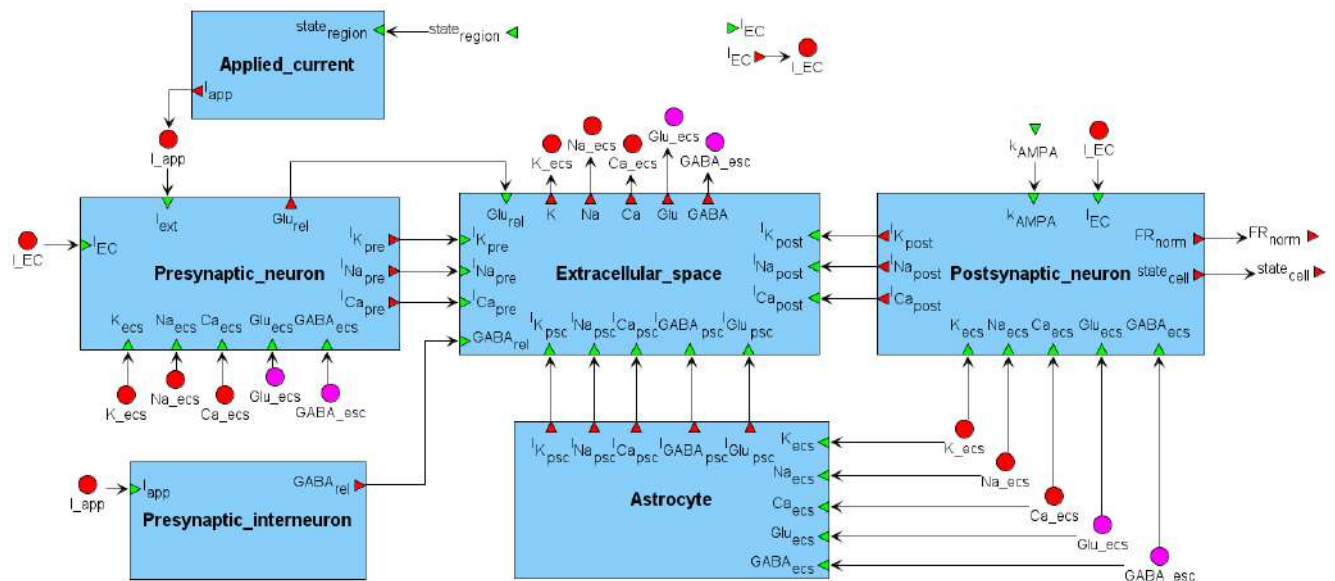


Рисунок 3.1.4 – Модульная структура клеточной подмодели

Ниже приведено краткое описание модулей клеточной подмодели:

1. **Пресинаптический нейрон** (Presynaptic\_neuron) – модуль, в котором описывается динамика пресинаптического нейрона с учётом потенциал-зависимых ионных каналов, натрий-калиевой и кальциевой АТФаз, ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, стимулирующего тока и эфаптических взаимодействий. Здесь рассчитывается концентрация высвобождаемого во внеклеточное пространство глутамата, скорость высвобождения которого зависит от динамики mGlu- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов. Также рассчитываются потоки ионов через поверхность мембраны.
2. **Постсинаптический нейрон** (Postsynaptic\_neuron) – модуль, в котором описывается динамика постсинаптического нейрона. Учитываются потенциал-зависимые ионные каналы, натрий-калиевая и кальциевая АТФазы, АМПА-, НМДА- и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, эфаптические взаимодействия. Рассчитываются потоки ионов через мембрану.
3. **Перисинаптический астроцит** (Astrocyte) – модуль, в котором описывается динамика астроцита. Модуль содержит динамику: транспортера возбуждающих аминокислот ЕААТ-2, натрий-кальциевого обменника, натрий-калиевой АТФазы, калиевых каналов внутреннего выпрямления Kir4.1, ГАМК-транспортера GAT-3. Учтена диффузия ионов в

астроцитарном отростке. Рассчитываются потоки ионов и нейромедиаторов через поверхность мембраны.

4. **Интернейрон** (Presynaptic\_interneuron) – модуль, в котором формируется тормозное воздействие интернейрона путем расчета высвобождения ГАМК во внеклеточное пространство. Возбуждение обеспечивается потенциал-зависимыми ионными каналами при воздействии внешнего стимула.
5. **Внеклеточное пространство** (Extracellular\_space) – модуль, в котором описывается динамика внеклеточного пространства. Здесь формируются синаптические концентрации ионов и нейромедиаторов с учётом соответствующих потоков через мембраны всех рассмотренных клеток. Также учтена диффузия ионов.
6. **Внешне приложенный ток** (Applied\_current) – вспомогательный модуль, рассчитывающий стимулирующие токи для пресинаптического нейрона и интернейрона.

### 3.1.3.2 Уравнения клеточной подмодели

В этом разделе кратко описаны уравнения клеточной подмодели, составляющие основу моделируемых процессов. Полное описание всех уравнений, значений параметров и начальных значений переменных подмодели представлено в Таблицах В.1–В.15 Приложения В.

Пресинаптический, постсинаптический нейроны и интернейрон моделируются на основе формализма Ходжкина – Хаксли (см. раздел 1.5.3). Мембранный потенциал соответствующих клеток вычисляется следующим образом:

$$C_{pre} \frac{dV_{pre}}{dt} = I_{app} - (I_{Na,pre} + I_{K,pre} + I_{Ca,pre} + I_{L,pre} + I_{GABAA,pre}) - I_{EC}, \quad (3.13)$$

$$C_{post} \frac{dV_{post}}{dt} = -(I_{Na,post} + I_{K,post} + I_{Ca,post} + I_{L,post} + I_{GABAA,post}) - I_{EC}, \quad (3.14)$$

$$C_{int} \frac{dV_{int}}{dt} = I_{app} - (I_{Na,int} + I_{K,int} + I_{L,int}), \quad (3.15)$$

где  $V_{pre}$ ,  $V_{post}$ , и  $V_{int}$  – потенциалы мембраны пресинаптического, постсинаптического нейронов и интернейрона, соответственно;  $C$  – емкость мембраны;  $I_{Na}$ ,  $I_K$  и  $I_{Ca}$  – токи ионов  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  через мембрану;  $I_L$  – ток утечки;  $I_{GABAA}$  – ток, опосредованный ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами;  $I_{EC}$  – возмущающий ток, обусловленный эфептическими взаимодействиями, формируемыми колебаниями потенциала локального поля в соответствующем клеточной подмодели регионе мозга;  $I_{app}$  – внешне приложенный стимул.

Ионные токи пресинаптического нейрона формируются с учётом потенциал-зависимых ионных каналов, натрий-калиевой и кальциевой АТФаз, каналов утечки:

$$I_{Na,pre} = I_{Na_{vg},pre} + 3I_{NKA,pre} + I_{NaL,pre}, \quad (3.16)$$

$$I_{K,pre} = I_{K_{vg},pre} - 2I_{NKA,pre} + I_{KL,pre}, \quad (3.17)$$

$$I_{Ca,pre} = I_{Ca_{vg},pre} + I_{PMCA,pre} + I_{CaL,pre}, \quad (3.18)$$

где  $I_{Na_{vg}}$ ,  $I_{K_{vg}}$ ,  $I_{Ca_{vg}}$  – токи через потенциал-зависимые  $Na^+$ ,  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  каналы;  $I_{NKA}$ ,  $I_{PMCA}$  – токи через натрий-калиевую и кальциевую АТФазы;  $I_{NaL}$ ,  $I_{KL}$ ,  $I_{CaL}$  – токи через каналы утечки.

Также в пресинаптическом нейроне рассчитывается концентрация глутамата, высвобождаемого во внеклеточное пространство. Вероятность его высвобождения регулируется mGlu- и ГАМК<sub>Б</sub>-рецепторами, которые способствуют её повышению и снижению соответственно.

$$Glu_{rel} = U \cdot T_{max} \cdot RR, \quad (3.19)$$

$$U = U_0 + (1 - U_0)r_{mGluR} - U_0r_{GABAB}, \quad (3.20)$$

где  $Glu_{rel}$  – концентрация высвобождаемого из везикул пресинаптического нейрона глутамата за секунду;  $U$  и  $U_0$  – вероятности высвобождения глутамата в зависимости от времени и в состоянии покоя, соответственно;  $RR$  – скорость высвобождения глутамата;  $T_{max}$  – концентрация глутамата в везикуле;  $r_{mGluR}$  и  $r_{GABAB}$  – доли активированных mGlu- и ГАМК<sub>Б</sub>-рецепторов, соответственно.

При формировании ионных токов постсинаптического нейрона для моделирования процесса синаптической передачи дополнительно учитываются АМПА- и НМДА-рецепторы:

$$I_{Na,post} = I_{Na_{vg},post} + 3I_{NKA,post} + I_{AMPA,post} + I_{NMDA,post} + I_{NaL,post}, \quad (3.21)$$

$$I_{K,post} = I_{K_{vg},post} - 2I_{NKA,post} - I_{NMDA,post} + I_{KL,post}, \quad (3.22)$$

$$I_{Ca,post} = I_{Ca_{vg},post} + I_{PMCA,post} + I_{NMDA,post} + I_{CaL,post}, \quad (3.23)$$

где  $I_{AMPA}$  и  $I_{NMDA}$  – токи через АМПА- и НМДА-рецепторы.

Интернейрон оказывает тормозное воздействие на синаптическую передачу путем высвобождения ГАМК во внеклеточное пространство. Данный процесс рассчитывался с использованием классической модели Цодыкса – Марккрама синаптической пластичности, учитывающей ограниченность синаптического ресурса и конечную скорость его восстановления [79]:

$$GABA_{rel} = n_v g_v E, \quad (3.24)$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{I}{\tau_{rec}} - R \cdot \delta(t - t_{sp}), \quad (3.25)$$

$$\frac{dE}{dt} = -\frac{E}{\tau_{inact}} + R \cdot \delta(t - t_{sp}), \quad (3.26)$$

$$I = 1 - R - E, \quad (3.27)$$

где  $GABA_{rel}$  – концентрация высвобождаемой из интернейрона ГАМК за секунду;  $R$ ,  $E$  и  $I$  – доли синаптических везикул в восстановленном, активном и неактивном состояниях соответственно;  $\tau_{rec}$  и  $\tau_{inact}$  – постоянные времени восстановления и инактивации везикул, соответственно;  $n_v$  – количество готовых к высвобождению везикул;  $g_v$  – концентрация ГАМК в везикуле;  $\delta$  – дельта-функция Дирака;  $t_{sp}$  – времена спайков интернейрона.

Астроциты играют важную роль в поддержании гомеостаза ионов и нейромедиаторов в синаптической щели [116]. Каждый астроцит образует несколько основных отростков, которые далее разделяются на более все более мелкие отростки, в итоге заканчивающиеся плоскими выростами, известными как «листочки», которые не содержат органелл, но их мембраны насыщены многочисленными транспортерами [117, 118]. Астроцитарные листочки формируют связи с синапсами (трехчастный синапс) и обеспечивают захват ионов и нейромедиаторов, находящихся в синаптическом пространстве.

В данной работе под перисинаптической зоной (или перисинаптической колыбелью, perisynaptic cradle, PsC) понимается та часть астроцита, которая окружает синапсы и участвует в регуляции концентраций ионов и нейромедиаторов. В эту зону в том числе входят астроцитарные листочки.

Токи ионов и нейромедиаторов в перисинаптической зоне рассчитываются с помощью следующих уравнений.

$$I_{Na,ast} = -3I_{EAAT,ast} + 3I_{NCX,ast} + 3I_{NKA,ast} + 2I_{GAT,ast} + I_{NaL,ast}, \quad (3.28)$$

$$I_{K,ast} = I_{EAAT,ast} - 2I_{NKA,ast} + I_{Kir,ast} + I_{KL,ast}, \quad (3.29)$$

$$I_{Ca,ast} = -I_{NCX,ast} + I_{CaL,ast}, \quad (3.30)$$

$$I_{GABA,ast} = I_{GAT,ast} + I_{GABAL,ast}, \quad (3.31)$$

$$I_{Glu,ast} = I_{EAAT,ast} + I_{GluL,ast}. \quad (3.32)$$

Здесь  $I_{EAAT}$  – ток через транспортер возбуждающих аминокислот ЕААТ-2;  $I_{NCX}$  – ток через натрий-кальциевый обменник;  $I_{Kir}$  – ток через калиевые каналы внутреннего выпрямления Kir4.1;  $I_{GAT}$  – ток через ГАМК-транспортер GAT-3.

Также учитывается диффузия ионов в астроцитарном листочке:

$$I_{pfX} = K_{pf} \frac{-E_{Xast}}{l_f} \exp\left(-\varphi + \frac{Q}{k_B T} \sqrt{\frac{Q(-E_{Xast})}{l_f \pi \epsilon}}\right), X \in \{Na, K, Ca\}, \quad (3.33)$$

где  $I_{pfX}$  – диффузионный ток ионов в астроцитарном листочке;  $E_{Xast}$  – равновесные потенциалы ионов относительно внутриклеточного пространства астроцита;  $K_{pf}$  – постоянная канала Пула – Френкеля;  $l_f$  – длина астроцитарного листочка;  $\varphi$  – энергия активации потенциальной

ямы;  $\varepsilon$  – диэлектрическая проницаемость;  $Q$  – элементарный заряд;  $k_B$  – постоянная Больцмана;  $T$  – абсолютная температура.

Динамика внеклеточного пространства (extracellular space, ECS) формируется с учётом токов ионов и нейромедиаторов всех остальных компартментов, а также диффузии ионов во внеклеточном пространстве:

$$I_{X_{ecs}} = I_{X_{dif_{ecs}}} - I_{X_{psc}} - I_{X_{post}} - I_{X_{pre}}, X \in \{Na, K, Ca\}, \quad (3.34)$$

$$I_{X_{ecs}} = -I_{X_{psc}} + X_{rel}, X \in \{GABA, Glu\}, \quad (3.35)$$

где  $I_{X_{dif_{ecs}}}$  – диффузия ионов во внеклеточном пространстве;  $X_{rel}$  – концентрация высвобождаемых пресинаптическим нейроном и интернейроном нейромедиаторов.

Диффузия ионов во внеклеточном пространстве рассчитывается относительно так называемого глобального внеклеточного пространства (global extracellular space, GECS), под которым понимается обширная внеклеточная область, окружающая нейроны и глиальные клетки, следующим образом:

$$I_{X_{dif_{ecs}}} = g_{ecs} \lambda E_{X_{ecs}} SA_{ecs_{dif}}, \quad (3.36)$$

где  $g_{ecs}$  – максимальная проводимость диффузии;  $\lambda$  – коэффициент масштабирования;  $E_{X_{ecs}}$  – равновесные потенциалы ионов относительно GESC;  $SA_{ecs_{dif}}$  – площадь поверхности диффузии внеклеточного пространства. Предполагается, что GECS обладает гораздо большим объемом, чем ECS. Поэтому концентрации всех ионов в GESC считаются постоянными.

### 3.1.3.3 Связи клеточной подмодели

На вход клеточной подмодели передаются три переменные: относительная плотность АМПА-рецепторов ( $k_{AMPA}$ ), потенциал локального поля соответствующего региона ( $LFP_i$ ) и маркер состояния соответствующего региона ( $state_{region_i}$ ).

Переменная  $k_{AMPA} \in [0, 1]$  поступает из рецепторной подмодели и характеризует относительную плотность АМПА-рецепторов в активной зоне синапса. Эта величина используется на клеточном уровне при расчете тока через АМПА-рецепторы, а также для модуляции возбуждающего влияния клеточной подмодели на региональный уровень, поскольку изменение числа функционально доступных АМПА-рецепторов отражает изменение эффективности синаптической передачи.

Переменная  $LFP_i$  поступает из  $i$ -го региона региональной подмодели и используется на клеточном уровне в качестве эфаптического тока  $I_{EC}$  для учёта эффектов эфаптической связи. В

рамках данной реализации потенциал локального поля рассматривается как внешний электрический сигнал, отражающий суммарную активность соответствующего региона и влияющий на динамику мембранных потенциалов клеточной подмодели. Аналогичный принцип учёта эфаптического воздействия использован в работе [103], где модель Ходжкина – Хаксли была расширена путем введения в уравнение баланса мембранных токов дополнительного возмущающего тока, обусловленного внеклеточным электрическим потенциалом.

Переменная  $state_{region_i} \in \{0; 1\}$  является маркером эпилептиформной активности в соответствующем регионе. В многоуровневой модели клеточные подмодели делятся на эпилептогенные (являющиеся очагом возникновения эпилептических припадков) и здоровые (не способные самостоятельно проявлять эпилептиформную активность). Номера эпилептогенных клеточных подмоделей задаются пользователем перед генерацией многоуровневой модели. Для эпилептогенных клеточных подмоделей источник инициации патологической активности задается на клеточном уровне: при достижении заданного момента времени  $time_{start}$  к эпилептогенной клеточной подмодели прикладывается внешний ток с амплитудой 10 мкА/см<sup>2</sup>, частотой 10 Гц и шириной импульса 3 мс, вызывающий генерацию потенциалов действия. Для здоровых клеточных подмоделей переход в иктальный режим определяется региональным уровнем, то есть внешний стимул начинает прикладываться к здоровым клеточным подмоделям только при распространении эпилептиформной активности на соответствующий регион. Стимуляция как эпилептогенных, так и здоровых клеточных подмоделей прекращается при завершении припадка в соответствующем регионе мозга. Для эпилептогенной клеточной подмодели повторная стимуляция возобновляется по истечении рефрактерного периода длительностью 100 с. Здоровая клеточная подмодель после завершения припадка остается в состоянии покоя до повторного возникновения эпилептиформной активности в соответствующем регионе.

Выходными переменными клеточной подмодели являются нормированная частота генерации потенциалов действия ( $FR_{norm}$ ), синаптическая сила региона ( $W$ ) и маркер состояния клетки ( $state_{cell}$ ).

Переменная  $state_{cell} \in \{0; 1\}$  передается в связанную рецепторную подмодель и указывает, находится ли соответствующая клеточная подмодель в режиме эпилептиформной активности.

Для формирования возбуждающего сигнала, передаваемого в региональную подмодель, в клеточной подмодели, аналогично модели «Эпилептор-2» [5] (см. раздел 1.6.2.2), рассчитывается вспомогательная переменная  $V_{por}$ , характеризующая сглаженный уровень постсинаптической деполяризации. В отличие от мембранного потенциала отдельного постсинаптического нейрона,

отражающего быстрые процессы генерации потенциалов действия, переменная  $V_{pop}$  описывает усредненную активность клеточной подмодели на более медленном временном масштабе. На основе  $V_{pop}$  рассчитывалась аппроксимированная частота генерации потенциалов действия клеточной популяции  $FR$ . Расчет проводился следующим образом:

$$\frac{dV_{pop}}{dt} = -\frac{V_{pop}}{\tau_{pop}} + \frac{u}{C_{post}}, \quad (3.37)$$

$$u = -(I_{Na,post} + I_{K,post} + I_{Ca,post} + I_{L,post} + I_{GABAA,post}), \quad (3.38)$$

$$FR = \begin{cases} FR_{max} \left( \frac{2}{1 + \exp\left(-\frac{2(V_{pop} - V_{th})}{k_{FR}}\right)} - 1 \right), & V_{pop} > V_{th}, \\ 0, & V_{pop} \leq V_{th} \end{cases} \quad (3.39)$$

где  $\tau_{pop}$  – постоянная времени сглаживания;  $u$  – суммарный ионный ток постсинаптического нейрона;  $FR_{max}$  – максимальная частота генерации импульсов;  $V_{th}$  – пороговый потенциал;  $k_{FR}$  – коэффициент усиления.

Итоговый возбуждающий сигнал, передаваемый из клеточной подмодели в соответствующий регион, задается нормированной частотой генерации потенциалов действия:

$$FR_{norm} = \frac{FR}{FR_{max}} \cdot A_{exc} \cdot W, \quad (3.40)$$

где  $A_{exc}$  – амплитуда возбуждающего сигнала, подбираемая как минимальное значение, достаточное для инициации припадка на региональном уровне при возникновении клеточного иктакального разряда.

Синаптическая сила соответствующего региона рассчитывалась пропорционально относительной плотности АМПА-рецепторов следующим образом:

$$W = k_{AMPA} p_{AMPA}. \quad (3.41)$$

Нелинейная зависимость использовалась как феноменологическое преобразование при передаче изменений с клеточного на региональный уровень. Значение показателя  $p_{AMPA}$  подбиралось таким образом, чтобы снижение плотности АМПА-рецепторов первоначально приводило к ослаблению межрегиональных связей и прекращению распространения эпилептиформной активности между областями мозга, а при дальнейшем снижении – к подавлению синаптической передачи между пре- и постсинаптическим нейронами на клеточном уровне.

### 3.1.4 Подмодель динамики рецепторов

#### 3.1.4.1 Структура подмодели динамики рецепторов

Эпилептические припадки возникают в результате формирования группами связанных нейронов аномальной синхронной синаптической активности. Появление патологической синхронизации связано со многими факторами, такими как нарушения в тормозящей системе мозга, исчезновение следовой гиперполяризации, усиление возбуждающей синаптической передачи и так далее.

При этом, как и во всей ЦНС, передача синаптического возбуждения между областями мозга обеспечивается преимущественно АМПА-рецепторами. АМПА-рецепторы являются одной из самых распространенных мишеней для противоэпилептических препаратов, поскольку антагонисты АМПА-рецепторов способны существенно снизить либо полностью устранить проявление эпилептиформной активности у большого числа пациентов.

НМДА-рецепторы также могут способствовать развитию припадков, но ингибирования НМДА-рецепторов недостаточно для устранения эпилептиформной активности. Более того, ингибирование НМДА-рецепторов препятствует инициации механизма долговременной потенциации и, следовательно, приводит к нарушениям в формировании памяти. В то же время несмотря на то, что антагонисты АМПА-рецепторов снижают эффективность синаптической передачи, ингибирование АМПА-рецепторов не затрудняет долговременную потенциацию [119, 120, 121].

Все эти факторы поддерживают концепцию о том, что АМПА-рецепторы играют одну из ключевых ролей в повышении уровня синхронизации и, следовательно, в развитии приступов при эпилепсии [122].

В многоуровневой модели в качестве основы для подмодели динамики клеточных рецепторов использовалась модель динамики перемещений АМПА-рецепторов в дендритном шипике, описывающая процессы долговременной потенциации (ДВП) и долговременной депрессии (ДВД) [77]. Ее подробное описание изложено в разделе 1.6.3.

Рецепторная подмодель структурно состоит из четырех компартментов: постсинаптического уплотнения (ПСУ), экstrasинаптической мембраны (ЭСМ), внутриклеточного хранилища рецепторов и поверхности дендрита (Рисунок 3.1.5).

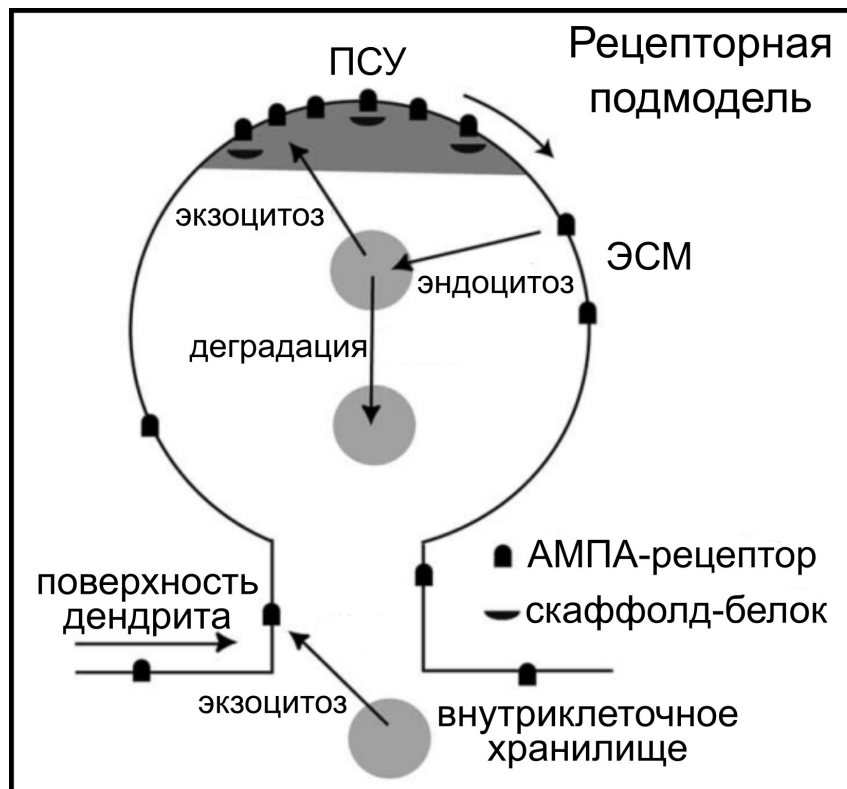


Рисунок 3.1.5 – Структура подмодели динамики рецепторов

Мобильность рецепторов обеспечивается путем обмена поверхностных рецепторов с внутриклеточным хранилищем за счет экзо- и эндоцитоза и диффузией рецепторов между ПСУ и ЭСМ. При этом считается, что характерное время диффузии рецепторов внутри каждого компартмента значительно меньше, чем характерное время экзо- и эндоцитоза, поэтому концентрации рецепторов предполагаются пространственно однородными.

Рецепторы, находящиеся внутри ПСУ, способны связываться со скаффолд-белками, такими как PSD-95. Эти скаффолды играют важную роль в закреплении рецепторов в ПСУ.

В состав большинства АМПА-рецепторов мозга входит субъединица GluR2 в сочетании либо с GluR1, либо с GluR3. Рецепторы, состоящие из GluR1 и GluR2 обозначаются в подмодели как рецепторы первого типа, а состоящие из GluR2 и GluR3 – как второго типа.

Предполагается, что свободные и связанные с PSD-95 рецепторы второго типа могут находиться в двух различных состояниях фосфорилирования, соответствующих связыванию соответствующих связыванию с белком GRIP либо с белком PICK1. Связанные с белком PICK1 рецепторы обладают повышенной подвижностью, что выражается в модели с помощью нулевой скорости связывания и повышенной скорости отделения от скаффолдов, а также повышенной скоростью диффундирования в ЭСМ.

На Рисунке 3.1.6 изображена схема рецепторной подмодели в стандарте графического представления SBGN (см. раздел 2.2.1.1). Используется разбиение на четыре компартмента: ПСУ

(PSD), ЭСМ (ESM), внутриклеточное хранилище (intracellular store) и поверхность дендрита (dendritic cable). Рецепторы из ПСУ, связанные с PSD-95, обозначены как  $Q_i, i = 1, 2a, 2b$ , а свободные – как  $P_i, i = 1, 2a, 2b$ .  $L$  – концентрация доступных для связывания скаффолдов. При этом свободные и связанные рецепторы второго типа в ПСУ могут находиться в состояниях  $a$  и  $b$ , соответствующих связыванию с GRIP и PICK1, что обозначено индексами  $2a$  и  $2b$ . Рецепторы, находящиеся в ЭСМ, обозначены через  $R_i, i = 1, 2a, 2b$ ; во внутриклеточном пространстве –  $S_i, i = 1, 2$ ; на поверхности дендрита –  $D_i, i = 1, 2$ .

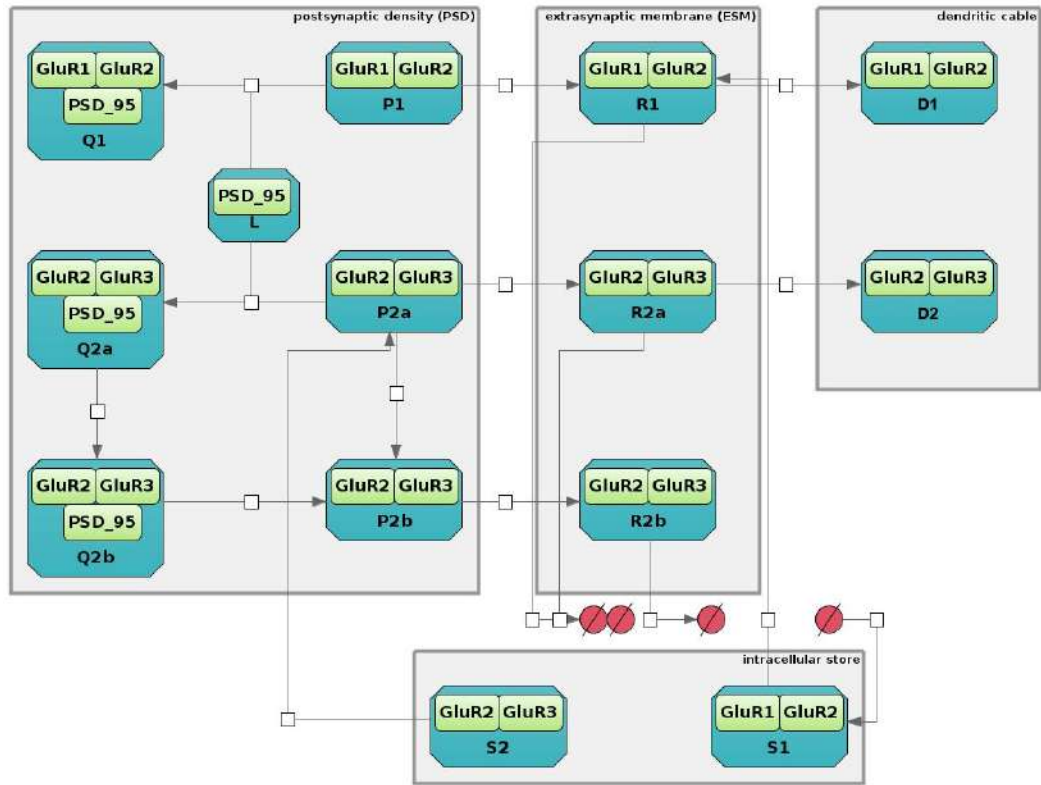


Рисунок 3.1.6 – Структура подмодели динамики рецепторов в стандарте графического представления SBGN

### 3.1.4.2 Уравнения подмодели динамики рецепторов

Уравнения рецепторной подмодели имеют следующий вид.

Уравнения динамики свободных и связанных рецепторов в ПСУ:

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} &= -\alpha_1 \cdot L \cdot P_1 + \beta_1 \cdot Q_1 - \frac{h_1}{A_{PSD}} \cdot (P_1 - R_1), \\ \frac{dP_{2a}}{dt} &= -\alpha_{2a} \cdot L \cdot P_{2a} + \beta_{2a} \cdot Q_{2a} - \frac{h_{2a}}{A_{PSD}} \cdot (P_{2a} - R_2) + \end{aligned} \quad (3.42)$$

$$+ \frac{\sigma_2}{A_{PSD}} + \nu \cdot P_{2b} - \mu \cdot P_{2a}, \quad (3.43)$$

$$\frac{dP_{2b}}{dt} = \beta_{2b} \cdot Q_{2b} - \frac{h_{2b}}{A_{PSD}} \cdot P_{2b} - \nu \cdot P_{2b} + \mu \cdot P_{2a}, \quad (3.44)$$

$$\frac{dQ_1}{dt} = \alpha_1 \cdot L \cdot P_1 - \beta_1 \cdot Q_1, \quad (3.45)$$

$$\frac{dQ_{2a}}{dt} = \alpha_{2a} \cdot L \cdot P_{2a} - \beta_{2a} \cdot Q_{2a} + \nu \cdot Q_{2b} - \mu \cdot Q_{2a}, \quad (3.46)$$

$$\frac{dQ_{2b}}{dt} = -\beta_{2b} \cdot Q_{2b} - \nu \cdot Q_{2b} + \mu \cdot Q_{2a}, \quad (3.47)$$

где  $\alpha_i, \beta_i$  – константы скоростей связывания и высвобождения рецепторов и скаффолд-белков,  $i = 1, 2a, 2b$ ;  $h_i$  – константы скоростей перехода рецепторов между ПСУ и ЭСМ,  $i = 1, 2a, 2b$ ;  $A_{PSD}$  – площадь поверхности ПСУ;  $\nu$  и  $\mu$  – константы скоростей перехода рецепторов между состояниями  $a$  и  $b$ ;  $\sigma_i$  – скорости экзоцитоза,  $i = 1, 2$ .

Уравнения динамики рецепторов в ЭСМ:

$$\frac{dR_1}{dt} = \frac{h_1}{A_{ESM}} \cdot (P_1 - R_1) - \frac{\Omega_1}{A_{ESM}} \cdot (R_1 - D_1) - k_1 \cdot R_1 + \frac{\sigma_1}{A_{ESM}}, \quad (3.48)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = \frac{h_{2a}}{A_{ESM}} \cdot (P_2 - R_2) - \frac{\Omega_2}{A_{ESM}} \cdot (R_2 - D_2) - k_2 \cdot R_2, \quad (3.49)$$

где  $\Omega_i$  – константы скоростей перехода рецепторов между ЭСМ и поверхностью дендрита,  $i = 1, 2$ ;  $k_i$  – константы скоростей эндоцитоза,  $i = 1, 2$ ;  $A_{ESM}$  – площадь поверхности ЭСМ.

Уравнения динамики рецепторов во внутриклеточном хранилище:

$$\frac{dS_1}{dt} = -\sigma_1 + \delta_1, \quad (3.50)$$

где  $\delta_1$  – константа скорости синтеза рецепторов первого типа. Предполагается, что концентрация внутриклеточных рецепторов второго типа достаточно велика, а скорость их встраивания в поверхность мембраны мала. Поэтому  $S_2$  полагается постоянной.

Уравнения скоростей экзоцитоза:

$$\sigma_1 = \kappa_1 \cdot S_1, \quad (3.51)$$

$$\sigma_2 = \kappa_2 \cdot S_2. \quad (3.52)$$

где  $\kappa_i$  – константы скоростей встраивания рецепторов в поверхность мембраны шипика,  $i = 1, 2$ .

Уравнения динамики скаффолд-белков:

$$\frac{dL_{total}}{dt} = c \cdot (\kappa_1 \cdot S_1 - \delta_1) - \gamma \cdot L, \quad (3.53)$$

$$L = L_{total} - Q_1 - Q_{2a} - Q_{2b}, \quad (3.54)$$

где  $c$  – коэффициент пропорциональности;  $\gamma$  – константа скорости выведения скаффолд-белков;  $L_{total}$  – общая концентрация скаффолд-белков.

Общее число рецепторов в ПСУ ( $Total_{PSD}$ ) вычислялось по формуле:

$$Total_{PSD} = (P_1 + P_{2a} + P_{2b} + Q_1 + Q_{2a} + Q_{2b}) \cdot A_{PSD}. \quad (3.55)$$

В оригинальной модели [77] (см. раздел 1.6.3) были предусмотрены режимы ДВП и ДВД. В настоящей многоуровневой модели используется только режим ДВД, включаемый в интериктальные периоды после завершения эпилептиформной активности соответствующей клеточной подмодели. В остальное время рецепторная подмодель функционирует в базовом режиме, поддерживающем распространение возбуждения. Переключение режима функционирования рецепторной подмодели осуществляется по маркеру состояния клеточной подмодели ( $state_{cell}$ ).

Во время ДВД рецепторы второго типа могут находиться в состоянии  $b$  ( $\mu = 0.01 \text{ c}^{-1}$ ), а концентрация сайтов связывания уменьшается по мере отсоединения рецепторов от скаффолд-белков ( $c = 0$ ,  $\gamma = 0.001 \text{ c}^{-1}$ ). Из-за истощения количества скаффолд-белков рецепторам становится сложнее закрепиться на поверхности мембраны, в результате чего количество рецепторов в ПСУ будет снижаться.

Значения параметров подмодели, определяющей динамику АМПА-рецепторов в различных режимах, приведены в Таблице Г.1 Приложения Г. Начальные значения переменных задавались в соответствии с Таблицей Г.2 Приложения Г.

### 3.1.4.3 Связи подмодели динамики рецепторов

На вход рецепторной подмодели поступает маркер состояния соответствующей клеточной подмодели  $state_{cell_i}$ . Эта переменная показывает, находится ли клеточная подмодель в режиме эпилептиформной активности, и используется для включения режима ДВД в интериктальные периоды, то есть после завершения иктальной активности соответствующей клеточной подмодели. Режим ДВД в модели рассматривается как медленная форма постсинаптической адаптации, возникающая после периода избыточной нейрональной активности. В биофизическом смысле этот процесс соответствует снижению эффективности синаптической передачи за счет уменьшения числа АМПА-рецепторов в ПСУ.

Выходной переменной рецепторной подмодели является относительная плотность АМПА-рецепторов  $k_{AMPA}$ . Она рассчитывается как отношение текущего количества АМПА-рецепторов в постсинаптическом уплотнении ( $Total_{PSD}$ ) к его начальному значению ( $Total_{PSD}^0$ ):

$$k_{AMPA} = \frac{Total_{PSD}}{Total_{PSD}^0}. \quad (3.56)$$

Переменная  $k_{AMPA}$  передается в соответствующую клеточную подмодель и используется при расчете возбуждающего сигнала ( $FR_{norm}$ ), поступающего на региональный уровень. Кроме того, эта же переменная передается в региональную подмодель, где используется как синаптическая сила соответствующего региона ( $W_i$ ).

### 3.1.5 Механизм работы многоуровневой модели

Построение многоуровневой модели проводилось на платформе BioUML с использованием модульного подхода, позволяющего разбивать систему любой сложности на элементарные составляющие – модули (см. раздел 2.2.1.2). Структура модели включает одну региональную подмодель, описывающую взаимодействия между областями мозга, а также набор клеточных и рецепторных подмоделей, соответствующих отдельным регионам.

Без ограничения общности модульная структура многоуровневой модели представлена на Рисунке 3.1.7 для системы, состоящей всего из двух регионов. Причем первый регион сделан эпилептогенным (то есть связанная с ним клеточная подмодель является очагом припадков), а второй – здоровым (связанная с ним здоровая клетка не способна самостоятельно проявлять эпилептиформную активность).

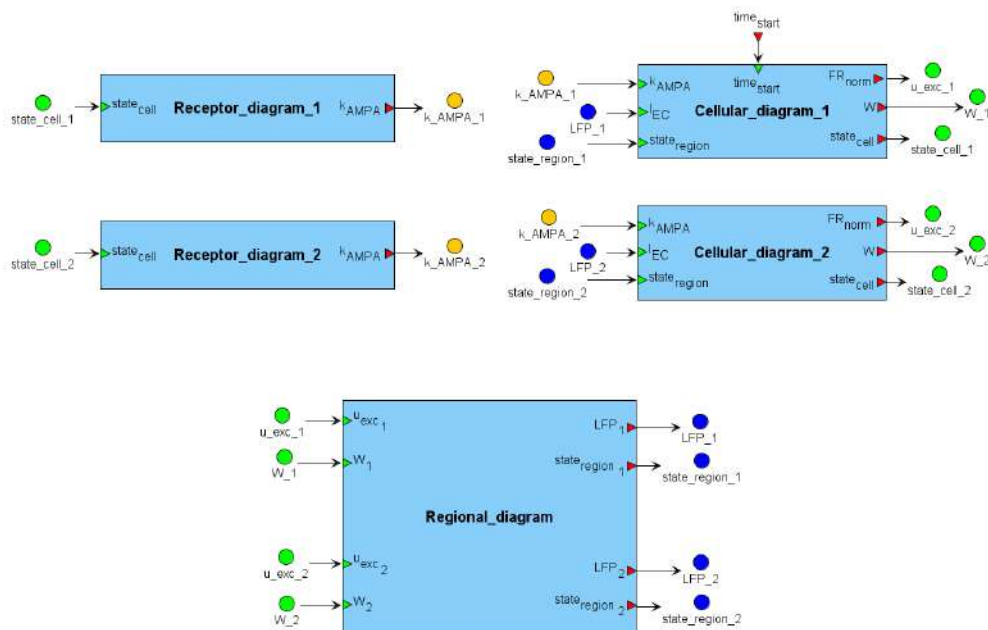


Рисунок 3.1.7 – Модульная структура многоуровневой модели для системы из двух регионов.

Модель включает в себя одну региональную подмодель (**Regional\_diagram**), каждый регион которой связан с соответствующей клеточной подмоделью (**Cellular\_diagram\_i**) и подмоделью динамики рецепторов (**Receptor\_diagram\_i**)

Развитие припадков в многоуровневой модели происходит по следующему механизму.

1. В эпилептогенные клеточные подмодели передается временной триггер ( $time_{start}$ ), по достижении которого они переходят в возбужденное состояние (прикладывается внешний стимул  $I_{app}$ , формула 3.13) и начинает генерировать потенциалы действия ( $FR > 0$ , формула 3.39). На клеточном уровне формируются иктальные разряды эпилептогенных клеток.
2. Генерируемые эпилептогенными клеточными подмоделями потенциалы действия нормируются ( $FR_{norm}$ , формула 3.40) и передаются в региональную подмодель в качестве возбуждающих сигналов для соответствующих регионов ( $u_{exc}$ ). На региональном уровне возникает эпилептиформная активность эпилептогенных регионов, источником которой является клеточный уровень.
3. Благодаря взаимосвязанной структуре мозговой сети припадок распространяется и на здоровые регионы, из-за чего в них развиваются припадки, источником которых является региональный уровень. При этом в клеточные подмодели передается потенциал локального поля ( $LFP$ ), используемый для учёта эфаптических взаимодействий, и переменная-маркер  $state_{region}$ , позволяющая определить наличие активного приступа в регионе.
4. Начало регионального припадка в здоровом регионе сопровождается возбуждением соответствующей здоровой клеточной подмодели, в результате чего иктальная активность возникает и в ней, а генерируемые потенциалы действия также передаются на региональный уровень.
5. Клеточные подмодели передают в соответствующие им рецепторные подмодели переменную-маркер  $state_{cell}$ , позволяющую отслеживать периоды иктальной активности. В интериктальные периоды в рецепторных подмоделях инициируется режим ДВД, приводящий к снижению числа АМПА-рецепторов в активной зоне синапса. На основе текущего общего числа рецепторов рассчитывается относительная плотность АМПА-рецепторов ( $k_{AMPA}$ , формула 3.56). Эта переменная передается в клеточные подмодели, где используется при расчете синаптической силы соответствующего региона ( $W_i$ , формула 3.41).

### **3.2 Разработка модуля «Brain» для платформы BioUML для работы с математическими моделями мозга**

Для построения и численного расчета математических моделей мозга в BioUML был разработан специализированный модуль «Brain», зарегистрированный как программа для ЭВМ [19]. Модуль предназначен для работы как с самостоятельными моделями отдельных уровней организации мозга, так и с многоуровневыми моделями, объединяющими несколько уровней в рамках единой вычислительной системы.

В рамках модуля «Brain» был реализован специальный тип диаграмм – «Brain model». Такие диаграммы поддерживают стандартные математические сущности BioUML, включая переменные, параметры, уравнения, дискретные события и связи между элементами модели. Дополнительно в них были введены специализированные объекты, необходимые для инициализации моделей мозга: матрицы связности, матрицы задержек и узлы, задающие параметры подмоделей.

На основе диаграмм типа «Brain model» могут автоматически формироваться как самостоятельные модели отдельных уровней организации мозга, так и многоуровневые модели. В частности, модуль позволяет независимо генерировать модели регионального и клеточного уровней. Набор исходных данных, необходимый для генерации, определяется типом создаваемой модели: матрицы связности и временных задержек используются при построении моделей, содержащих систему взаимодействующих регионов, тогда как для генерации самостоятельной клеточной модели их задание не требуется.

Матрица связности определяет силу передачи сигнала между регионами мозга, а матрица задержек – временные задержки распространения сигнала между ними (см. раздел 2.2.1). Использование этих объектов позволяет задавать пространственную структуру модели мозга непосредственно в диаграмме BioUML, без ручного описания всех межрегиональных связей в виде отдельных уравнений. Это особенно важно при работе с моделями, содержащими десятки регионов, поскольку ручное построение такой системы является трудоемким и повышает вероятность технических ошибок.

Разработанный модуль позволяет по диаграмме типа «Brain model» автоматически сгенерировать модульную диаграмму модели мозга. В случае многоуровневой модели эпилепсии такая диаграмма включает одну региональную подмодель, набор клеточных подмоделей и соответствующий набор рецепторных подмоделей. Региональная подмодель описывает взаимодействия между областями мозга, клеточные подмодели – биофизические процессы в

нервных клетках соответствующих регионов, а рецепторные подмодели – динамику перемещений АМПА-рецепторов в дендритных шипиках (см. раздел 3.1.1).

При генерации модульной диаграммы автоматически создаются необходимые подмодели и генерируются связи между ними. Клеточные подмодели передают в региональную подмодель возбуждающие сигналы, рассчитанные на основе частоты генерации потенциалов действия. Региональная подмодель, в свою очередь, передает в клеточные подмодели потенциалы локального поля для учёта эфapticческих взаимодействий. Рецепторные подмодели возвращают относительную плотность АМПА-рецепторов, используемую при расчете эффективности синаптической передачи (см. раздел 3.1.5).

Таким образом, модуль «Brain» может использоваться для автоматизированного построения как самостоятельных моделей отдельных уровней организации мозга, так и многоуровневых моделей. В последнем случае пользователь задает матрицы связности и временных задержек, а также параметры подмоделей, после чего модуль автоматически формирует связанную систему подмоделей, пригодную для численного расчета средствами BioUML.

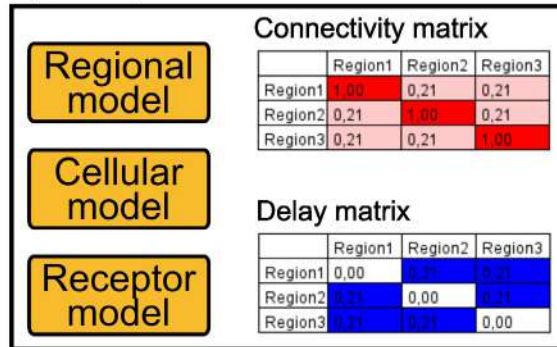
После генерации модульной диаграммы модель может быть рассчитана с использованием численных решателей, доступных в BioUML. В модуле «Brain» дополнительно реализована поддержка решателей стохастических дифференциальных уравнений, поскольку уравнения моделей мозга часто содержат шумовые члены, имитирующие флуктуации нейрональной активности (см. раздел 2.2.2). Результаты симуляции могут быть представлены в виде графиков, а также сохранены в файл для дальнейшей обработки и анализа. Это позволяет использовать модуль «Brain» как инструмент полного цикла: от задания структуры модели мозга до получения и анализа модельных сигналов.

Примеры диаграммы типа «Brain model» и сгенерированной на ее основе модульной диаграммы многоуровневой модели изображены на Рисунке 3.2.1. Для компактности на рисунке изображен пример модели, включающей три региона.

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 делает возможным повторное использование одной и той же схемы для различных наборов матриц связности, задержек и параметров модели. Реализованный в модуле подход к построению

многоуровневой модели мозга пациента с эпилепсией также был оформлен в виде патента на изобретение [20].

### А) Диаграмма типа «Brain model»



### Б) Модульная диаграмма

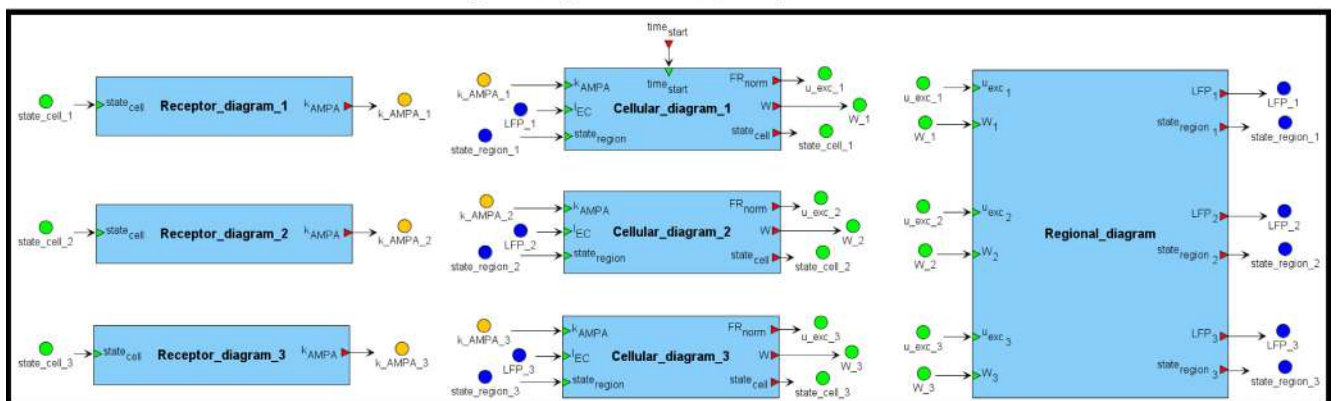


Рисунок 3.2.1 – Диаграмма типа «Brain model» и сгенерированная на ее основе модульная диаграмма многоуровневой модели. Для компактности изображена система из трех регионов.

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

## 3.3 Результаты численных расчетов многоуровневой модели

### 3.3.1 Детали численных симуляций

Численные расчеты проводились для системы из 84 регионов с использованием пациент-специфичных матриц связности и задержек (см. раздел 2.1.1). Следуя авторам данных матриц [106], которые провели экспертный анализ записей электрофизиологических сигналов рассматриваемого пациента, в качестве очага эпилептических припадков (эпилептогенного региона) задавался 64 регион, соответствующий парагиппокампальной извилине правого

полушария мозга. Остальные регионы считались здоровыми и не способными самостоятельно проявлять эпилептиформную активность. Связанные с ними клеточные и рецепторные подмодели далее также обозначаются как эпилептогенные или здоровые. Графические результаты для здоровых подмоделей представлены на примере региона 61, соответствующего язычной извилине правого полушария.

Региональная и клеточные подмодели рассчитывались методом Эйлера – Маруямы (см. раздел 2.2.2.1) с шагами 0.005 модельной единицы времени и  $10^{-6}$  с соответственно. Подмодели динамики рецепторов, не содержащие стохастических членов, рассчитывались решателем JVODE [110] с адаптивным шагом. Продолжительность расчета составляла 25000 модельных единиц для региональной подмодели, что при соответствии одной модельной единицы 0.02 с составляет 500 с реального времени; клеточные и рецепторные подмодели также рассчитывались в течение 500 с. Синхронизация временных шкал и обмен данными между подмоделями осуществлялись средствами агентного моделирования BioUML (см. раздел 2.2.1.3).

На рисунках, соответствующих клеточным подмоделям, вложенные графики показывают одну секунду активности, чтобы более детально отобразить динамику колебаний токов, концентраций и мембранных потенциалов. Все трансмембранные токи клеточных подмоделей отображаются в фемтоамперах (фА): положительные токи обозначают выход ионов из клеточного компартмента (отрицательный ионный поток), а отрицательные токи обозначают вход ионов в клеточный компартмент (положительный ионный поток).

Файлы разработанной многоуровневой модели, скрипты для запуска численных расчетов, результаты вычислительных экспериментов и Jupyter-ноутбуки, использованные для обработки результатов и построения представленных в работе графиков, размещены в репозитории GitLab по ссылке: <https://gitlab.sirius-web.org/brain/extended-multilevel-model-of-epilepsy>.

### 3.3.2 Результаты моделирования стандартного сценария

В качестве стандартного сценария рассматривался численный расчет многоуровневой модели при базовых значениях всех параметров, без целенаправленной модуляции активности отдельных компонентов. Данный сценарий использовался для анализа согласованной динамики регионального, клеточного и рецепторного уровней модели при возникновении, распространении и последующем затухании эпилептиформной активности. Результаты расчета далее последовательно рассмотрены для региональной, клеточной и рецепторной подмоделей.

### 3.3.2.1 Результаты расчета региональной подмодели

На Рисунке 3.3.1 приведена динамика потенциалов локального поля для всех рассматриваемых регионов мозга. Первый иктальный период развился в эпилептогенном регионе в момент времени около 50 секунд, а последний – около 330 секунд. Средняя длительность приступов составила примерно 30 секунд. Интервалы между приступами составили около 105 секунд. Эпилептиформная активность продолжалась порядка 300 секунд, во время которых зафиксировано три периода припадков. Из них два периода соответствуют случаю симптоматических припадков, когда припадку удалось распространиться на здоровые регионы, а оставшийся – бессимптомных, когда припадок локализовался в эпилептогенном регионе.

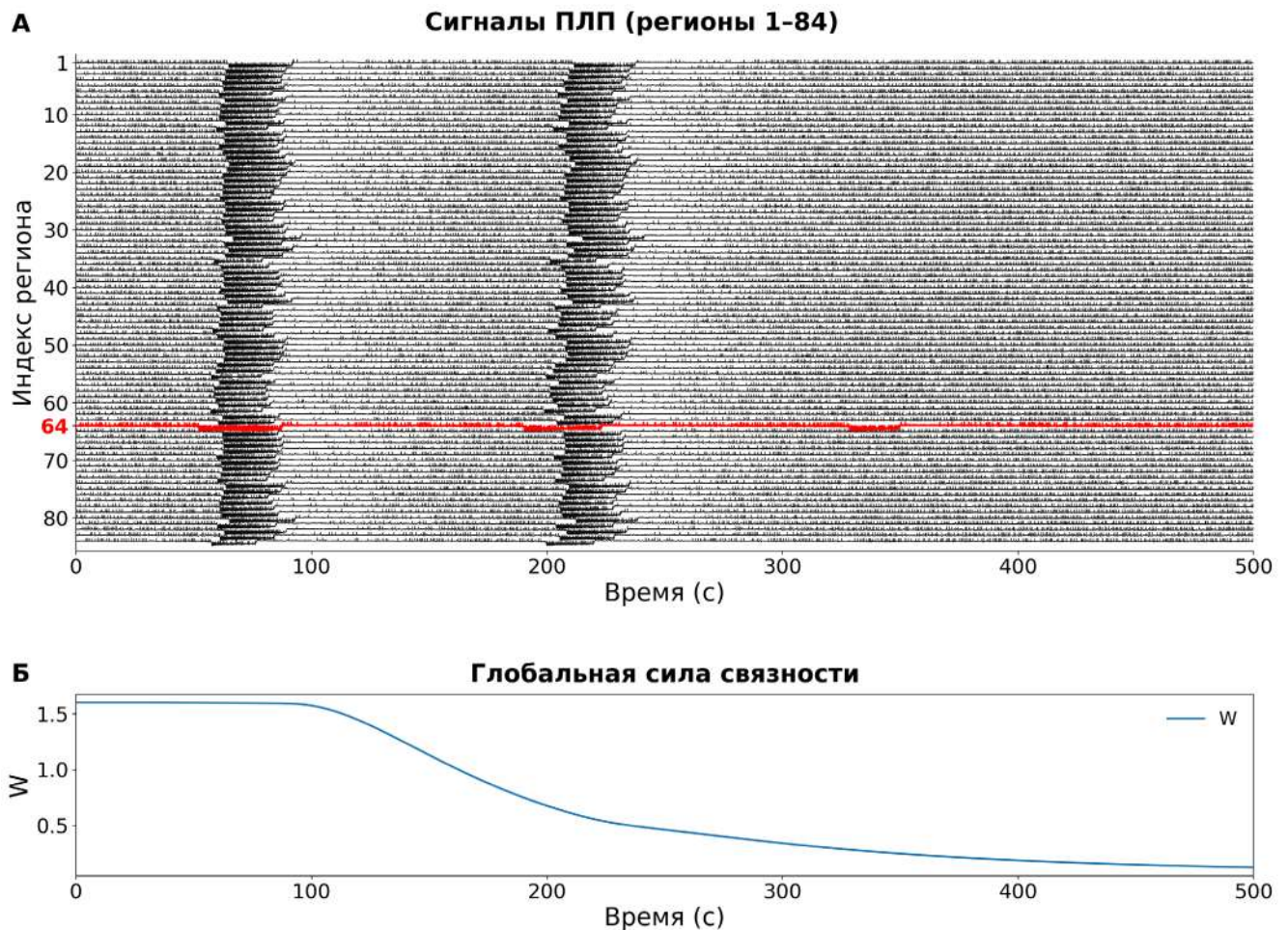


Рисунок 3.3.1 – Результаты численного расчета региональной подмодели при стандартном сценарии. А. Потенциалы локального поля ( $LFP_i$ ). Красной линией обозначен сигнал эпилептогенного региона, черными – сигналы здоровых регионов.

Б. Глобальная сила связности ( $W$ )

Видно, что припадок сначала возникает в эпилептогенном регионе. Затем происходит его распространение на здоровые регионы, и эпилептиформная активность наблюдается одновременно во всех зонах мозга (Рисунок 3.3.1, А). После начального периода возбуждения синаптические силы регионов начинают уменьшаться. Это приводит к снижению глобальной силы связности Рисунок 3.3.1, Б, что затрудняет процесс распространения припадков. Поэтому во втором икctalном периоде рекрутирование здоровых регионов происходит с существенно большей по сравнению с начальным периодом задержкой, а в последнем икctalном периоде припадок локализуется в эпилептогенном регионе.

Для проверки сохранения динамических свойств исходной модели «Эпилептор» [28] была проанализирована траектория эпилептогенного региона в пространстве переменных  $z_{64}$  и  $x_{1_{64}}$  (Рисунок 3.3.2).

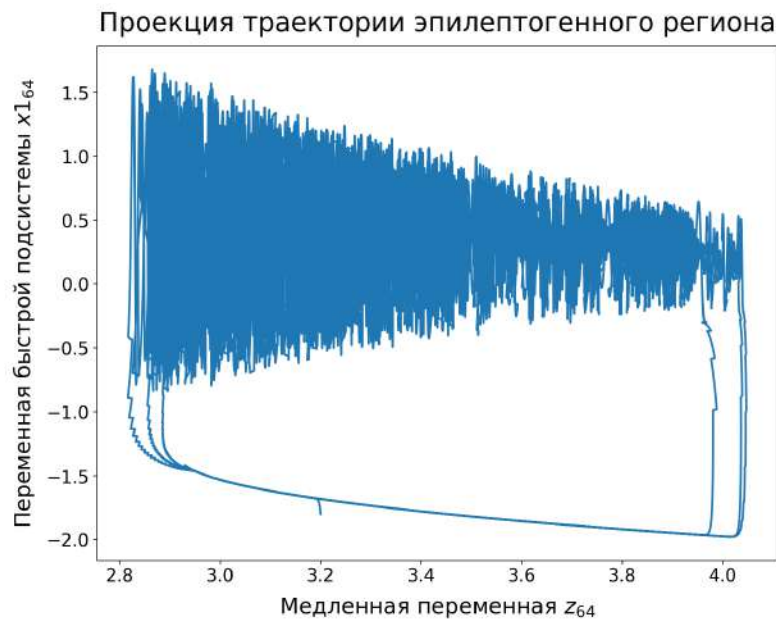


Рисунок 3.3.2 – Проекция траектории эпилептогенного региона региональной подмодели на плоскость переменных  $z_{64}$  и  $x_{1_{64}}$

В интерикctalном периоде траектория локализована в области устойчивого состояния покоя. При развитии припадков она переходит в область устойчивых колебаний, соответствующую икctalному режиму, а после завершения припадков возвращается к состоянию покоя. Аналогичная структура траекторий наблюдалась для остальных регионов, вовлечённых в распространение эпилептиформной активности.

Полученная проекция траектории качественно соответствует бифуркационной диаграмме исходной модели «Эпилептор», на которой переход к икctalному режиму происходит в

окрестности седло-узловой бифуркации, а возврат к интериктальному состоянию – в окрестности гомоклинической бифуркации [28].

### 3.3.2.2 Результаты расчета клеточных подмоделей

В данном разделе приведены результаты расчета эпилептогенной и здоровой клеточных подмоделей. Эпилептогенные клеточные подмодели отличаются от здоровых наличием временного триггера  $time_{start}$ , по достижении которого пресинаптический нейрон начинает стимулироваться внешне приложенным током. Источником эпилептиформной активности эпилептогенных подмоделей является клеточный уровень, тогда как активность здоровых подмоделей инициируется региональным уровнем при распространении припадка на соответствующий регион (см. раздел 3.1.3.3).

На Рисунке 3.3.3 приведены результаты расчета эпилептогенной клеточной подмодели.

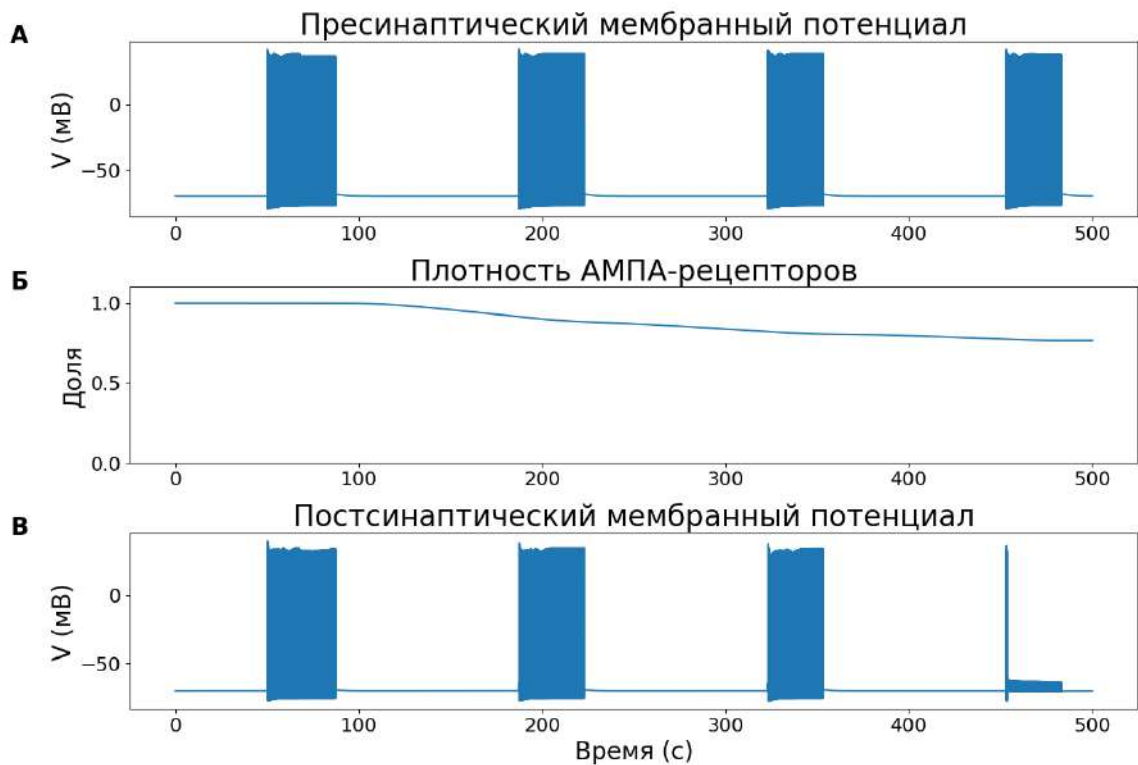


Рисунок 3.3.3 – Результаты численного расчета эпилептогенной клеточной подмодели при стандартном сценарии. А. Мембранный потенциал пресинаптического нейрона. Б. Относительная плотность АМПА-рецепторов постсинаптического нейрона. В. Мембранный потенциал постсинаптического нейрона

Видно, что по мере снижения плотности АМПА-рецепторов происходит затухание активности. За все время симуляции в эпилептогенной клеточной подмодели произошло четыре иктальных периода. При этом в последний период активности пресинаптическому нейрону не удалось рекрутировать постсинаптический нейрон, из-за чего на графиках регионального уровня (см. Рисунок 3.3.1) отсутствует четвертый иктальный период.

Далее на серии графиков рассмотрен временной промежуток в окрестности первого иктального периода (40–120 секунд), что позволяет более детально рассмотреть характеристики, рассчитываемые в клеточных подмоделях.

На Рисунке 3.3.4 показана динамика синаптической передачи.

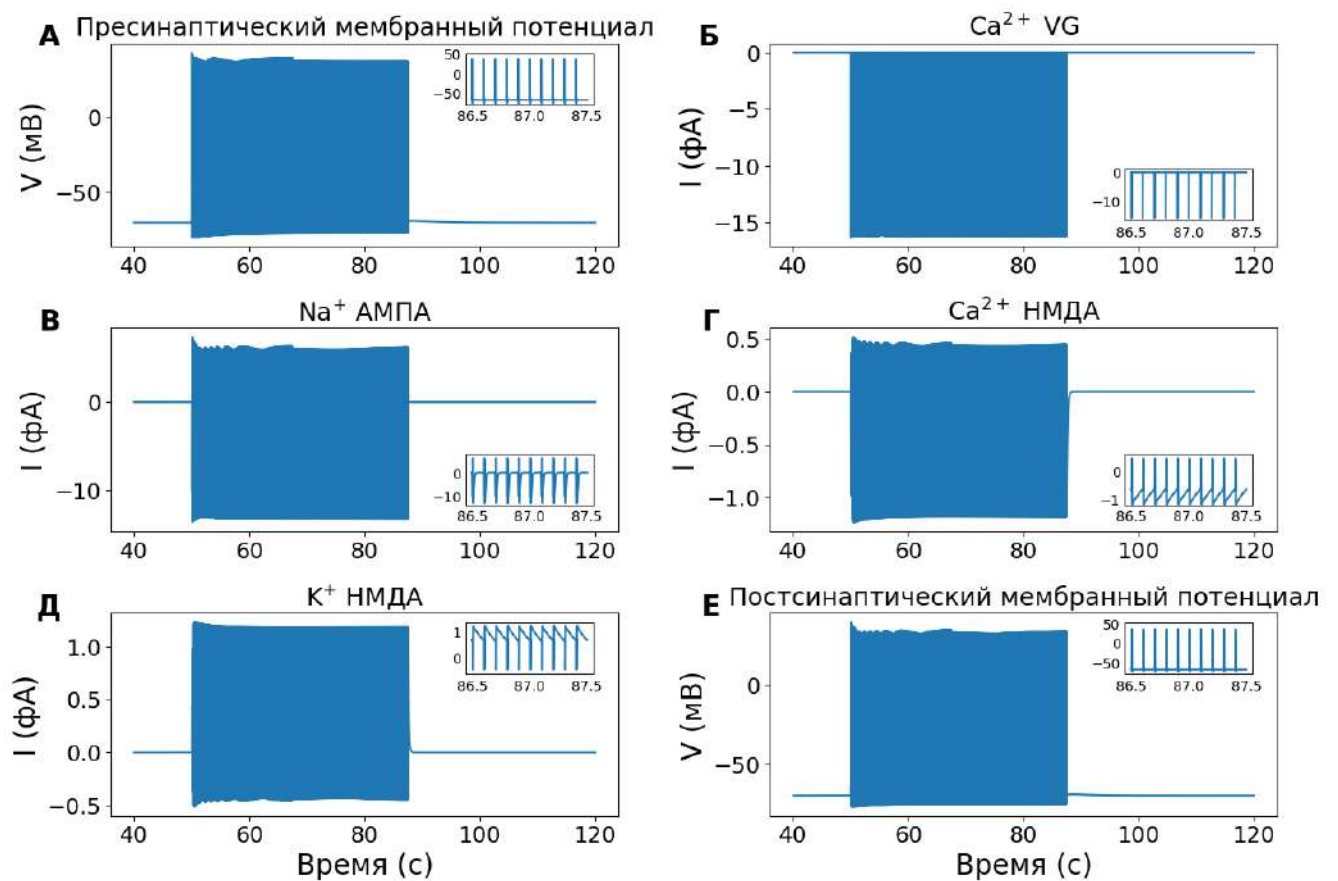


Рисунок 3.3.4 – Результаты численного расчета эпилептогенной клеточной подмодели при стандартном сценарии: нейрональная активность в течение первого иктального периода. А. Мембранный потенциал пресинаптического нейрона. Б. Ток  $\text{Ca}^{2+}$  через потенциал-зависимые кальциевые каналы пресинаптического нейрона. В. Ток  $\text{Na}^{+}$  через АМПА-рецепторы постсинаптического нейрона. Г. Ток  $\text{Ca}^{2+}$  через НМДА-рецепторы постсинаптического нейрона. Д. Ток  $\text{K}^{+}$  через НМДА-рецепторы постсинаптического нейрона. Е. Мембранный потенциал постсинаптического нейрона

Пресинаптический нейрон эпилептогенной клеточной подмодели по достижении временного триггера  $time_{start} = 50$  с начинает стимулироваться внешне приложенным током. Стимуляция приводит к деполяризации мембраны (Рисунок 3.3.4, А), вследствие чего происходит открытие потенциал-зависимых натриевых, калиевых и кальциевых каналов и нейрон начинает генерировать потенциалы действия.

При возбуждении во время каждого потенциала действия в пресинаптический нейрон через потенциал-зависимые кальциевые каналы поступает  $Ca^{2+}$  (Рисунок 3.3.4, Б), что способствует высвобождению глутамата в синаптическую щель. Глутамат, попадая во внеклеточное пространство, активирует АМПА- и НМДА-рецепторы на поверхности постсинаптического нейрона. Будучи активированными, АМПА-рецепторы пропускают  $Na^+$  в постсинаптический нейрон (Рисунок 3.3.4, В), в то время как через НМДА-рецепторы внутрь клетки, помимо  $Na^+$ , попадает и  $Ca^{2+}$  (Рисунок 3.3.4, Г), а  $K^+$  выводится в синаптическую щель (Рисунок 3.3.4, Д). Активность глутаматных рецепторов приводит к деполяризации мембраны постсинаптического нейрона, последующему открытию потенциал-зависимых ионных каналов и генерации потенциалов действия (Рисунок 3.3.4, Е). В противовес глутамату выступает ГАМК, связывание с которой активирует ГАМК<sub>А</sub>- и ГАМК<sub>В</sub>-рецепторы, что оказывает тормозное воздействие на синаптическую передачу. При стандартных условиях концентрация ГАМК во внеклеточном пространстве поддерживается на низком уровне (Рисунок 3.3.4, И), обеспечивающем слабое, но постоянное воздействие на близлежащие нейроны. Однако сторонние источники притока ГАМК, такие как, например, интернейроны, способны существенно повысить её концентрацию, что приведет к значительному снижению синаптической активности (результаты соответствующей симуляции представлены в разделе 3.3.3.2). Примечательно, что амплитуда потенциалов пресинаптического и постсинаптического нейронов немного снижается после достижения пикового значения в начале стимуляции, воспроизводя тем самым эффекты механизма кратковременной депрессии [123].

На Рисунке 3.3.5 показаны токи ионов и нейромедиаторов через основные астроцитарные пути: EAAT-2, NCX, NKA, Kir4.1 и GAT-3.

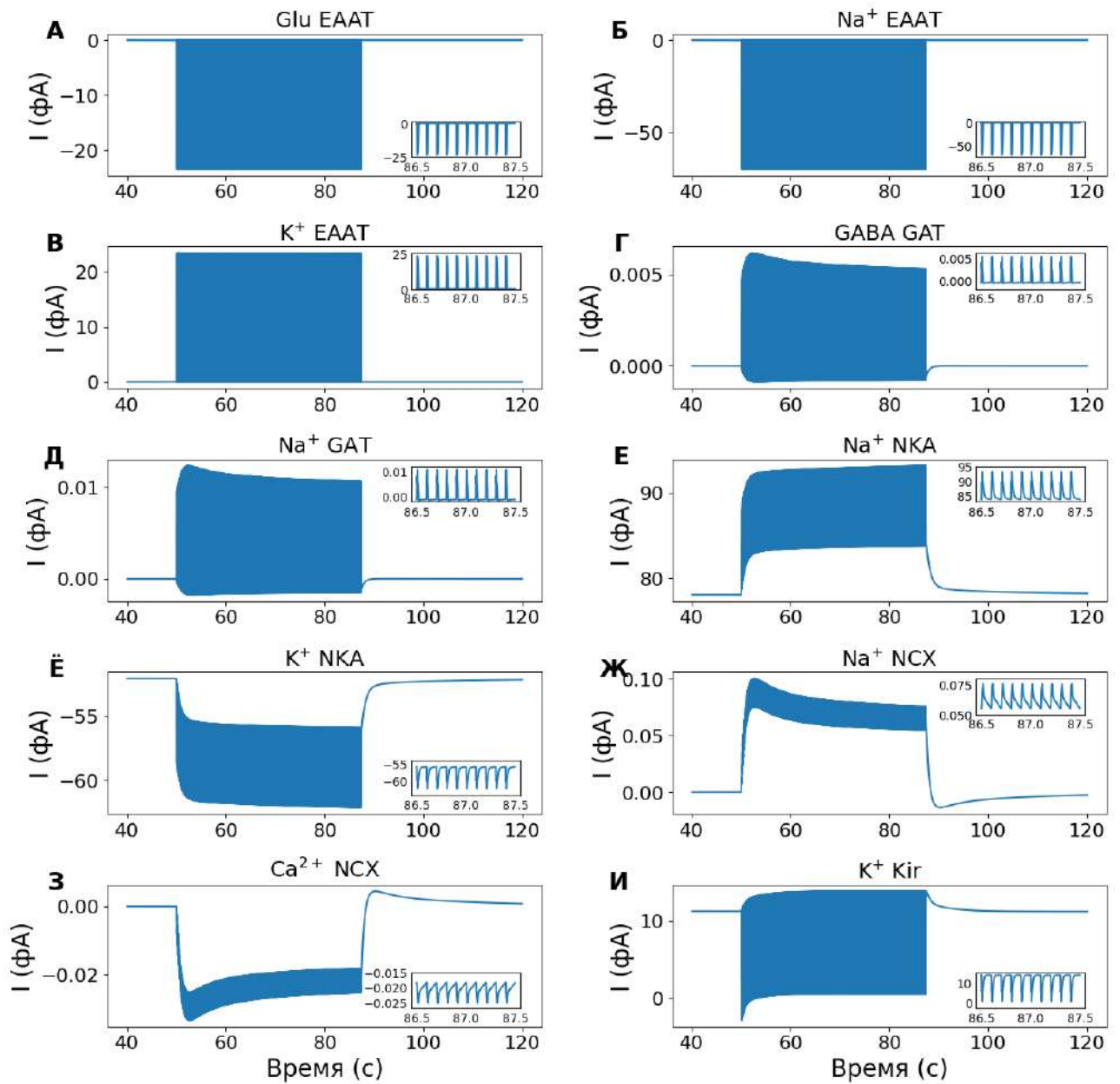


Рисунок 3.3.5 – Результаты численного расчета эпилептогенной клеточной подмодели при стандартном сценарии: токи через мембрану астроцита в течение первого иктального периода.

А, Б, В. Токи глутамата, Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> через транспортер EAAT-2. Г, Д. Токи ГАМК и Na<sup>+</sup> через транспортер GAT-3. Е, Ё. Токи Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> через натрий-калиевую АТФазу. Ж, З. Токи Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> через натрий-кальциевый обменник NCX. И. Ток K<sup>+</sup> через калиевые каналы внутреннего выпрямления Kir4.1

Глутамат, высвобождаемый при стимуляции пресинаптическим нейроном в синаптическое пространство захватывается астроцитарным транспортером EAAT-2 (Рисунок 3.3.5, А), что приводит к притоку Na<sup>+</sup> в астроцитарный компартмент (Рисунок 3.3.5, Б) и оттоку K<sup>+</sup> (Рисунок 3.3.5, В). В соответствии с опубликованными данными [32], потока Na<sup>+</sup> через EAAT-2 оказывается достаточно для стимуляции активности GAT-3 транспортера, высвобождающего ГАМК (Рисунок 3.3.5, Г) и Na<sup>+</sup> (Рисунок 3.3.5, Д) в синапс, что способствует

торможению нейронов. Также в поддержании ионного гомеостаза принимают участие натрий-калиевая АТФаза (Рисунки 3.3.5, Е и 3.3.5, Ё), натрий-кальциевый обменник NCX (Рисунки 3.3.5, Ж и 3.3.5, З) и каналы Kir4.1 (Рисунок 3.3.5, И). Ток через NCX значительно меньше тока через EAAT-2, что соответствует экспериментальным наблюдениям [124]. Низкая скорость высвобождения ГАМК транспортером GAT-3 связана с процессом продолжительного тонического торможения близлежащих нейронов, при котором поддерживается низкий, но постоянный уровень ГАМК в синаптической щели [33, 125, 126], в отличие от кратковременного торможения, которое обычно происходит в результате экзоцитоза [126].

На Рисунке 3.3.6 показана динамика концентраций ионов в пресинаптическом и постсинаптическом нейронах.

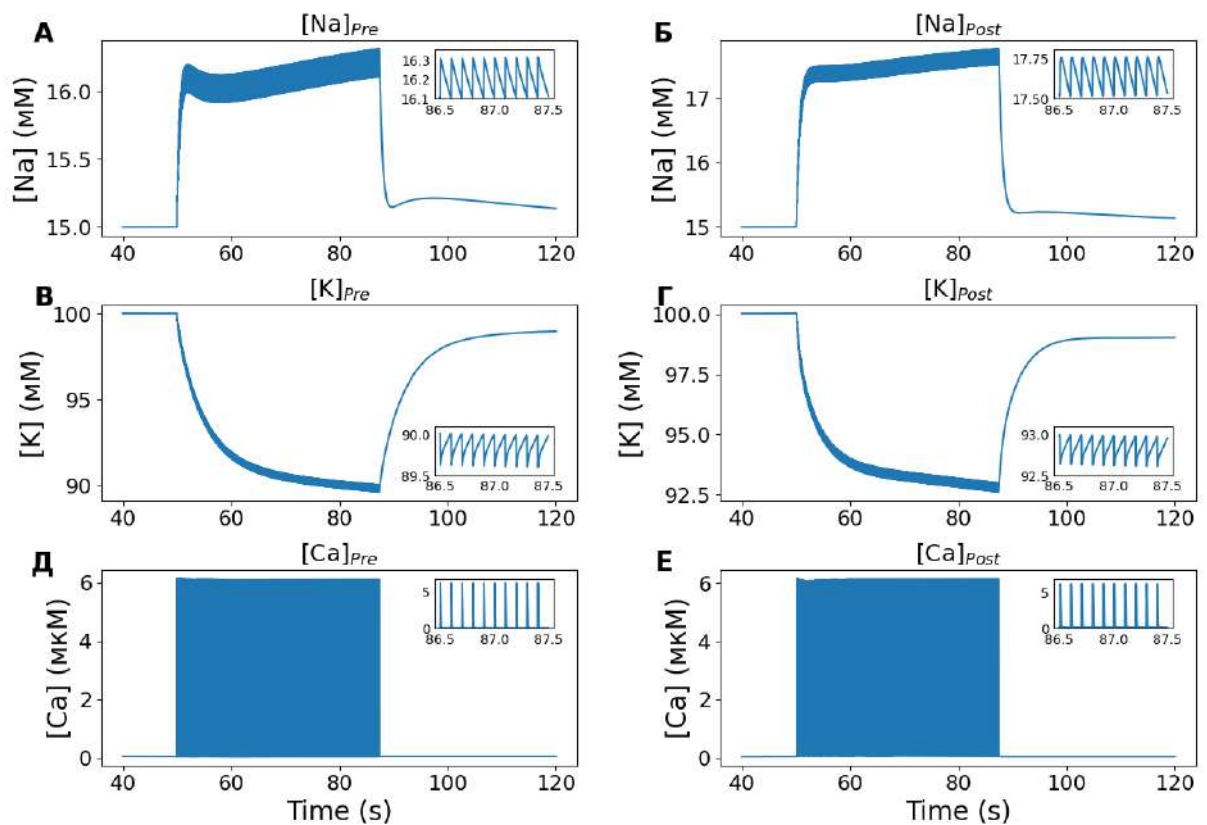


Рисунок 3.3.6 – Результаты численного расчета эпилептогенной клеточной подмодели при стандартном сценарии: концентрации ионов в пресинаптическом и постсинаптическом нейронах в течение первого иктального периода. А, В, Д. Концентрации Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, в пресинаптическом нейроне. Б, Г, Е. Соответствующие концентрации в постсинаптическом нейроне

Начальные значения концентраций ионов и нейромедиаторов задавались на основе физиологических данных, представленных в литературе [127, 128]. Деполяризация мембраны приводит к открытию потенциал-зависимых ионных каналов, в результате чего Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>

начинают поступать внутрь клетки, а  $K^+$  выводится наружу. После окончания стимуляции концентрации ионов возвращаются к своим равновесным значениям за счет работы натрий-калиевой и кальциевой АТФаз. Наблюдаемые в постсинаптическом нейроне несколько более высокие концентрации  $Na^+$  и  $K^+$  по сравнению с пресинаптическим связаны с дополнительными ионными потоками через АМПА- и НМДА-рецепторы постсинаптического нейрона.

Динамика концентраций ионов и нейромедиаторов в перисинаптической зоне и внеклеточном пространстве представлена на Рисунке 3.3.6.

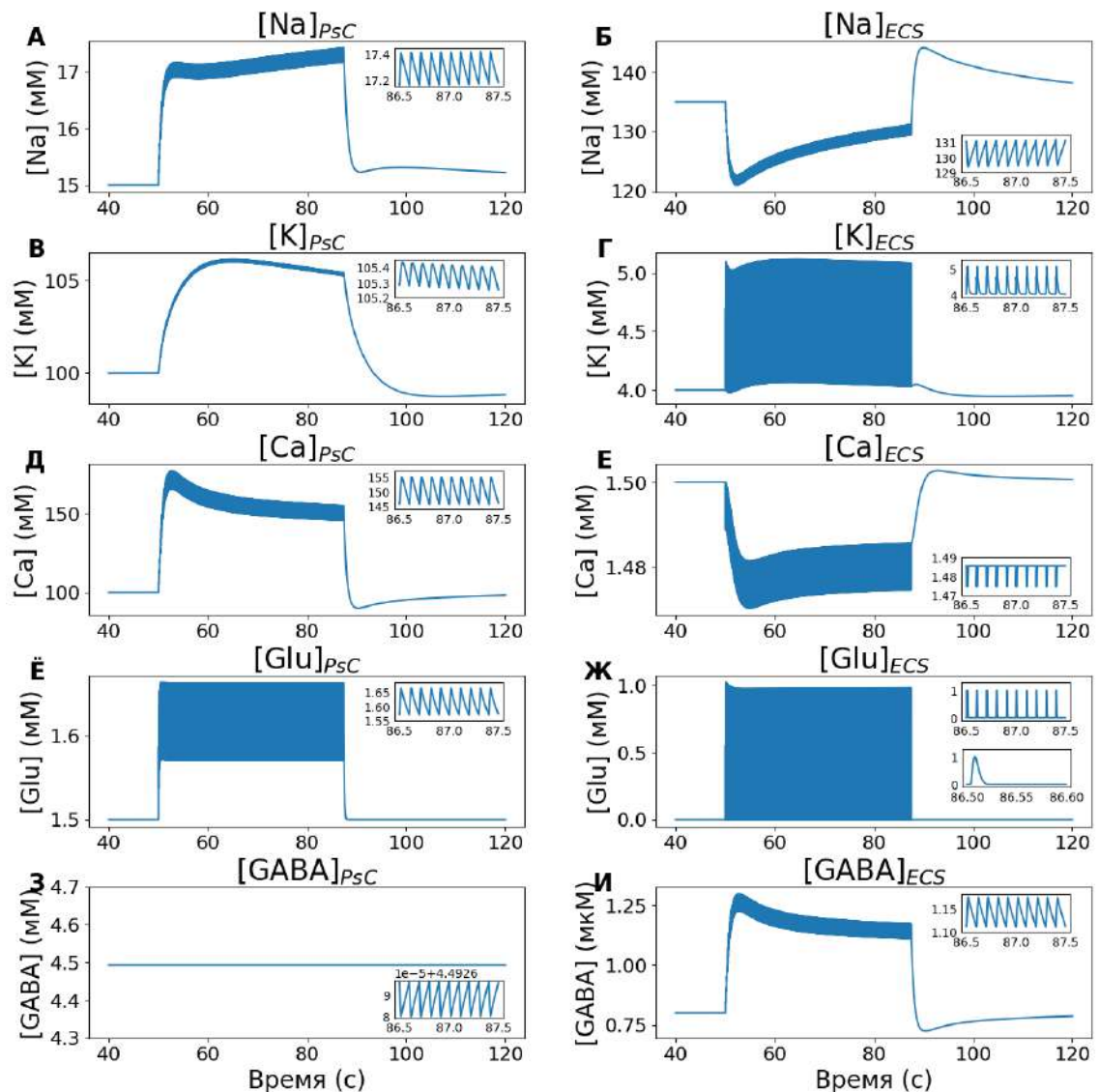


Рисунок 3.3.7 – Результаты численного расчета эпилептогенной клеточной подмодели при стандартном сценарии: концентрации ионов и нейромедиаторов в перисинаптической зоне и внеклеточном пространстве в течение первого иктального периода. А, В, Д, Ё, З. Концентрации  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ , глутамата и ГАМК в перисинаптической зоне. Б, Г, Е, Ж, И. Соответствующие концентрации во внеклеточном пространстве

Синаптическая активность приводит к изменению концентраций ионов и нейромедиаторов в синаптической щели. Астроцит принимает активное участие в регуляции синаптического гомеостаза.

При высвобождении содержимого пресинаптических везикул в синаптическую щель, пиковые значения концентрации глутамата во внеклеточном пространстве быстро достигают порядка 1 мМ (Рисунок 3.3.7, Ж). После резкого увеличения глутамат вычищается из синапса путем захвата астроцитарным транспортером ЕААТ-2 и затем подвергается расщеплению (Рисунок 3.3.7, Ё). Время вычищения глутамата из синаптического пространства составляет порядка 20 мс (Рисунок 3.3.7, Ж, нижний вложенный график), что соответствует экспериментальным наблюдениям [129]. Во время каждого транспортного цикла ЕААТ-2 также проводит  $\text{Na}^+$  в перисинаптическую область (Рисунок 3.3.7, А) и выводит  $\text{K}^+$  во внеклеточное пространство (Рисунок 3.3.7, Г). Натрий-калиевая АТФаза на мембране астроцита предотвращает чрезмерное накопление  $\text{K}^+$  во внеклеточном пространстве, поступающего через НМДА-рецепторы, ЕААТ-2 и  $\text{Kir4.1}$  (Рисунок 3.3.7, В), а также обеспечивает отток  $\text{Na}^+$  из астроцита (Рисунок 3.3.7, Б). Изменение концентрации  $\text{K}^+$  соответствует допустимому увеличению на несколько мМ в периоды интенсивной нейрональной активности [130]. Активность NCX сильно зависит от внутриклеточной и внеклеточной концентраций  $\text{Na}^+$ , поэтому динамика концентраций  $\text{Ca}^{2+}$  в основном определяется концентрациями  $\text{Na}^+$  в перисинаптической зоне и внеклеточном пространстве (Рисунки 3.3.7, Д и 3.3.7, Е).

Без тормозного воздействия интернейрона концентрация ГАМК во внеклеточном пространстве поддерживается на низком, но постоянном уровне (порядка 1 мкМ, рисунок Рисунок 3.3.7, И). Слабого потока ГАМК недостаточно для существенного изменения её концентрации в перисинаптической зоне (Рисунок 3.3.7, З). Результаты симуляции с тормозным воздействием интернейрона представлены в разделе 3.3.3.2.

После окончания стимуляции все концентрации возвращаются к своим равновесным значениям. Концентрации  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  восстанавливаются быстро из-за активности NKA и NCX, выкачивающих, соответственно,  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  из перисинаптической зоны. Восстановление концентрации  $\text{K}^+$  происходит медленнее, поскольку  $\text{K}^+$  продолжает перемещаться между внеклеточным пространством и перисинаптической зоной через NKA,  $\text{Kir4.1}$  и каналы утечки.

На Рисунке 3.3.8 приведены результаты расчета здоровой клеточной подмодели, соответствующей региону с индексом 61.

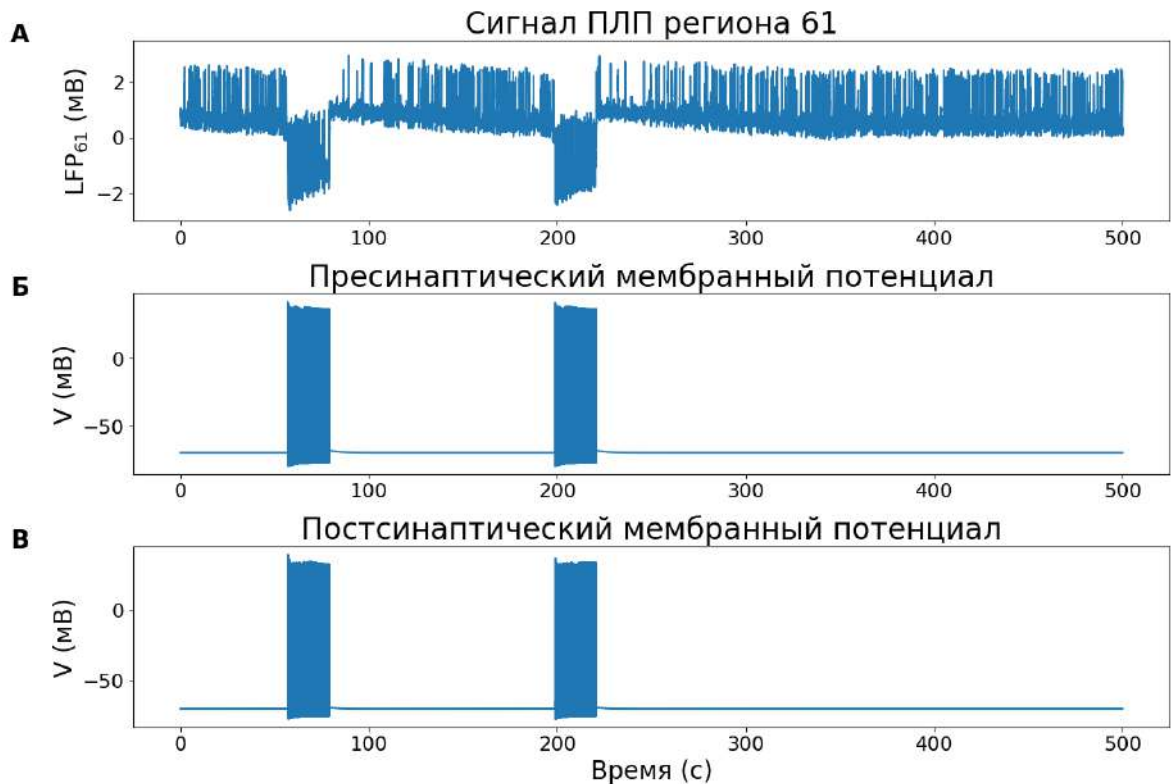


Рисунок 3.3.8 – Результаты численного расчета здоровой клеточной подмодели при стандартном сценарии. А. Сигнал ПЛП региона с индексом 61. Б. Мембранный потенциал пресинаптического нейрона. В. Мембранный потенциал постсинаптического нейрона

В отличие от эпилептогенной подмодели, ее активация происходит только при распространении эпилептиформной активности на соответствующий регион. Поэтому в течение рассматриваемого расчета наблюдаются два периода клеточной активности, соответствующие двум припадкам, распространяющимся на здоровые регионы (см. Рисунок 3.3.1). При завершении эпилептиформной активности в регионе прекращается и стимуляция соответствующей клеточной подмодели.

### 3.3.2.3 Результаты расчета подмоделей динамики клеточных рецепторов

Глутаматергическая синаптическая передача играет важную роль в поддержании повышенной нейрональной возбудимости, характерной для эпилептиформной активности. Существенный вклад в данный процесс вносят АМПА-рецепторы, плотность которых в постсинаптической мембране определяет эффективность возбуждающей синаптической передачи [131].

Результаты расчета эпилептогенной рецепторной подмодели приведены на Рисунке 3.3.9.

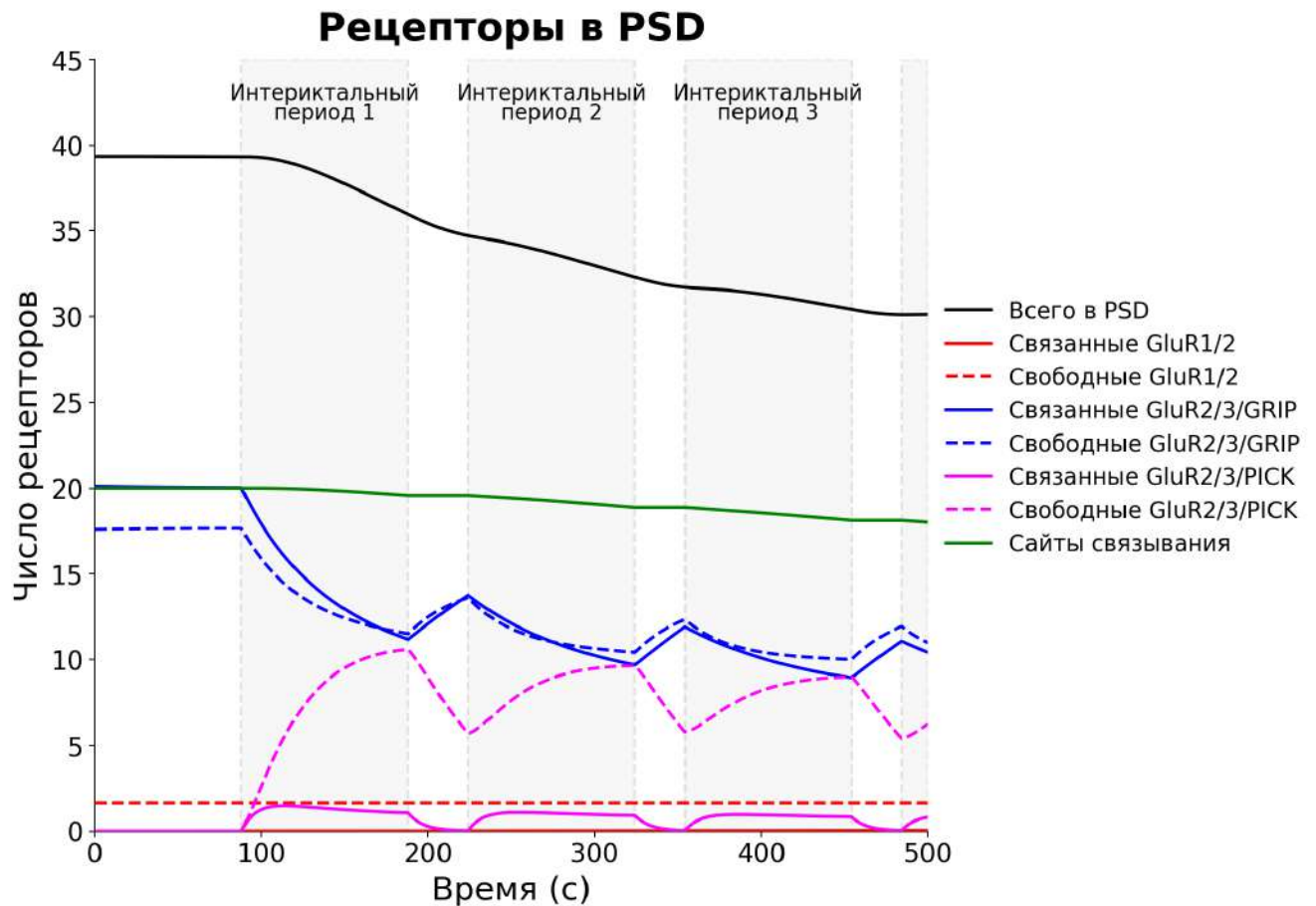


Рисунок 3.3.9 – Результаты численного расчета эпилептогенной рецепторной подмодели при стандартном сценарии: динамика АМПА-рецепторов, находящихся в ПСУ. Черным сплошным цветом обозначено общее число рецепторов; красным сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов первого типа; синим сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов второго типа в состоянии *a*; пурпурным сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов второго типа в состоянии *b*; зеленым – количество скаффолд-белков

После завершения иктальной активности соответствующей клеточной подмодели рецепторная подмодель переходит в режим долговременной депрессии. В этом режиме происходит постепенное уменьшение числа АМПА-рецепторов, локализованных в ПСУ. Данная динамика обусловлена переходом части рецепторов второго типа в состояние, ассоциированное с белком PICK1, препятствующее их закреплению на скаффолд-белках, а также постепенным уменьшением числа доступных сайтов связывания. В результате снижается вероятность удержания АМПА-рецепторов в ПСУ и их общее количество становится меньше исходного уровня.

Снижение числа АМПА-рецепторов в ПСУ приводит к уменьшению их относительной плотности  $k_{AMPA}$ . Эта величина передается в соответствующую клеточную подмодель и влияет на эффективность возбуждающей синаптической передачи, а также используется на

региональном уровне при расчете синаптической силы  $W$  соответствующего региона. Таким образом, формирующаяся в рецепторной подмодели ДВД обеспечивает постепенное ослабление возбуждающей передачи как на клеточном, так и на региональном уровне.

Динамика здоровых рецепторных подмоделей определяется тем же механизмом перехода в режим ДВД после завершения иктальной активности соответствующей клеточной подмодели. Таким образом, качественный характер рецепторной динамики для эпилептогенных и здоровых подмоделей является одинаковым, тогда как моменты перехода в режим ДВД определяются динамикой соответствующих клеточных подмоделей.

При этом динамика рецепторных подмоделей в режиме ДВД соответствует динамике исходной модели (см. раздел 1.6.3). В то же время рецепторные подмодели играют ключевую роль в расчете эффективности синаптической передачи на клеточном уровне и связности регионального уровня, и, как следствие, определяют возможность возникновения и распространения эпилептиформной активности.

### 3.3.3 Примеры моделирования противоэпилептических воздействий

Разработанная клеточная подмодель учитывает основные молекулярные мишени противоэпилептических препаратов и позволяет моделировать противоэпилептические воздействия путем изменения активности соответствующих ионных каналов, рецепторов и других компонентов системы. В настоящем разделе данная возможность проиллюстрирована на двух характерных примерах, представляющих различные механизмы подавления нейрональной активности: снижении активности потенциал-зависимых натриевых каналов и усилении ГАМК-опосредованного торможения.

Рассматриваемые вычислительные эксперименты направлены прежде всего на демонстрацию способности модели качественно воспроизводить ожидаемые эффекты воздействия на молекулярные мишени ПЭП. Количественное моделирование действия конкретных препаратов, включая определение дозозависимых эффектов и параметров лекарственного воздействия, требует соответствующих экспериментальных данных для идентификации и валидации параметров модели и в рамках настоящей работы не проводилось.

### 3.3.3.1 Ингибирование потенциал-зависимых натриевых каналов

Одной из наиболее распространенных мишеней ПЭП являются потенциал-зависимые натриевые каналы [132]. К ингибиторам этих каналов относятся, например, препараты карбамазепин, ламотриджин, фенитоин, лакосамид и другие [29]. Они связываются преимущественно с деполяризованными натриевыми каналами, переводя их в состояние, схожее с инактивацией, но с более медленным восстановлением, тем самым позволяя блокаде накапливаться при длительной или повторяющейся активации канала, что особенно важно при эпилептических припадках [132]. Концентрация препарата подбирается таким образом, чтобы ее было достаточно для предотвращения патологической активности без полного блокирования нейрональной активности. Это позволяет достичь баланса между эффективностью лечения и сохранением нормальной функции нейронов.

Для моделирования эффекта ингибитора натриевых каналов можно, например, снизить проводимость этих каналов и/или изменить параметры, определяющие кинетику их активации и инактивации. В данной работе было решено постепенно снижать максимальную проводимость натриевых каналов, начиная с момента приложения стимула, имитируя тем самым процесс селективного усиления их медленной инактивации.

Результаты симуляции в условиях ингибирования потенциал-зависимых натриевых каналов приведены на Рисунках 3.3.10 и 3.3.11. В случае снижения максимальной проводимости менее чем на 15% натриевые каналы по-прежнему обеспечивают достаточный натриевый ток для генерации потенциала действия (Рисунки 3.3.10, А и 3.3.10, Б). При снижении максимальной проводимости более чем на 15% пресинаптический нейрон все еще может генерировать потенциалы действия под воздействием внешне приложенного стимула с высокой амплитудой, но концентрации высвобождаемого им глутамата оказывается недостаточно для возбуждения постсинаптического нейрона (Рисунки 3.3.10, В и 3.3.10, Г). Из-за чего на региональном уровне наблюдается только один иктальный период (Рисунок 3.3.11). Снижение максимальной проводимости на 40% и более ведет к прекращению генерации потенциалов действия уже в пресинаптическом нейроне.

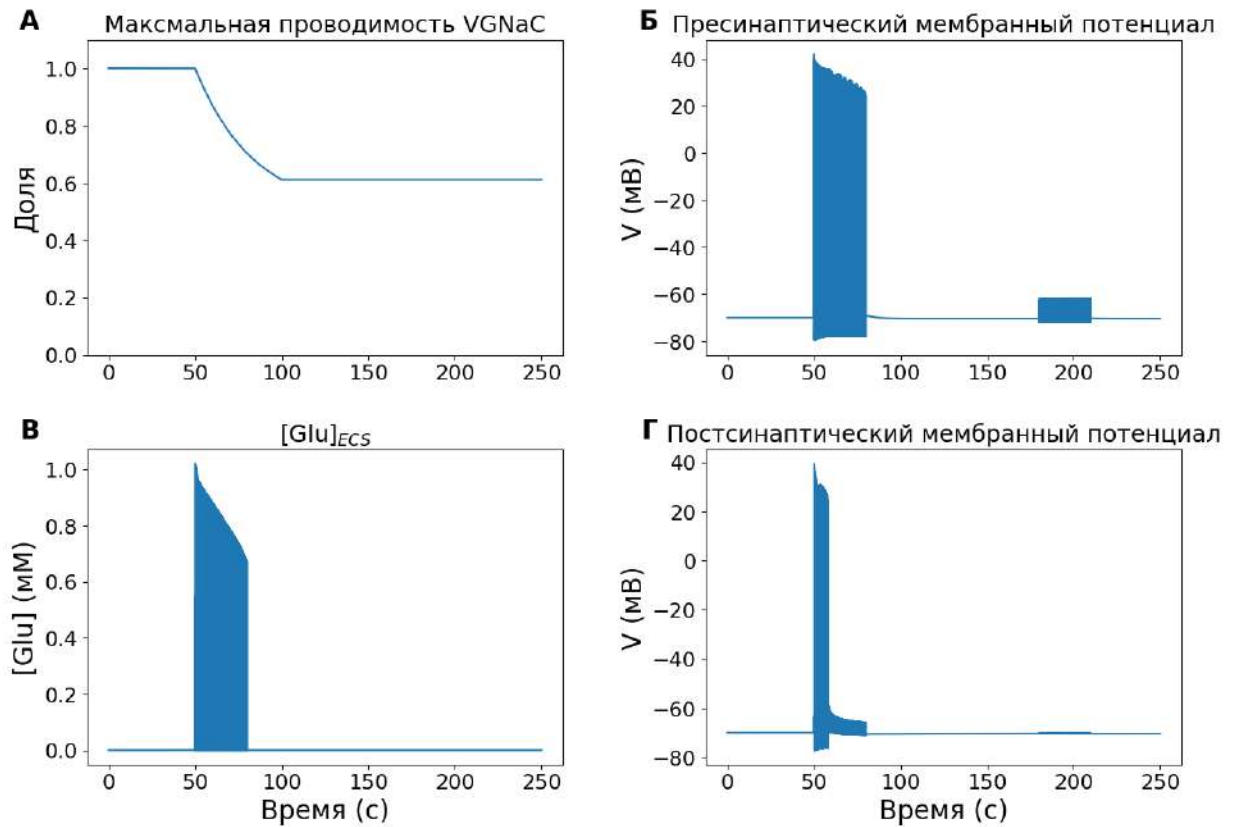


Рисунок 3.3.10 – Результаты численного расчета эпилептогенной клеточной подмодели в условиях ингибирования потенциал-зависимых натриевых каналов. А. Доля максимальной проводимости потенциал-зависимых натриевых каналов. Б. Мембранный потенциал пресинаптического нейрона. В. Концентрация глутамата во внеклеточном пространстве. Г. Мембранный потенциал постсинаптического нейрона

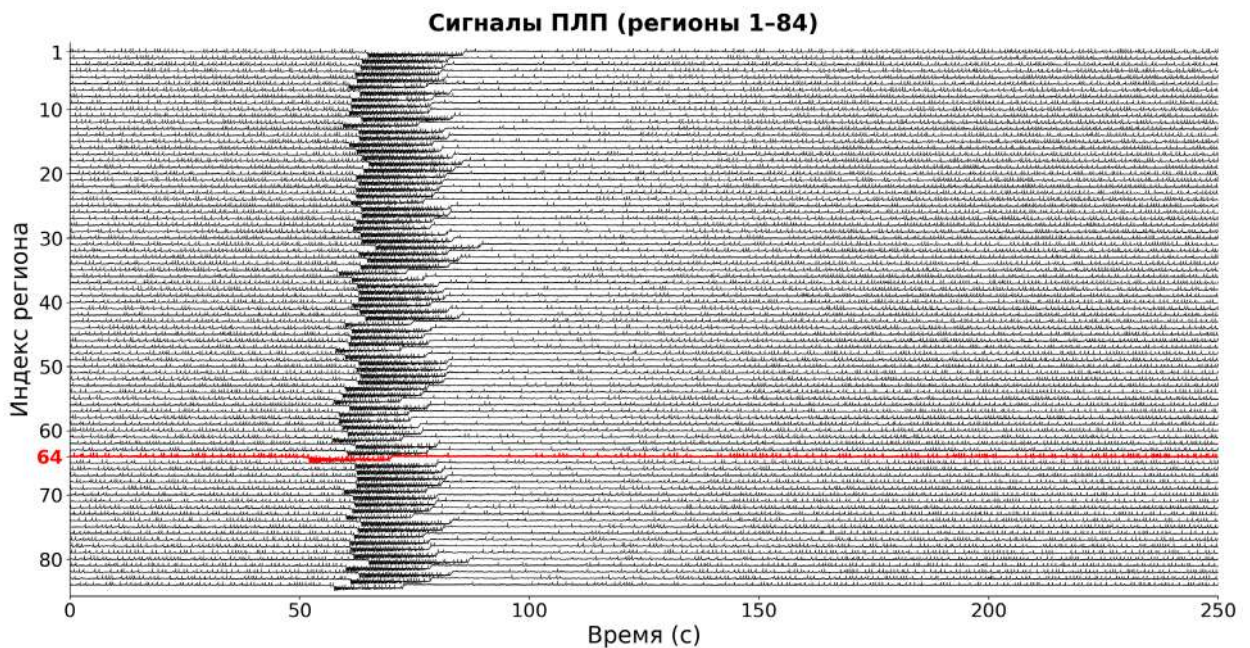


Рисунок 3.3.11 – Результаты численного расчета региональной подмодели в условиях ингибирования потенциал-зависимых натриевых каналов. Отображены потенциалы локального поля ( $LFP_i$ ). Красной линией обозначен сигнал эпилептогенного региона, черными – сигналы здоровых регионов

Исследование на дифференцированных клетках NG108-15, которые часто используют в экспериментах *in vitro* вместо первичных культур нейронов, показало, что снижение доступности потенциал-зависимых натриевых каналов подавляет генерацию потенциалов действия, тогда как для поддержания возбудимости нейронов необходим достаточный уровень натриевой проводимости [133]. В клеточной подмодели постепенное снижение максимальной проводимости натриевых каналов приводит к последовательному уменьшению амплитуды потенциалов действия, что сопровождается затуханием эпилептиформной активности на региональном уровне. При достижении критического порога проводимости (снижении примерно на 40%) генерация потенциалов действия полностью прекращается, поскольку мембранный потенциал больше не достигает порога возбуждения. Этот результат подтверждает, что ингибирование натриевых каналов может существенно влиять на синаптическую функцию нейронов и развитие патологической активности.

Стоит отметить, что в клеточной подмодели реализована относительно простая динамика потенциал-зависимых ионных каналов, основанная на формализме Ходжкина – Хаксли. Хотя данный подход позволяет с высокой степенью точности описывать процесс развития потенциала действия, его недостатком является ограниченная возможность моделирования тонких эффектов лекарственного воздействия. Поэтому проведенные расчеты позволяют оценивать прежде всего качественные последствия изменения активности соответствующих каналов. Дальнейшее развитие модели может включать использование более детализированной кинетики ионных каналов, что расширит возможности моделирования специфических механизмов лекарственного воздействия.

### 3.3.3.2 Усиление ГАМК-опосредованного торможения

В состоянии покоя концентрация ГАМК в синаптической щели поддерживается на низком уровне (около 0.8 мкМ [128]). Интернейроны способны оказывать ингибирующее воздействие на пирамидальные нейроны [134].

Результаты симуляции в условиях тормозного воздействия интернейрона приведены на Рисунке 3.3.12.

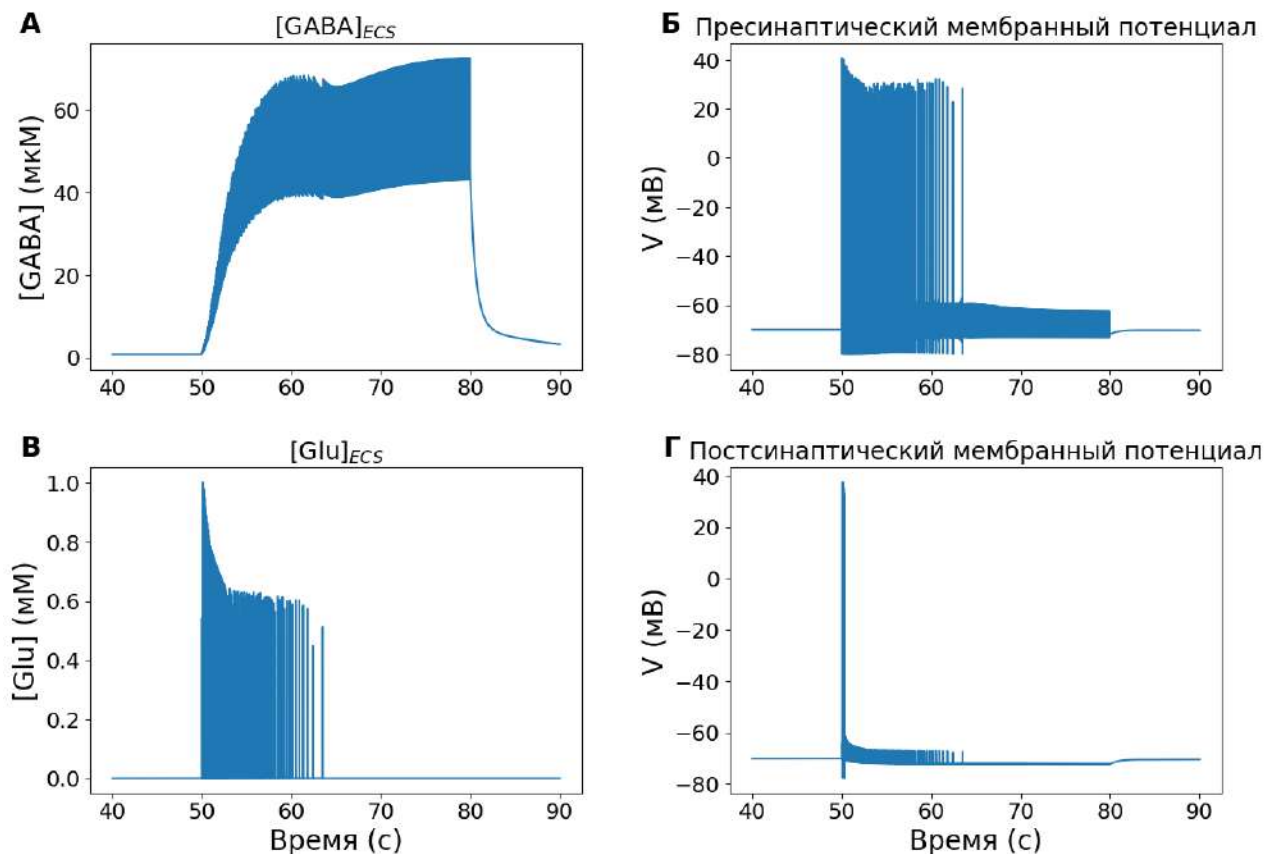


Рисунок 3.3.12 – Результаты численного расчета эпилептогенной клеточной подмодели в условиях тормозного воздействия интернейрона. А. Концентрация ГАМК во внеклеточном пространстве. Б. Мембранный потенциал пресинаптического нейрона. В. Концентрация глутамата во внеклеточном пространстве. Г. Мембранный потенциал постсинаптического нейрона

При стимуляции интернейрона происходит открытие потенциал-зависимых каналов на поверхности его мембраны, что запускает экзоцитоз синаптических везикул, содержащих ГАМК. В результате интернейрон начинает активно высвобождать ГАМК, что приводит к кратковременному увеличению её концентрации в синаптической щели до уровней, значительно превышающих базальные (десятки мкМ, Рисунок 3.3.12, А). Широкие колебания концентрации ГАМК вызваны механизмом активного захвата транспортером GAT-3.

Находясь во внеклеточном пространстве, ГАМК активирует ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы пре- и постсинаптического нейронов, формируя тормозные мембранные токи. Дополнительно активация ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов пресинаптического нейрона снижает вероятность высвобождения глутамата. Совокупность данных факторов приводит к снижению частоты и амплитуды колебаний мембранного потенциала (Рисунки 3.3.12, Б и 3.3.12, Г) и уменьшению концентрации глутамата в синапсе (Рисунок 3.3.12, В). Постепенно мембрана обоих нейронов перестает деполяризоваться выше порога, и, как следствие, они перестают генерировать потенциалы действия, что означает остановку синаптической передачи.

Пресинаптический нейрон находился в возбужденном состоянии более продолжительное время, по сравнению с постсинаптическим, поскольку на него воздействует внешне приложенный стимул. В то время как единственным источником возбуждения постсинаптического нейрона является активация глутаматных рецепторов.

В течение всего периода моделирования в региональной подмодели не наблюдалось ни одного иктального периода.

Стоит отметить, что к накоплению избыточной концентрации ГАМК в синапсе также может вести ряд других причин, к числу которых относятся, в том числе, процессы ингибирования ГАМК-транспортера GAT-1 и ГАМК-аминотрансферазы GABA-T, составляющие основу механизмов действия некоторых противоэпилептических препаратов (например, препаратов вальпроевой кислоты [135]). Данные компоненты не учитываются в модели напрямую, но предполагается, что представленный способ повышения ГАМК с помощью высвобождения из интернейрона оказывает аналогичное влияние на динамику системы, поскольку именно повышение уровня ГАМК в синаптической щели является основным результатом воздействия на мишени GAT-1 и GABA-T.

### **3.3.4 Оценка эффектов эфаптических взаимодействий**

Для оценки эффектов эфаптических взаимодействий были проведены расчеты модели, различавшиеся наличием или отсутствием воздействия потенциала локального поля на мембранные потенциалы пре- и постсинаптического нейронов клеточных подмоделей. Остальные параметры и начальные условия расчетов оставались неизменными.

Количественную оценку согласованности активности нейронов проводили на основе динамического индекса синхронности спайкования (см. раздел 2.2.3). Динамика индекса синхронности для сценариев с учётом эфаптической связи и без нее представлена на Рисунке 3.3.13.

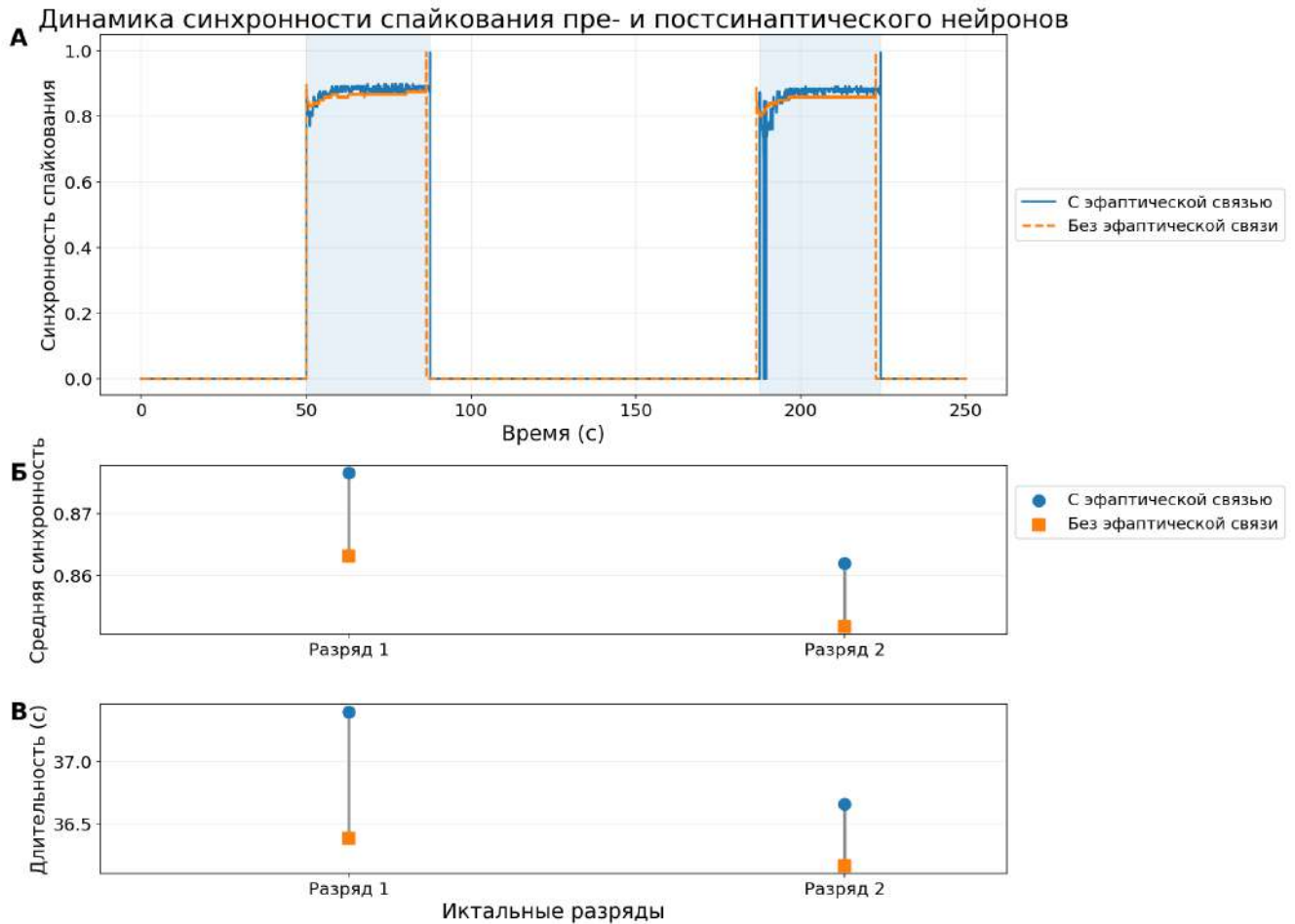


Рисунок 3.3.13 – Влияние эфаптической связи на синхронность спайкования и длительность иктальных разрядов клеточной подмодели. А. Динамика индекса синхронности спайкования пре- и постсинаптического нейронов при наличии и отсутствии эфаптической связи. Заливкой выделены иктальные периоды. Б. Средние значения индекса синхронности в иктальных периодах. В. Длительности иктальных периодов

В интериктальные периоды спайковая активность отсутствовала, поэтому индекс синхронности принимал нулевое значение. При переходе клеточной подмодели в иктальное состояние синхронность пре- и постсинаптического нейронов резко возросла и после короткого переходного участка стабилизировалась на уровне выше 0.8 в обоих сценариях (Рисунок 3.3.13, А).

Для количественного сравнения среднее значение индекса рассчитывали отдельно внутри каждого иктального периода в его собственных временных границах. Краевые участки длительностью 0.5 с исключали из расчета, чтобы уменьшить влияние кратковременных выбросов скользящей корреляции. В обоих произошедших иктальных периодах учёт эфаптической связи сопровождался повышением синхронности спайкования пре- и постсинаптического нейронов (Рисунок 3.3.13, Б). Наиболее выраженное различие наблюдалось во время первого разряда.

Дополнительно была проанализирована длительность иктальных периодов, определяемая по переменной-маркеру состояния постсинаптического нейрона. Наличие эфаптической связи сопровождалось увеличением продолжительности иктальных разрядов (Рисунок 3.3.13, В), причем наибольшее различие также наблюдалось для первого разряда.

Таким образом, полученные результаты показывают, что эфаптическая связь повышает уровень патологической синхронизации и продлевает длительность иктальных периодов. Аналогичный характер влияния эфаптической связи сохранялся среди всех проводимых расчетов, а также для всех клеточных подмоделей, в которых возникала иктальная активность.

Полученные результаты имеют несколько следствий. Во-первых, они показывают, что патологическая нейрональная синхронизация может поддерживаться не только традиционно рассматриваемыми синаптическими взаимодействиями и изменениями клеточной возбудимости, но и воздействием эндогенных электрических полей. Во-вторых, это указывает на целесообразность учёта эфаптических взаимодействий в математических моделях эпилепсии, поскольку их исключение может приводить к неполному описанию механизмов поддержания иктальной активности. Наконец, в более отдаленной перспективе полученный результат позволяет рассматривать эфаптически поддерживаемую синхронизацию как потенциальную мишень для нейромодуляционных воздействий, однако проверка этой гипотезы требует отдельных исследований.

### **3.3.5 Анализ функциональной значимости компонентов клеточной подмодели в формировании эпилептиформной активности**

Для оценки функциональной значимости отдельных компонентов клеточной подмодели был проведен однофакторный анализ возмущений, при котором активность каждого исследуемого компонента изменялась независимо при неизменных значениях остальных параметров модели. Для этого коэффициенты, регулирующие вклад соответствующих ионных каналов, рецепторов, насосов и транспортеров в клеточную динамику, задавались равными 0, 0.5, 0.8, 1.0, 1.2, 1.5 и 2.0 от базового значения, используемого при моделировании стандартного сценария (см. раздел 3.3.2). Таким образом, исследованный диапазон соответствовал изменению активности компонента от полного выключения до двукратного усиления.

Анализ проводился на эпилептогенной клеточной подмодели во время приложения внешнего стимула. В качестве выходной характеристики рассматривалась динамика мембранных потенциалов пре- и постсинаптического нейронов в ответ на стимуляцию: внешне приложенный

ток в случае пресинаптического нейрона и синаптическую передачу в случае постсинаптического нейрона. В зависимости от характера ответа активность классифицировалась как полная, затухающая, отсроченная или отсутствующая. Полной считалась активность, при которой генерация потенциалов действия возникала в начале стимуляции и сохранялась до ее окончания. Затухающей считалась активность, при которой иктальный разряд возникал, но прекращался до окончания стимуляции. К отсроченной относили активность, которая отсутствовала в стимуляции, но возникала в дальнейшем. Активность считалась отсутствующей, если мембранный потенциал не достигал порогового уровня, необходимого для устойчивой генерации потенциалов действия. Примеры указанных типов активности представлены на Рисунке 3.3.14.

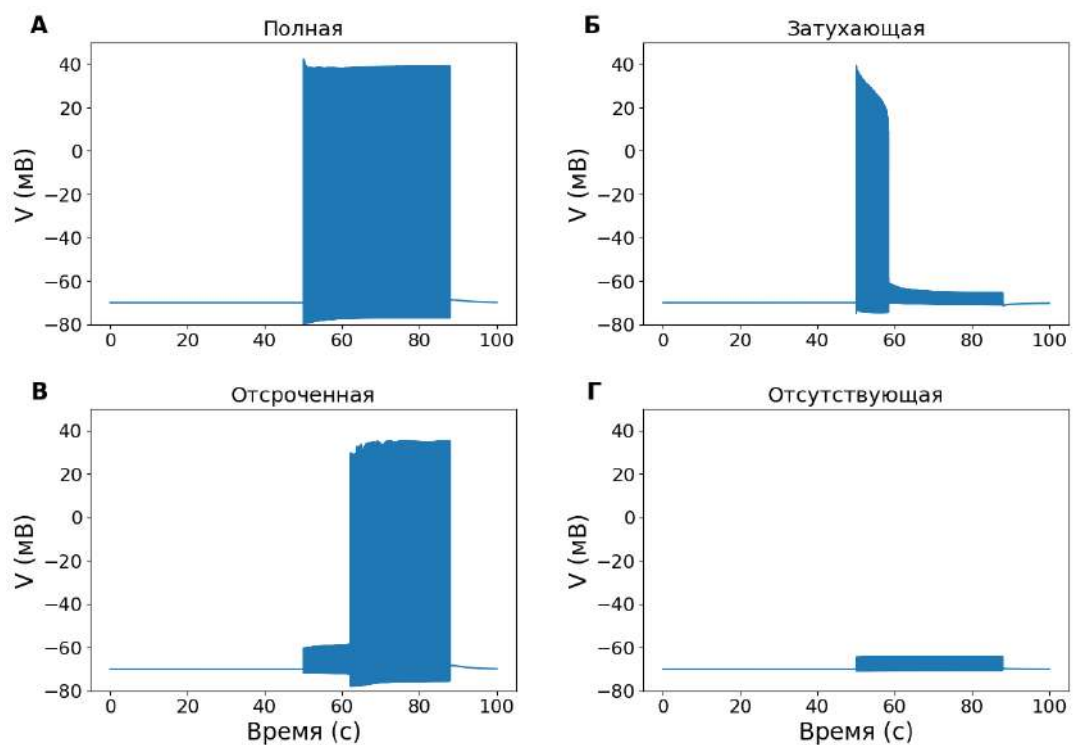


Рисунок 3.3.14 – Примеры типов нейрональной активности, использованных при анализе функциональной значимости компонентов клеточной подмодели. А. Полная активность. Б. Затухающая. В. Отсроченная. Г. Отсутствующая

Результаты проведенных расчетов представлены в Таблице 3.3.1. В базовом случае, соответствующем относительной активности всех компонентов 100%, пре- и постсинаптический нейроны воспроизводили полный иктальный ответ. Наиболее выраженные изменения активности наблюдались при варьировании потенциал-зависимых натриевых, калиевых и кальциевых каналов, АМПА-рецепторов и механизмов активного ионного транспорта.

**Таблица 3.3.1** – Влияние изменения функциональной активности компонентов клеточной подмодели на иктальный ответ

| Компонент           | Компартмент | 0%  | 50% | 80% | 100% | 120% | 150% | 200% |
|---------------------|-------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| VGNAC               | Pre и Post  | Н/Н | Н/Н | П/Н | П/П  | П/П  | П/П  | 3/3  |
| VGKC                | Pre и Post  | Н/Н | 3/3 | П/П | П/П  | П/Н  | Н/Н  | Н/Н  |
| VGCaC               | Pre и Post  | П/Н | П/Н | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |
| AMPA                | Post        | П/Н | П/Н | П/3 | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |
| NMDAR               | Post        | П/П | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |
| GABA <sub>A</sub> R | Pre и Post  | П/П | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |
| GABA <sub>B</sub> R | Pre         | П/П | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |
| mGluR               | Pre         | П/Н | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |
| NKA                 | Pre и Post  | 3/3 | П/П | П/П | П/П  | П/П  | О/Н  | Н/Н  |
| PMCA                | Pre и Post  | П/3 | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/Н  |
| EAAT-2              | Ast         | П/П | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |
| NCX                 | Ast         | П/П | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |
| NKA                 | Ast         | П/3 | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/3  |
| Kir4.1              | Ast         | П/П | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |
| GAT-3               | Ast         | П/П | П/П | П/П | П/П  | П/П  | П/П  | П/П  |

Примечания: В каждой ячейке через косую черту приведен характер активности пресинаптического/постсинаптического нейрона: П – полная; 3 – затухающая; О – отсроченная; Н – отсутствующая. VGKC, VGNAC, VGCaC – потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы; AMPAR, NMDAR, GABA<sub>A</sub>R, GABA<sub>B</sub>R, mGluR – АМПА-, НМДА-, ГАМК<sub>A</sub>-, ГАМК<sub>B</sub>- и метаботропные глутаматные рецепторы; NKA, PMCA – натрий-калиевая и кальциевая АТФазы; EAAT-2 – транспортер возбуждающих аминокислот 2; NCX – натрий-кальциевый обменник; Kir4.1 – калиевые каналы внутреннего выпрямления; GAT-3 – астроцитарный ГАМК-транспортер 3. Обозначения Pre, Post и Ast соответствуют пресинаптическому нейрону, постсинаптическому нейрону и астроциту.

Изменение активности потенциал-зависимых натриевых каналов оказывало выраженное влияние на иктальную активность обоих нейронов. При снижении их активности до 80% полный иктальный разряд сохранялся на пресинаптическом нейроне, тогда как ответ постсинаптического нейрона отсутствовал. При дальнейшем снижении активности натриевых каналов иктальный ответ исчезал и на пресинаптическом нейроне. При двукратном увеличении активности каналов наблюдалось преждевременное затухание активности обоих нейронов. Таким образом, иктальный режим сохранялся только в ограниченном диапазоне активности потенциал-зависимых натриевых каналов.

Аналогичная высокая чувствительность была выявлена для потенциал-зависимых калиевых каналов. Снижение их активности до 50% приводило к нарушению поддержания иктального разряда, тогда как увеличение до 150–200% полностью подавляло его формирование. Полученная немонотонная зависимость показывает, что для воспроизведения устойчивой иктальной активности требуется определенный баланс натриевой и калиевой проводимостей, а отклонение активности калиевых каналов в обе стороны способно нарушать исходный режим.

При этом направления изменения активности данных каналов, приводящие к подавлению иктальной активности – снижение активности натриевых и увеличение активности калиевых каналов – соответствуют известным механизмам действия ряда противоэпилептических препаратов, рассмотренным в разделе 1.3.4.

Иная картина наблюдалась при изменении активности потенциал-зависимых кальциевых каналов и АМПА-рецепторов. В обоих случаях снижение активности компонента не препятствовало формированию полного иктального ответа пресинаптического нейрона, однако приводило к исчезновению устойчивой иктальной активности постсинаптического нейрона. Для потенциал-зависимых кальциевых каналов такой эффект наблюдался при активности 50% и ниже, а для АМПА-рецепторов выраженное подавление постсинаптического ответа возникало уже при снижении активности до 80%. При увеличении активности этих компонентов относительно базового уровня полный иктальный ответ обоих нейронов сохранялся. Таким образом, результаты указывают на высокую значимость обоих компонентов именно для передачи патологического возбуждения от пре- к постсинаптическому нейрону. Это также согласуется с механизмами действия ПЭП, направленных на ингибирование потенциал-зависимых кальциевых каналов и АМПА-рецепторов.

В отличие от АМПА-рецепторов, варьирование активности НМДА-рецепторов не изменяло характера иктального ответа. Такое различие объясняется функциональной ролью двух типов глутаматных рецепторов. Активация АМПА-рецепторов непосредственно обеспечивает быстрый деполяризующий ток, необходимый для возбуждения постсинаптической мембраны, тогда как НМДА-рецепторы наряду с вкладом в деполяризацию обеспечивают поступление  $\text{Ca}^{2+}$ , связанное прежде всего с запуском внутриклеточных механизмов долговременной синаптической пластичности. Роль АМПА- и НМДА-рецепторов в этих процессах рассмотрена в разделе 1.2.3.

Изменение активности ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов также не приводило к изменению характера ответа. Аналогичный результат был получен для астроцитарного ГАМК-транспортера GAT-3. Это связано с тем, что в стандартном сценарии концентрация ГАМК во внеклеточном пространстве поддерживается на низком уровне и оказывает лишь слабое постоянное тормозное воздействие на нейроны. При таких условиях изменение активности рецепторов и транспортера само по себе практически не изменяет суммарный тормозный ток. Напротив, при дополнительном высвобождении ГАМК интернейроном ее концентрация возрастает на порядок, что приводит к выраженному подавлению синаптической передачи, как показано в разделе 3.3.3.2.

Для метаботропных глутаматных рецепторов только полное выключение приводило к исчезновению постсинаптического ответа при сохранении полной активности пресинаптического нейрона. Следовательно, система обладает высокой устойчивостью к частичному изменению активности данных рецепторов, однако результаты их полного выключения указывают на необходимость учёта данного компонента при описании синаптической передачи.

Варьирование астроцитарных компонентов гомеостаза EAAT-2, NCX и Kir4.1 не приводило к изменению характера иктального ответа. Эти компоненты участвуют в регуляции концентраций нейромедиаторов и ионов во внеклеточном пространстве, однако в условиях стандартного сценария изолированное изменение каждого из них не вызывало изменений, достаточных для прекращения передачи патологического возбуждения.

Более выраженная зависимость наблюдалась для натрий-калиевой АТФазы нейронов. При ее полном выключении иктальная активность возникала на обоих нейронах, однако постепенно затухала. При активности от 50 до 120% сохранялся полный иктальный ответ. Однако увеличение активности натрий-калиевой АТФазы до 150% приводило к отсроченному возникновению активности пресинаптического нейрона и отсутствию устойчивого ответа постсинаптического нейрона, тогда как при двукратном усилении активность обоих нейронов полностью подавлялась. Таким образом, как недостаточная, так и чрезмерная активность натрий-калиевой АТФазы нарушала воспроизведение исходного иктального режима. Полученный результат соответствует роли данного насоса в поддержании трансмембранных градиентов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ : при его выключении нарушается восстановление ионного баланса в ходе продолжительной активности, тогда как чрезмерное усиление транспорта препятствует поддержанию деполяризации, необходимой для генерации потенциалов действия.

Для кальциевой АТФазы выраженные изменения наблюдались только при крайних значениях активности. При полном выключении постсинаптическая активность становилась затухающей, а при двукратном усилении – отсутствовала, тогда как пресинаптический нейрон сохранял полный иктальный ответ. Таким образом, изменение активности кальциевой АТФазы преимущественно влияло на передачу возбуждения к постсинаптическому нейрону.

Сходная зависимость наблюдалась для астроцитарной натрий-калиевой АТФазы. При ее полном выключении и двукратном усилении активность постсинаптического нейрона становилась затухающей при сохранении полного ответа пресинаптического нейрона. При промежуточных значениях активности исходный иктальный режим сохранялся. Это указывает на преимущественное влияние астроцитарной натрий-калиевой АТФазы на поддержание постсинаптического ответа.

Таким образом, проведенный анализ позволил разделить компоненты клеточной подмодели по характеру их влияния на эпилептиформную активность. 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. В то же время иктальный режим оказался устойчивым к изолированному варьированию остальных исследованных рецепторов, каналов и транспортеров в исследованном диапазоне.

## 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, включающая пресинаптический и постсинаптический нейроны, интернейрон, перисинаптический астроцит и внеклеточное пространство. Модель описывает динамику мембранных потенциалов, концентраций ионов и нейромедиаторов, потенциал-зависимых ионных каналов, клеточных рецепторов и механизмов активного ионного транспорта. В ней представлены основные молекулярные мишени противоэпилептических препаратов и учитывается 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 эфептических взаимодействий.

Численные расчеты разработанной многоуровневой модели продемонстрировали согласованное воспроизведение эпилептиформной активности на региональном и клеточном уровнях. Проведенные эксперименты по модуляции основных молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов показали, что модель воспроизводит ожидаемые противосудорожные эффекты и позволяет проследивать их проявление на различных уровнях организации мозга. Изменение активности потенциал-зависимых  $\text{Na}^+$ - и  $\text{K}^+$ -каналов преимущественно влияло на формирование и поддержание иктальной активности, тогда как ингибирование потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и АМПА-рецепторов приводило к нарушению передачи патологического возбуждения от пре- к постсинаптическому нейрону. Усиление ГАМКергического торможения приводило к прекращению синаптической передачи и

предотвращению развития иктальных периодов. Полученные результаты согласуются с известными механизмами действия ПЭП. При этом в проведенных расчетах фармакологическое воздействие моделировалось посредством изменения активности соответствующих молекулярных мишеней без учёта фармакокинетики и зависимости эффекта от концентрации конкретного препарата. Поэтому результаты характеризуют последствия модуляции отдельных молекулярных механизмов, но не представляют собой количественный прогноз действия конкретных ПЭП.

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. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в рамках разработанной модели эфаптические взаимодействия способствуют 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. В частности, перспективными направлениями являются использование более детализированной кинетики потенциал-зависимых ионных каналов и включение внутриклеточных сигнальных путей, связанных с активацией ГАМК<sub>B</sub>- и метаботропных глутаматных рецепторов.

Дальнейшее развитие фармакологической составляющей модели может быть направлено на переход от качественного моделирования модуляции молекулярных мишеней к количественному моделированию действия конкретных противоэпилептических препаратов. Для этого необходимо дополнить модель описанием фармакокинетических процессов и концентрационно-зависимого воздействия препаратов на соответствующие молекулярные

мишени, а также провести идентификацию и валидацию параметров на основе экспериментальных данных. С этой целью перспективным является сопряжение разработанной модели мозга с другими математическими моделями физиологических систем, реализованными в BioUML.

Кроме того, полученные результаты о влиянии эфapticких взаимодействий на патологическую синхронизацию позволяют в дальнейшем рассмотреть возможность использования разработанной модели для исследования 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 противоэпилептических препаратов.
3. Разработанная клеточная модель интегрирована в базовую многоуровневую математическую модель эпилептических припадков. В результате получена расширенная модель, связывающая динамику возникновения и распространения эпилептиформной активности между областями мозга с биофизическими процессами клеточного уровня и учитывающая эфapticкое воздействие потенциала локального поля на мембранные потенциалы нейронов.
4. Численные эксперименты по модуляции основных молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов показали, что разработанная многоуровневая модель воспроизводит ожидаемые противосудорожные эффекты и позволяет проследивать их проявление на клеточном и региональном уровнях организации мозга.
5. Численно показано, что учёт эфapticких взаимодействий повышает синхронность спайковой активности пре- и постсинаптического нейронов и увеличивает продолжительность иктальных периодов. Данный характер влияния сохранился во всех проведенных расчетах и во всех клеточных подмоделях, в которых возникала иктальная 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 эпилептических 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 других изданиях, 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 противосудорожных 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».

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**АМПА** – альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота;

**ГАМК** – гамма-аминомасляная кислота;

**ДВД** – долговременная депрессия;

**ДВП** – долговременная потенция;

**НМДА** – N-метил-D-аспартат;

**ОДУ** – обыкновенное дифференциальное уравнение;

**ПД** – потенциал действия;

**ПЛП** – потенциал локального поля;

**ПП** – потенциал покоя;

**ПСУ (PSD)** – постсинаптическое уплотнение (англ. postsynaptic density);

**ПЭП** – противозепилептические препараты;

**ЦНС** – центральная нервная система;

**ЭВМ** – электронно-вычислительная машина;

**ЭСМ (ESM)** – экстраинаптическая мембрана (англ. extrasynaptic membrane);

**ЭЭГ** – электроэнцефалограмма;

**BioUML** – Biological Universal Modeling Language;

**ECS** – внеклеточное пространство;

**PsC** – перинаптическая зона;

**SBGN** – Systems Biology Graphical Notation;

**SBML** – Systems Biology Markup Language;

**TVB** – The Virtual Brain;

**Ca<sup>2+</sup>** – ион кальция;

**Cl<sup>-</sup>** – ион хлора;

**K<sup>+</sup>** – ион калия;

**Na<sup>+</sup>** – ион натрия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Devinsky, O. Epilepsy / O. Devinsky, A. Vezzani, T. J. O'Brien [и др.] // Nature Reviews Disease Primers 2018 4:1. – 2018. – Т. 4. – № 1. – С. 18024
2. Chen, Z. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study / Z. Chen, M. J. Brodie, D. Liew, P. Kwan // JAMA Neurology. – 2018. – Т. 75. – № 3. – С. 279-286
3. Depannemaecker, D. A unified physiological framework of transitions between seizures, sustained ictal activity and depolarization block at the single neuron level / D. Depannemaecker, A. Ivanov, D. Lillo [и др.] // Journal of computational neuroscience. – 2022. – Т. 50. – № 1. – С. 33-49
4. Wei, Y. Oxygen and seizure dynamics: II. Computational modeling / Y. Wei, G. Ullah, J. Ingram, S. J. Schiff // Journal of neurophysiology. – 2014. – Т. 112. – № 2. – С. 213-223
5. Chizhov, A. V. Minimal model of interictal and ictal discharges «Epileptor-2» / A. V. Chizhov, A. V. Zefirov, D. V. Amakhin [и др.] // PLoS computational biology. – 2018. – Т. 14. – № 5
6. Golomb, D. Propagating neuronal discharges in neocortical slices: computational and experimental study / D. Golomb, Y. Amitai // Journal of neurophysiology. – 1997. – Т. 78. – № 3. – С. 1199-1211
7. Compte, A. Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (<1 Hz) and wave propagations in a cortical network model / A. Compte, M. V. Sanchez-Vives, D. A. McCormick, X. J. Wang // Journal of neurophysiology. – 2003. – Т. 89. – № 5. – С. 2707-2725
8. Bazhenov, M. Cellular and network mechanisms of electrographic seizures / M. Bazhenov, I. Timofeev, F. Fröhlich, T. J. Sejnowski // Drug Discovery Today: Disease Models. – 2008. – Т. 5. – № 1. – С. 45-57
9. Zhang, H. Predicting seizure by modeling synaptic plasticity based on EEG signals - a case study of inherited epilepsy / H. Zhang, J. Su, Q. Wang [и др.] // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. – 2018. – Т. 56. – С. 330-343
10. Proix, T. Individual brain structure and modelling predict seizure propagation / T. Proix, F. Bartolomei, M. Guye, V. K. Jirsa // Brain : a journal of neurology. – 2017. – Т. 140. – № 3. – С. 641-654
11. Sanzleon, P. The virtual brain: A simulator of primate brain network dynamics / P. Sanzleon, S. A. Knock, M. M. Woodman [и др.] // Frontiers in Neuroinformatics. – 2013. – Т. 7. – № MAY. – С. 47900

12. Makhalova, J. Virtual epileptic patient brain modeling: Relationships with seizure onset and surgical outcome / J. Makhalova, S. Medina Villalon, H. Wang [и др.] // *Epilepsia*. – 2022. – Т. 63. – № 8. – С. 1942-1955
13. Löscher, W. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options / W. Löscher, H. Potschka, S. M. Sisodiya, A. Vezzani // *Pharmacological reviews*. – 2020. – Т. 72. – № 3. – С. 606-638
14. Kolpakov, F. BioUML-towards a universal research platform / F. Kolpakov, I. Akberdin, I. Kiselev [и др.] // *Nucleic acids research*. – 2022. – Т. 50. – № W1. – С. W124-W131
15. Kolpakov, F. BioUML: an integrated environment for systems biology and collaborative analysis of biomedical data / F. Kolpakov, I. Akberdin, T. Kashapov [и др.] // *Nucleic acids research*. – 2019. – Т. 47. – № W1. – С. W225-W233
16. Greg Stacey, R. Computational study of synchrony in fields and microclusters of ephaptically coupled neurons / R. Greg Stacey, L. Hilbert, T. Quail // *Journal of Neurophysiology*. – 2015. – Т. 113. – № 9. – С. 3229
17. Rabinovitch, A. Ephaptic conduction in tonic-clonic seizures / A. Rabinovitch, R. Rabinovitch, E. Smolik [и др.] // *Frontiers in neurology*. – 2024. – Т. 15
18. Кондрахин, П. Ю. Многоуровневая математическая модель эпилептических припадков / П. Ю. Кондрахин, Ф. А. Колпаков // *Математическая биология и биоинформатика*. – 2023. – Т. 18. – № 2. – С. 479-516
19. Кондрахин, П. Ю. Модуль Brain для платформы BioUML / П. Ю. Кондрахин, Ф. А. Колпаков. – Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», 2024.
20. Кондрахин, П. Ю. Способ моделирования активности головного мозга пациента с эпилепсией / П. Ю. Кондрахин, Ф. А. Колпаков. – Российская Федерация : Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», 2025.
21. Смирнова, Е. Г. Анатомия человека. Нервная система: учеб.-метод. пособие / Е. Г. Смирнова, В. И. Казанцева. – Минск : ИВЦ Минфина, 2008. – 110 с.
22. Izhikevich, E. Dynamical systems in neuroscience / E. Izhikevich. – Cambridge, Massachusetts : The MIT Press, 2007. – 503 с.
23. Яковлева, О. В. Физиология возбудимых систем. Часть 1 : учебно-методическое пособие / О. В. Яковлева, Яковлев А. В., Хазипов Р. Н., Ситдикова Г. Ф. – Казань : Казанский федеральный университет, 2010. – 43 с.

24. Lynch, M. A. Long-term potentiation and memory / M. A. Lynch // *Physiological reviews*. – 2004. – Т. 84. – № 1. – С. 87-136
25. Hanson, Rick. Buddha's brain : the practical neuroscience of happiness, love & wisdom / Rick. Hanson, Richard. Mendius. – New Harbinger Publications, 2009. – 251 с.
26. Балезина, О. П. Физиология: биопотенциалы и электрическая активность клеток : учебное пособие для вузов / О. П. Балезина, А. Е. Гайдуков, Сергеев И. Ю. – Москва : Издательство Юрайт, 2023.
27. Perucca, P. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology / P. Perucca, F. Dubeau, J. Gotman // *Brain : a journal of neurology*. – 2014. – Т. 137. – № Pt 1. – С. 183-196
28. Jirsa, V. K. On the nature of seizure dynamics / V. K. Jirsa, W. C. Stacey, P. P. Quilichini [и др.] // *Brain : a journal of neurology*. – 2014. – Т. 137. – № Pt 8. – С. 2210-2230
29. Löscher, W. Single-Target Versus Multi-Target Drugs Versus Combinations of Drugs With Multiple Targets: Preclinical and Clinical Evidence for the Treatment or Prevention of Epilepsy / W. Löscher // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Т. 12. – С. 730257
30. Kondrakhin, P. Y. Modular Model of Neuronal Activity That Captures the Dynamics of Main Molecular Targets of Antiepileptic Drugs / P. Y. Kondrakhin, F. A. Kolpakov // *International journal of molecular sciences*. – 2026. – Т. 27. – № 1. – С. 490
31. Boddum, K. Astrocytic GABA transporter activity modulates excitatory neurotransmission / K. Boddum, T. P. Jensen, V. Magloire [и др.] // *Nature communications*. – 2016. – Т. 7
32. Flanagan, B. A Computational Study of Astrocytic GABA Release at the Glutamatergic Synapse: EAAT-2 and GAT-3 Coupled Dynamics / B. Flanagan, L. McDaid, J. J. Wade [и др.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2021. – Т. 15. – С. 682460
33. Héja, L. Astrocytes convert network excitation to tonic inhibition of neurons / L. Héja, G. Nyitrai, O. Kékesi [и др.] // *BMC Biology* 2012 10:1. – 2012. – Т. 10. – № 1. – С. 26-
34. Katz, B. Electric interaction between two adjacent nerve fibres / B. Katz, O. H. Schmitt // *The Journal of Physiology*. – 1940. – Т. 97. – № 4. – С. 471-488
35. Jefferys, J. G. Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions / J. G. Jefferys // *Physiological Reviews*. – 1995. – Т. 75. – № 4. – С. 689-723
36. Ramon, F. Ephaptic transmission in squid giant axons / F. Ramon, J. W. Moore // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 1978. – Т. 234. – № 5. – С. C162-C169
37. Arvanitaki, A. EFFECTS EVOKED IN AN AXON BY THE ACTIVITY OF A CONTIGUOUS ONE / A. Arvanitaki // *Journal of Neurophysiology*. – 1942. – Т. 5. – № 2. – С. 89-108

38. Weiss, S. A. Field effects in the CNS play functional roles / S. A. Weiss, D. S. Faber // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2010. – Т. 4
39. Berretta, N. Postsynaptic hyperpolarization increases the strength of AMPA-mediated synaptic transmission at large synapses between mossy fibers and CA3 pyramidal cells / N. Berretta, A. V. Rossokhin, A. M. Kasyanov [и др.] // *Neuropharmacology*. – 2000. – Т. 39. – № 12. – С. 2288-2301
40. Kamermans, M. Hemichannel-mediated inhibition in the outer retina / M. Kamermans, I. Fahrenfort, K. Schultz [и др.] // *Science*. – 2001. – Т. 292. – № 5519. – С. 1178-1180
41. Markram, H. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs / H. Markram, J. Lübke, M. Frotscher, B. Sakmann // *Science*. – 1997. – Т. 275. – № 5297. – С. 213-215
42. Voronin, L. L. Evidence for an ephaptic feedback in cortical synapses: Postsynaptic hyperpolarization alters the number of response failures and quantal content / L. L. Voronin, M. Volgushev, M. Sokolov [и др.] // *Neuroscience*. – 1999. – Т. 92. – № 2. – С. 399-405
43. Anastassiou, C. A. Ephaptic coupling of cortical neurons / C. A. Anastassiou, R. Perin, H. Markram, C. Koch // *Nature Neuroscience*. – 2011. – Т. 14. – № 2. – С. 217-224
44. Chan, C. Y. Modulation by applied electric fields of Purkinje and stellate cell activity in the isolated turtle cerebellum. / C. Y. Chan, C. Nicholson // *The Journal of Physiology*. – 1986. – Т. 371. – № 1. – С. 89-114
45. Radman, T. Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: Implications for endogenous field effects / T. Radman, Y. Su, H. A. Je [и др.] // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – Т. 27. – № 11. – С. 3030-3036
46. Radman, T. Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro / T. Radman, R. L. Ramos, J. C. Brumberg, M. Bikson // *Brain Stimulation*. – 2009. – Т. 2. – № 4
47. Bikson, M. Effect of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro / M. Bikson, M. Inoue, H. Akiyama [и др.] // *Journal of Physiology*. – 2004. – Т. 557. – № 1. – С. 175-190
48. Deans, J. K. Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields / J. K. Deans, A. D. Powell, J. G. R. Jefferys // *Journal of Physiology*. – 2007. – Т. 583. – № 2. – С. 555-565
49. Fröhlich, F. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity / F. Fröhlich, D. A. McCormick // *Neuron*. – 2010. – Т. 67. – № 1. – С. 129-143

50. Han, K.-S. Ephaptic Coupling Promotes Synchronous Firing of Cerebellar Purkinje Cells / K.-S. Han, C. Guo, C. H. Chen [и др.] // *Neuron*. – 2018. – Т. 100. – № 3. – С. 564-578.e3
51. Rebollo, B. Modulation of intercolumnar synchronization by endogenous electric fields in cerebral cortex / B. Rebollo, B. Telenczuk, A. Navarro-Guzman [и др.] // *Science Advances*. – 2021. – Т. 7. – № 10
52. Cunha, G. M. Ephaptic entrainment in hybrid neuronal model / G. M. Cunha, G. Corso, J. G. V. Miranda, G. Z. Dos Santos Lima // *Scientific reports*. – 2022. – Т. 12. – № 1
53. Kondrakhin, P. Ephaptic Coupling and Regular Firing Optimize Tactile Signal Transmission in the Dorsal Column / P. Kondrakhin, S. Dubrovin, M. S. Kabir [и др.] // *Proceedings - 7th International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces, CNN 2025*. – 2025. – С. 40-43
54. Kondrakhin, P. Y. Regular afferent activity and structural homogeneity gate ephaptic synchronization in the dorsal column / P. Y. Kondrakhin, S. V. Dubrovin, F. A. Kolpakov, B. Sagalajev // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2026. – Т. 20
55. Hodgkin, A. L. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve / A. L. Hodgkin, A. F. Huxley // *The Journal of Physiology*. – 1952. – Т. 117. – № 4. – С. 500-544
56. Frankenhaeuser, B. The action potential in the myelinated nerve fibre of *Xenopus laevis* as computed on the basis of voltage clamp data / B. Frankenhaeuser, A. F. Huxley // *The Journal of Physiology*. – 1964. – Т. 171. – № 2. – С. 302-315
57. Tabak, J. Fast-Activating Voltage- and Calcium-Dependent Potassium (BK) Conductance Promotes Bursting in Pituitary Cells: A Dynamic Clamp Study / J. Tabak, M. Tomaiuolo, A. E. Gonzalez-Iglesias [и др.] // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Т. 31. – № 46. – С. 16855-16863
58. Goldman, L. Computation of Impulse Conduction in Myelinated Fibers; Theoretical Basis of the Velocity-Diameter Relation / L. Goldman, J. S. Albus // *Biophysical Journal*. – 1968. – Т. 8. – № 5. – С. 596-607
59. Cserecsik, D. Hodgkin–Huxley type modelling and parameter estimation of GnRH neurons / D. Cserecsik, I. Farkas, G. Szederkényi [и др.] // *Biosystems*. – 2010. – Т. 100. – № 3. – С. 198-207
60. FITZHUGH, R. Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations. / R. FITZHUGH // *The Journal of general physiology*. – 1960. – Т. 43. – № 5. – С. 867-896
61. Nagumo, J. An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon\* / J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa // *Proceedings of the IRE*. – 1962. – Т. 50. – № 10. – С. 2061-2070
62. Morris, C. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber / C. Morris, H. Lecar // *Biophysical Journal*. – 1981. – Т. 35. – № 1. – С. 193-213

63. Grindrod, P. Comparison principles in the analysis of reaction-diffusion systems modelling unmyelinated nerve fibres / P. Grindrod, B. D. Sleeman // *Mathematical Medicine and Biology*. – 1984. – Т. 1. – № 4. – С. 343-363
64. Burkitt, A. N. A review of the integrate-and-fire neuron model: I. Homogeneous synaptic input / A. N. Burkitt // *Biological Cybernetics*. – 2006. – Т. 95. – № 1. – С. 1-19
65. Jolivet, R. Generalized integrate-and-fire models of neuronal activity approximate spike trains of a detailed model to a high degree of accuracy / R. Jolivet, T. J. Lewis, W. Gerstner // *Journal of Neurophysiology*. – 2004. – Т. 92. – № 2. – С. 959-976
66. Рубин, А. Б. Биофизика : учебно-методическое пособие. Т. 2 / А. Б. Рубин. – Москва, 1999.
67. Perea, G. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information / G. Perea, M. Navarrete, A. Araque // *Trends in Neurosciences*. – 2009. – Т. 32. – № 8. – С. 421-431
68. Izhikevich, E. M. NEURAL EXCITABILITY, SPIKING AND BURSTING / E. M. Izhikevich // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. – 2012. – Т. 10. – № 6. – С. 1171-1266
69. Saggio, M. L. Fast-Slow Bursters in the Unfolding of a High Codimension Singularity and the Ultra-slow Transitions of Classes / M. L. Saggio, A. Spiegler, C. Bernard, V. K. Jirsa // *Journal of mathematical neuroscience*. – 2017. – Т. 7. – № 1
70. Blenkinsop, A. The dynamic evolution of focal-onset epilepsies--combining theoretical and clinical observations / A. Blenkinsop, A. Valentin, M. P. Richardson, J. R. Terry // *The European journal of neuroscience*. – 2012. – Т. 36. – № 2. – С. 2188-2200
71. McIntosh, A. The development of a noisy brain / A. McIntosh, N. Kovacevic, S. Lippe [и др.] // *Archives Italiennes de Biologie*. – 2010. – Т. 148. – № 3. – С. 323-337
72. Proix, T. How do parcellation size and short-range connectivity affect dynamics in large-scale brain network models? / T. Proix, A. Spiegler, M. Schirner [и др.] // *NeuroImage*. – 2016. – Т. 142. – С. 135-149
73. Alamir, M. Synaptic plasticity based model for epileptic seizures / M. Alamir, James. S. Welsh, Graham. C. Goodwin // *Automatica*. – 2011. – Т. 47. – № 6. – С. 1183-1192
74. Proix, T. Permittivity Coupling across Brain Regions Determines Seizure Recruitment in Partial Epilepsy / T. Proix, F. Bartolomei, P. Chauvel [и др.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2014. – Т. 34. – № 45. – С. 15009-15021
75. Izhikevich, E. M. Which Model to Use for Cortical Spiking Neurons? / E. M. Izhikevich // *IEEE Transactions on Neural Networks*. – 2004. – Т. 15. – № 5. – С. 1063-1070

76. Ingram, J. Oxygen and seizure dynamics: I. Experiments / J. Ingram, C. Zhang, J. R. Cressman [и др.] // *Journal of Neurophysiology*. – 2014. – Т. 112. – № 2. – С. 205-212
77. Earnshaw, B. A. Biophysical model of AMPA receptor trafficking and its regulation during long-term potentiation/long-term depression / B. A. Earnshaw, P. C. Bressloff // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. – 2006. – Т. 26. – № 47. – С. 12362-12373
78. Borjkhani, M. Computational modeling of opioid-induced synaptic plasticity in hippocampus / M. Borjkhani, F. Bahrami, M. Janahmadi // *PLOS ONE*. – 2018. – Т. 13. – № 3. – С. e0193410
79. Tsodyks, M. Neural Networks with Dynamic Synapses / M. Tsodyks, K. Pawelzik, H. Markram // *Neural Computation*. – 1998. – Т. 10. – № 4. – С. 821-835
80. Toman, M. The influence of astrocytic leaflet motility on ionic signalling and homeostasis at active synapses / M. Toman, J. J. Wade, A. Verkhratsky [и др.] // *Scientific Reports* 2023 13:1. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 3050-
81. Blot, A. Ultra-rapid axon-axon ephaptic inhibition of cerebellar Purkinje cells by the pinceau / A. Blot, B. Barbour // *Nature Neuroscience*. – 2014. – Т. 17. – № 2. – С. 289-295
82. Govindaraju, A. C. Nonquantal transmission at the vestibular hair cell–calyx synapse: KLV currents modulate fast electrical and slow K<sup>+</sup> potentials / A. C. Govindaraju, I. H. Quraishi, A. Lysakowski [и др.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2023. – Т. 120. – № 2
83. Sierksma, M. C. Using ephaptic coupling to estimate the synaptic cleft resistivity of the calyx of Held synapse / M. C. Sierksma, G. J. G. Borst // *PLoS Computational Biology*. – 2021. – Т. 17. – № 10
84. Shneider, M. N. Correlation of action potentials in adjacent neurons / M. N. Shneider, M. Pekker // *Physical Biology*. – 2015. – Т. 12. – № 6
85. Chawla, A. On Axon Interaction and Its Role in Neurological Networks / A. Chawla, S. Morgera, A. Snider // *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 790-796
86. Binczak, S. Ephaptic coupling of myelinated nerve fibers / S. Binczak, J. C. Eilbeck, A. C. Scott // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. – 2001. – Т. 148. – № 1-2. – С. 159-174
87. Schmidt, H. Action potential propagation and synchronisation in myelinated axons / H. Schmidt, T. R. Knösche // *PLoS Computational Biology*. – 2019. – Т. 15. – № 10
88. Schmidt, H. Ephaptic coupling in white matter fibre bundles modulates axonal transmission delays / H. Schmidt, G. Hahn, G. Deco, T. R. Knösche // *PLoS Computational Biology*. – 2021. – Т. 17. – № 2

89. Schmidt, H. Modelling the effect of ephaptic coupling on spike propagation in peripheral nerve fibres / H. Schmidt, T. R. Knösche // *Biological Cybernetics*. – 2022. – Т. 116. – № 4. – С. 461-473
90. Anastassiou, C. A. The effect of spatially inhomogeneous extracellular electric fields on neurons / C. A. Anastassiou, S. M. Montgomery, M. Barahona [и др.] // *Journal of Neuroscience*. – 2010. – Т. 30. – № 5. – С. 1925-1936
91. Goldwyn, J. H. Neuronal coupling by endogenous electric fields: Cable theory and applications to coincidence detector neurons in the auditory brain stem / J. H. Goldwyn, J. Rinzel // *Journal of Neurophysiology*. – 2016. – Т. 115. – № 4. – С. 2033-2051
92. Ruffini, G. Realistic modeling of mesoscopic ephaptic coupling in the human brain / G. Ruffini, R. Salvador, E. Tadayon [и др.] // *PLoS Computational Biology*. – 2020. – Т. 16. – № 6
93. Ellingsrud, A. J. Finite Element Simulation of Ionic Electrodifffusion in Cellular Geometries / A. J. Ellingsrud, A. Solbrå, G. T. Einevoll [и др.] // *Frontiers in Neuroinformatics*. – 2020. – Т. 14. – С. 506706
94. Madden, L. R. Multifomity of extracellular microelectrode recordings from Ad neurons in the dorsal root ganglia: a computational modeling study / L. R. Madden, R. D. Graham, S. F. Lempka, T. M. Bruns // *Journal of Neurophysiology*. – 2024. – Т. 131. – № 2. – С. 261-277
95. Ladenbauer, J. Weak electric fields promote resonance in neuronal spiking activity: Analytical results from two-compartment cell and network models / J. Ladenbauer, K. Obermayer // *PLoS Computational Biology*. – 2019. – Т. 15. – № 4
96. Rabinovitch, A. Ephaptic conduction in tonic-clonic seizures / A. Rabinovitch, R. Rabinovitch, E. Smolik [и др.] // *Frontiers in Neurology*. – 2024. – Т. 15
97. Doubovikov, E. D. Electric Field Effects on Brain Activity: Implications for Epilepsy and Burst Suppression / E. D. Doubovikov, N. A. Serdyukova, S. B. Greenberg [и др.] // *Cells*. – 2023. – Т. 12. – № 18
98. Nawafleh, S. Quantum Mechanical Aspects in the Pathophysiology of Neuropathic Pain / S. Nawafleh, A. B. Qaswal, O. Alali [и др.] // *Brain Sciences*. – 2022. – Т. 12. – № 5
99. Naud, R. Linking demyelination to compound action potential dispersion with a spike-diffuse-spike approach / R. Naud, A. Longtin // *Journal of Mathematical Neuroscience*. – 2019. – Т. 9. – № 1
100. Reutskiy, S. Conduction in bundles of demyelinated nerve fibers: Computer simulation / S. Reutskiy, E. Rossoni, B. Tirozzi // *Biological Cybernetics*. – 2003. – Т. 89. – № 6. – С. 439-448

101. Kondrakhin, P. Y. Ephaptic coupling between neurons: A systematic review of mathematical models / P. Y. Kondrakhin, Dubrovin S.V., Chupov E.A. [и др.] // BMC Bioinformatics. – 2026
102. Proix, T. Individual brain structure and modelling predict seizure propagation / T. Proix, F. Bartolomei, M. Guye, V. K. Jirsa // Brain. – 2017. – Т. 140. – № 3. – С. 641-654
103. Sousa, M. P. B. de. Thermal effects and ephaptic entrainment in Hodgkin-Huxley model / M. P. B. de Sousa, G. M. Cunha, G. Corso, G. Z. dos Santos Lima // Scientific reports. – 2024. – Т. 14. – № 1
104. Wendling, F. Multiscale neuro-inspired models for interpretation of EEG signals in patients with epilepsy / F. Wendling, E. Koksal-Ersoz, M. Al-Harrach [и др.] // Clinical Neurophysiology. – 2024. – Т. 161. – С. 198-210
105. Hater, T. Arbor-TVB: a novel multi-scale co-simulation framework with a case study on neural-level seizure generation and whole-brain propagation / T. Hater, J. Courson, H. Lu [и др.] // Frontiers in Computational Neuroscience. – 2026. – Т. 19
106. Moosavi, S. A. Critical dynamics in the spread of focal epileptic seizures: Network connectivity, neural excitability and phase transitions / S. A. Moosavi, V. K. Jirsa, W. Truccolo // PLOS ONE. – 2022. – Т. 17. – № 8. – С. e0272902
107. Desikan, R. S. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest / R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl [и др.] // NeuroImage. – 2006. – Т. 31. – № 3. – С. 968-980
108. Hucka, M. The Systems Biology Markup Language (SBML): Language Specification for Level 3 Version 2 Core Release 2 / M. Hucka, F. T. Bergmann, C. Chaouiya [и др.] // Journal of Integrative Bioinformatics. – 2019. – Т. 16. – № 2
109. Novère, N. Le. The Systems Biology Graphical Notation / N. Le Novère, M. Hucka, H. Mi [и др.] // Nature Biotechnology. – 2009. – Т. 27. – № 8. – С. 735-741
110. Hindmarsh, A. C. SUNDIALS / A. C. Hindmarsh, P. N. Brown, K. E. Grant [и др.] // ACM Transactions on Mathematical Software. – 2005. – Т. 31. – № 3. – С. 363-396
111. Hairer, E. Solving Ordinary Differential Equations II: Stiff and Differential-Algebraic Problems / E. Hairer, G. Wanner. – Heidelberg, Berlin : Springer-Verlag, 1996. – 614 с.
112. Dormand, J. R. A family of embedded Runge-Kutta formulae / J. R. Dormand, P. J. Prince // Journal of Computational and Applied Mathematics. – 1980. – Т. 6. – № 1. – С. 19-26
113. Hernández, A. I. A multiformalism and multiresolution modelling environment: application to the cardiovascular system and its regulation / A. I. Hernández, V. Le Rolle, A. Defontaine,

G. Carrault // Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences. – 2009. – T. 367. – № 1908. – C. 4923

114. Jirsa, V. K. The Virtual Epileptic Patient: Individualized whole-brain models of epilepsy spread / V. K. Jirsa, T. Proix, D. Perdikis [и др.] // NeuroImage. – 2017. – T. 145. – C. 377-388

115. Li, L. A Computational Model to Investigate GABA-Activated Astrocyte Modulation of Neuronal Excitation / L. Li, J. Zhou, H. Sun [и др.] // Computational and Mathematical Methods in Medicine. – 2020. – T. 2020. – C. 1-13

116. Verkhratsky, A. Astroglial cradle in the life of the synapse / A. Verkhratsky, M. Nedergaard // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2014. – T. 369. – № 1654. – C. 20130595

117. Benediktsson, A. M. Ballistic labeling and dynamic imaging of astrocytes in organotypic hippocampal slice cultures / A. M. Benediktsson, S. J. Schachtele, S. H. Green, M. E. Dailey // Journal of Neuroscience Methods. – 2005. – T. 141. – № 1. – C. 41-53

118. Oberheim, N. A. Uniquely Hominid Features of Adult Human Astrocytes / N. A. Oberheim, T. Takano, X. Han [и др.] // The Journal of Neuroscience. – 2009. – T. 29. – № 10. – C. 3276-3287

119. Kapus, G. AMPA receptor antagonists, GYKI 52466 and NBQX, do not block the induction of long-term potentiation at therapeutically relevant concentrations / G. Kapus, J. I. Székely, J. Durand [и др.] // Brain Research Bulletin. – 2000. – T. 52. – № 6. – C. 511-517

120. Parada, J. NBQX does not affect learning and memory tasks in mice: a comparison with D-CPPene and ifenprodil / J. Parada, S. J. Czuczwar, W. A. Turski // Cognitive Brain Research. – 1992. – T. 1. – № 1. – C. 67-71

121. Pitsikas, N. The non-NMDA receptor antagonist NBQX does not affect rats performance in the object recognition task / N. Pitsikas, A. E. Rigamonti, S. G. Cella, E. E. Muller // Pharmacological Research. – 2002. – T. 45. – № 1. – C. 43-46

122. Rogawski, M. A. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy / M. A. Rogawski // Acta Neurologica Scandinavica. – 2013. – T. 127. – C. 9-18

123. Zucker, R. S. Short-term synaptic plasticity / R. S. Zucker, W. G. Regehr // Annual Review of Physiology. – 2002. – T. 64. – № Volume 64, 2002. – C. 355-405

124. Chatton, J. Y. A quantitative analysis of L-glutamate-regulated Na<sup>+</sup> dynamics in mouse cortical astrocytes: Implications for cellular bioenergetics / J. Y. Chatton, P. Marquet, P. J. Magistretti // European Journal of Neuroscience. – 2000. – T. 12. – № 11. – C. 3843-3853

125. Rossi, D. J. Multiple modes of GABAergic inhibition of rat cerebellar granule cells / D. J. Rossi, M. Hamann, D. Attwell // The Journal of physiology. – 2003. – T. 548. – № Pt 1. – C. 97-110

126. Farrant, M. Variations on an inhibitory theme: Phasic and tonic activation of GABA A receptors / M. Farrant, Z. Nusser // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2005. – T. 6. – № 3. – C. 215-229
127. Verkhratsky, A. Physiology of Astroglia / A. Verkhratsky, M. Nedergaard // *Physiological Reviews*. – 2017. – T. 98. – № 1. – C. 239-389
128. Kilb, W. GABA Release from Astrocytes in Health and Disease / W. Kilb, S. Kirischuk // *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 15859. – 2022. – T. 23. – № 24. – C. 15859
129. Armbruster, M. Glutamate Clearance Is Locally Modulated by Presynaptic Neuronal Activity in the Cerebral Cortex / M. Armbruster, E. Hanson, C. G. Dulla // *Journal of Neuroscience*. – 2016. – T. 36. – № 40. – C. 10404-10415
130. Gardner-Medwin, A. R. Analysis of potassium dynamics in mammalian brain tissue. / A. R. Gardner-Medwin // *The Journal of Physiology*. – 1983. – T. 335. – № 1. – C. 393-426
131. Hanada, T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors / T. Hanada // *Biomolecules*. – 2020. – T. 10. – № 3. – C. 464
132. Rogawski, M. A. The neurobiology of antiepileptic drugs / M. A. Rogawski, W. Löscher // *Nature Reviews Neuroscience* 2004 5:7. – 2004. – T. 5. – № 7. – C. 553-564
133. Liu, J. Voltage-gated sodium channel expression and action potential generation in differentiated NG108-15 cells / J. Liu, H. Tu, D. Zhang [и др.] // *BMC Neuroscience*. – 2012. – T. 13. – № 1. – C. 129-
134. Méndez, P. Assortment of GABAergic Plasticity in the Cortical Interneuron Melting Pot / P. Méndez, A. Bacci // *Neural Plasticity*. – 2011. – T. 2011. – № 1. – C. 976856
135. Perucca, E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Valproate / E. Perucca // *CNS Drugs* 2002 16:10. – 2012. – T. 16. – № 10. – C. 695-714

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А

**Соответствие номеров регионов, используемых в подмодели регионального уровня,  
физическим областям мозга**

Таблица А.1 – Соответствие номеров регионов областям мозга

| Номер региона | Область мозга                   | Номер региона | Область мозга                   |
|---------------|---------------------------------|---------------|---------------------------------|
| 1             | ctx-lh-bankssts                 | 43            | Right-Thalamus-Proper           |
| 2             | ctx-lh-caudalanteriorcingulate  | 44            | Right-Caudate                   |
| 3             | ctx-lh-caudalmiddlefrontal      | 45            | Right-Putamen                   |
| 4             | ctx-lh-cuneus                   | 46            | Right-Pallidum                  |
| 5             | ctx-lh-entorhinal               | 47            | Right-Hippocampus               |
| 6             | ctx-lh-fusiform                 | 48            | Right-Amygdala                  |
| 7             | ctx-lh-inferiorparietal         | 49            | Right-Accumbens-area            |
| 8             | ctx-lh-inferiortemporal         | 50            | ctx-rh-bankssts                 |
| 9             | ctx-lh-isthmuscingulate         | 51            | ctx-rh-caudalanteriorcingulate  |
| 10            | ctx-lh-lateraloccipital         | 52            | ctx-rh-caudalmiddlefrontal      |
| 11            | ctx-lh-lateralorbitofrontal     | 53            | ctx-rh-cuneus                   |
| 12            | ctx-lh-lingual                  | 54            | ctx-rh-entorhinal               |
| 13            | ctx-lh-medialorbitofrontal      | 55            | ctx-rh-fusiform                 |
| 14            | ctx-lh-middletemporal           | 56            | ctx-rh-inferiorparietal         |
| 15            | ctx-lh-parahippocampal          | 57            | ctx-rh-inferiortemporal         |
| 16            | ctx-lh-paracentral              | 58            | ctx-rh-isthmuscingulate         |
| 17            | ctx-lh-parsopercularis          | 59            | ctx-rh-lateraloccipital         |
| 18            | ctx-lh-parsorbitalis            | 60            | ctx-rh-lateralorbitofrontal     |
| 19            | ctx-lh-parstriangularis         | 61            | ctx-rh-lingual                  |
| 20            | ctx-lh-pericalcarine            | 62            | ctx-rh-medialorbitofrontal      |
| 21            | ctx-lh-postcentral              | 63            | ctx-rh-middletemporal           |
| 22            | ctx-lh-posteriorcingulate       | 64            | ctx-rh-parahippocampal          |
| 23            | ctx-lh-precentral               | 65            | ctx-rh-paracentral              |
| 24            | ctx-lh-precuneus                | 66            | ctx-rh-parsopercularis          |
| 25            | ctx-lh-rostralanteriorcingulate | 67            | ctx-rh-parsorbitalis            |
| 26            | ctx-lh-rostralmiddlefrontal     | 68            | ctx-rh-parstriangularis         |
| 27            | ctx-lh-superiorfrontal          | 69            | ctx-rh-pericalcarine            |
| 28            | ctx-lh-superiorparietal         | 70            | ctx-rh-postcentral              |
| 29            | ctx-lh-superiortemporal         | 71            | ctx-rh-posteriorcingulate       |
| 30            | ctx-lh-supramarginal            | 72            | ctx-rh-precentral               |
| 31            | ctx-lh-frontalpole              | 73            | ctx-rh-precuneus                |
| 32            | ctx-lh-temporalpole             | 74            | ctx-rh-rostralanteriorcingulate |
| 33            | ctx-lh-transversetemporal       | 75            | ctx-rh-rostralmiddlefrontal     |
| 34            | ctx-lh-insula                   | 76            | ctx-rh-superiorfrontal          |

Продолжение таблицы А.1

| Номер региона | Область мозга          | Номер региона | Область мозга             |
|---------------|------------------------|---------------|---------------------------|
| 35            | Left-Cerebellum-Cortex | 77            | ctx-rh-superiorparietal   |
| 36            | Left-Thalamus-Proper   | 78            | ctx-rh-superiortemporal   |
| 37            | Left-Caudate           | 79            | ctx-rh-supramarginal      |
| 38            | Left-Putamen           | 80            | ctx-rh-frontalpole        |
| 39            | Left-Pallidum          | 81            | ctx-rh-temporalpole       |
| 40            | Left-Hippocampus       | 82            | ctx-rh-transversetemporal |
| 41            | Left-Amygdala          | 83            | ctx-rh-insula             |
| 42            | Left-Accumbens-area    | 84            | Right-Cerebellum-Cortex   |

Примечания: ctx – cortex (кора); lh – left-hemisphere (левое полушарие); rh – right-hemisphere (правое полушарие).

## Приложение Б

## Значения параметров и начальные значения переменных региональной подмодели

Таблица Б.1 – Значения параметров региональной подмодели

| Параметр  | Описание                                        | Значение |
|-----------|-------------------------------------------------|----------|
| $I_1$     | Ток покоя для быстрой подсистемы                | 3.1      |
| $I_2$     | Ток покоя для медленной подсистемы              | 0.45     |
| $\tau_0$  | Характерное время для сверхмедленной подсистемы | 6667     |
| $\tau_1$  | Характерное время для быстрой подсистемы        | 1        |
| $\tau_2$  | Характерное время для медленной подсистемы      | 10       |
| $\gamma$  | Вспомогательный параметр                        | 0.01     |
| $x_{0,i}$ | Степень эпилептогенности региона                | -2.15    |
| $W_0$     | Глобальная сила связности невозмущенной системы | 1.6      |

Таблица Б.2 – Начальные значения переменных региональной подмодели

| Переменная | Описание                      | Начальное значение |
|------------|-------------------------------|--------------------|
| $x_{1,i}$  | Быстрая подсистема            | -1.8               |
| $y_{1,i}$  |                               | -15.5              |
| $x_{2,i}$  | Медленная подсистема          | -0.95              |
| $y_{2,i}$  |                               | 0.0                |
| $z_i$      | Диэлектрическая проницаемость | 3.2                |
| $g_i$      | Вспомогательная переменная    | -0.18              |

## Приложение В

**Полное описание всех уравнений, значений параметров и начальных значений  
переменных клеточной подмодели**

Таблица В.1 – Уравнения компартмента пресинаптического нейрона

| Уравнение                                                                        | Описание                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| $C \frac{dV}{dt} = I_{app} - (I_{Na} + I_K + I_{Ca} + I_L + I_{GABAA}) - I_{EC}$ | Изменение мембранного потенциала                                                |
| $I_{Na_{vg}} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$                                        | Ток через потенциал-зависимые натриевые каналы                                  |
| $I_{K_{vg}} = g_K n^4 (V - E_K)$                                                 | Ток через потенциал-зависимые калиевые каналы                                   |
| $I_{Ca_{vg}} = g_{Ca} m_{Ca}^3 (V - E_{Ca})$                                     | Ток через потенциал-зависимые кальциевые каналы                                 |
| $I_L = g_L (V - E_L)$                                                            | Ток через каналы утечки                                                         |
| $\frac{dw}{dt} = \alpha_w (1 - w) - \beta_w w$ , где $w \in \{m, h, n\}$         | Изменения управляющих частиц для натрия и калия из формализма Ходжкина – Хаксли |
| $\frac{dm_{Ca}}{dt} = \frac{m_{Ca_{inf}} - m_{Ca}}{\tau_{m_{Ca}}}$               | Изменение управляющей частицы для кальция                                       |
| $\alpha_m = \frac{2.5 - 0.1(V - V_{rest})}{\exp(2.5 - 0.1(V - V_{rest})) - 1}$   | Скорость активации потенциал-зависимых натриевых каналов                        |
| $\beta_m = 4 \exp\left(\frac{V_{rest} - V}{18}\right)$                           | Скорость деактивации потенциал-зависимых натриевых каналов                      |
| $\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{V_{rest} - V}{20}\right)$                       | Скорость инактивации потенциал-зависимых натриевых каналов                      |
| $\beta_h = \frac{1}{1 + \exp(3 - 0.1(V - V_{rest}))}$                            | Скорость деинактивации потенциал-зависимых натриевых каналов                    |
| $\alpha_n = \frac{0.1 - 0.01(V - V_{rest})}{\exp(1 - 0.1(V - V_{rest})) - 1}$    | Скорость активации потенциал-зависимых калиевых каналов                         |
| $\beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{V_{rest} - V}{80}\right)$                       | Скорость деактивации потенциал-зависимых калиевых каналов                       |

Продолжение таблицы В.1

| Уравнение                                                                                                                                                                                                   | Описание                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $m_{Ca_{inf}} = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V + 24.758}{8.429}\right)}$                                                                                                                                   | Равновесная скорость активации потенциал-зависимых кальциевых каналов |
| $\tau_{m_{Ca}} = \begin{cases} 0.2702 + 1.1622 \exp\left(\frac{-(V + 22.098)^2}{164.19}\right), & \text{при } V \geq -40, \\ 0.6923 \exp\left(\frac{V - 4.7}{1089.372}\right), & \text{иначе.} \end{cases}$ | Время активации потенциал-зависимых кальциевых каналов                |
| $I_{Na} = I_{Na_{vg}} \cdot conv + 3I_{NKA} + I_{NaL}$                                                                                                                                                      | Плотность тока ионов натрия через мембрану                            |
| $I_K = I_{K_{vg}} \cdot conv - 2I_{NKA} + I_{KL}$                                                                                                                                                           | Плотность тока ионов калия через мембрану                             |
| $I_{Ca} = I_{Ca_{vg}} \cdot conv + I_{PMCA} + I_{CaL}$                                                                                                                                                      | Плотность тока ионов кальция через мембрану                           |
| $I_{X_{pre}} = I_X S A_{pre}, \text{ где } X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                                                                             | Токи ионов натрия, калия и кальция через мембрану                     |
| $I_{GABAA} = g_{GABAA} r_{GABAA} (V - E_{GABAA})$                                                                                                                                                           | Ток через ГАМКА-рецепторы                                             |
| $\frac{dr_{GABAA}}{dt} = \alpha_{GABAA} GABA_{ecs} (1 - r_{GABAA}) - \beta_{GABAA} r_{GABAA}$                                                                                                               | Изменение доли активированных ГАМКА-рецепторов                        |
| $I_{NKA} = I_{NKA_{max}} F \frac{Na^{1.5}}{Na^{1.5} + K_{dNa}^{1.5}} \frac{K_{ecs}}{K_{ecs} + K_{dK}}$                                                                                                      | Ток через натрий-калиевую АТФазу                                      |
| $I_{PMCA} = I_{PMCA_{max}} F \frac{Ca}{K_{PMCA} + Ca}$                                                                                                                                                      | Ток через кальциевую АТФазу                                           |
| $I_{XL} = g_{XL} (V - E_X), \text{ где } X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                                                                               | Токи через каналы утечки натрия, калия и кальция                      |
| $E_X = \frac{RT}{z_X F} \ln\left(\frac{X_{ecs}}{X}\right), \text{ где } X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                                                | Равновесные потенциалы для ионов натрия, калия и кальция              |
| $J_{Na_{pre}} = -\frac{I_{Na_{pre}}}{z_{Na} F \cdot Vol_{pre}}, \text{ где } X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                                           | Потоки ионов натрия, калия и кальция через мембрану                   |
| $\frac{dX}{dt} = J_{X_{pre}}, \text{ где } X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                                                                             | Изменения концентраций ионов натрия, калия и кальция                  |
| $\frac{dQ}{dt} = (k_1 (Ca - Ca_{rest})(1 - Q) - k_{-1} Q - nb \cdot k_2 Q^{nb})$                                                                                                                            | Изменение концентрации активированных синаптических везикул           |
| $\frac{dRR}{dt} = (k_2 Q^{nb} - k_3 RR)$                                                                                                                                                                    | Изменение скорости высвобождения глутамата                            |

Продолжение таблицы В.1

| Уравнение                                                                                  | Описание                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| $Glu_{rel} = U \cdot T_{max} \cdot RR$                                                     | Концентрация высвобождаемого глутамата         |
| $U = U_0 + (1 - U_0)r_{mGluR} - U_0r_{GABAB}$                                              | Вероятность высвобождения глутамата            |
| $\frac{dr_{mGluR}}{dt} = \alpha_{mGluR}Glu_{ecs}(1 - r_{mGluR}) - \beta_{mGluR}r_{mGluR}$  | Изменение доли активированных mGluR-рецепторов |
| $\frac{dr_{GABAB}}{dt} = \alpha_{GABAB}GABA_{ecs}(1 - r_{GABAB}) - \beta_{GABAB}r_{GABAB}$ | Изменение доли активированных ГАМКБ-рецепторов |

Таблица В.2 – Значения параметров компартмента пресинаптического нейрона

| Параметр    | Описание                                                         | Значение                                                       |
|-------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| $F$         | Постоянная Фарадея                                               | $96485.33 \text{ Кл} \cdot \text{моль}^{-1}$                   |
| $R$         | Универсальная газовая постоянная                                 | $8.3145 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ |
| $T$         | Абсолютная температура                                           | $310 \text{ К}$                                                |
| $C$         | Емкость мембраны                                                 | $1 \text{ мкФ} \cdot \text{см}^{-2}$                           |
| $Vol_{pre}$ | Объем пресинаптического нейрона                                  | $0.014314 \text{ фл}$                                          |
| $SA_{pre}$  | Площадь поверхности пресинаптического нейрона                    | $0.21206 \text{ мкм}^2$                                        |
| $V_{rest}$  | Потенциал покоя пресинаптического нейрона                        | $-70 \text{ мВ}$                                               |
| $g_{Na}$    | Максимальная проводимость потенциал-зависимых натриевых каналов  | $120 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                         |
| $g_K$       | Максимальная проводимость потенциал-зависимых калиевых каналов   | $36 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                          |
| $g_{Ca}$    | Максимальная проводимость потенциал-зависимых кальциевых каналов | $0.1 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                         |

Продолжение таблицы В.2

| Параметр          | Описание                                                     | Значение                                                             |
|-------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| $g_L$             | Максимальная проводимость каналов утечки                     | $0.3 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                               |
| $g_{GABAA}$       | Максимальная проводимость ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов      | $0.05 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                              |
| $E_{GABAA}$       | Равновесный потенциал для ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов      | $-85 \text{ мВ}$                                                     |
| $\alpha_{GABAA}$  | Константа скорости активации ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов   | $500 \cdot 10^3 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$                       |
| $\beta_{GABAA}$   | Константа скорости инактивации ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов | $720 \text{ с}^{-1}$                                                 |
| $I_{NKA_{\max}}$  | Максимальная скорость натрий-калиевой АТФазы                 | $1.12 \cdot 10^{-6} \text{ моль} \cdot \text{м}^{-2} \text{ с}^{-1}$ |
| $K_{dNa}$         | Сродство натрий-калиевой АТФазы к ионам натрия               | $0.01 \text{ М}$                                                     |
| $K_{dK}$          | Сродство натрий-калиевой АТФазы к ионам калия                | $0.6 \cdot 10^{-3} \text{ М}$                                        |
| $I_{PMCA_{\max}}$ | Максимальная скорость кальциевой АТФазы                      | $0.2 \cdot 10^{-6} \text{ моль} \cdot \text{м}^{-2} \text{ с}^{-1}$  |
| $K_{PMCA}$        | Сродство кальциевой АТФазы к ионам кальция                   | $0.2 \cdot 10^{-6} \text{ М}$                                        |
| $g_{NaL}$         | Проводимость утечки натрия                                   | $-\frac{I_{Na} \cdot conv + 3I_{NKA}}{V - E_{Na}} \Big _{t=0}$       |
| $g_{KL}$          | Проводимость утечки калия                                    | $-\frac{I_K \cdot conv - 2I_{NKA}}{V - E_K} \Big _{t=0}$             |
| $g_{CaL}$         | Проводимость утечки кальция                                  | $-\frac{I_{Ca} \cdot conv + I_{PMCA}}{V - E_{Ca}} \Big _{t=0}$       |
| $Ca_{rest}$       | Концентрация кальция в состоянии покоя                       | $50 \cdot 10^{-9} \text{ М}$                                         |
| $k_1$             | Константа скорости активации везикул                         | $0.5 \text{ мс}^{-1}$                                                |
| $k_{-1}$          | Константа скорости инактивации везикул                       | $1 \text{ мс}^{-1}$                                                  |
| $k_2$             | Константа скорости высвобождения везикул                     | $1 \text{ мс}^{-1} \cdot \text{М}^{-3}$                              |
| $k_3$             | Константа скорости восстановления везикул                    | $10 \text{ мс}^{-1}$                                                 |

Продолжение таблицы В.2

| Параметр         | Описание                                                          | Значение                                        |
|------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| $nb$             | Количество сайтов связывания для кальция                          | 4                                               |
| $T_{\max}$       | Концентрация глутамата в везикуле                                 | 40 мМ                                           |
| $U_0$            | Вероятность высвобождения глутамата в состоянии покоя             | 0.3                                             |
| $\alpha_{mGluR}$ | Константа скорости активации mGluR-рецепторов                     | $1500 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ |
| $\beta_{mGluR}$  | Константа скорости инактивации mGluR-рецепторов                   | $0.2 \text{ c}^{-1}$                            |
| $\alpha_{GABAB}$ | Константа скорости активации ГАМК <sub>B</sub> -рецепторов        | $1600 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ |
| $\beta_{GABAB}$  | Константа скорости инактивации ГАМК <sub>B</sub> -рецепторов      | $6 \text{ c}^{-1}$                              |
| $conv$           | Коэффициент пересчета из мкА см <sup>-2</sup> в А м <sup>-2</sup> | 0.01                                            |
| $z_{Na}$         | Валентность натрия                                                | 1                                               |
| $z_K$            | Валентность калия                                                 | 1                                               |
| $z_{Ca}$         | Валентность кальция                                               | 2                                               |

Таблица В.3 – Начальные значения переменных компартмента пресинаптического нейрона

| Переменная | Описание                                        | Начальное значение |
|------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| $V$        | Потенциал мембраны пресинаптического нейрона    | -70 мВ             |
| $Na$       | Концентрация натрия в пресинаптическом нейроне  | 15 мМ              |
| $K$        | Концентрация калия в пресинаптическом нейроне   | 100 мМ             |
| $Ca$       | Концентрация кальция в пресинаптическом нейроне | 50 нМ              |

Продолжение таблицы В.3

| Переменная                                  | Описание                                                                       | Начальное значение                                |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| $w \in \{m, h, n\}$                         | Управляющие частицы для натрия и калия из формализма Ходжкина – Хаксли         | $\frac{\alpha_w}{\alpha_w + \beta_w} \Big _{t=0}$ |
| $m_{Ca}$                                    | Управляющая частица для кальция                                                | $m_{Ca_{inf}} \Big _{t=0}$                        |
| $Q$                                         | Концентрация активированных синаптических везикул                              | 0.01 мМ                                           |
| $RR$                                        | Скорость высвобождения глутамата                                               | 0                                                 |
| $r_y$ , где $y \in \{GABAA, GABAB, mGluR\}$ | Доля активированных ГАМК <sub>A</sub> -, ГАМК <sub>B</sub> - и mGlu-рецепторов | 0                                                 |

Таблица В.4 – Уравнения компартмента постсинаптического нейрона

| Уравнение                                                                      | Описание                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| $C \frac{dV}{dt} = -(I_{Na} + I_K + I_{Ca} + I_L + I_{GABAA}) - I_{EC}$        | Изменение мембранного потенциала                                                |
| $I_{Na_{vg}} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$                                      | Ток через потенциал-зависимые натриевые каналы                                  |
| $I_{K_{vg}} = g_K n^4 (V - E_K)$                                               | Ток через потенциал-зависимые калиевые каналы                                   |
| $I_{Ca_{vg}} = g_{Ca} m_{Ca}^3 (V - E_{Ca})$                                   | Ток через потенциал-зависимые кальциевые каналы                                 |
| $I_L = g_L (V - E_L)$                                                          | Ток через каналы утечки                                                         |
| $\frac{dw}{dt} = \alpha_w (1 - w) - \beta_w w$ , где $w \in \{m, h, n\}$       | Изменения управляющих частиц для натрия и калия из формализма Ходжкина – Хаксли |
| $\frac{dm_{Ca}}{dt} = \frac{m_{Ca_{inf}} - m_{Ca}}{\tau_{m_{Ca}}}$             | Изменение управляющей частицы для кальция                                       |
| $\alpha_m = \frac{2.5 - 0.1(V - V_{rest})}{\exp(2.5 - 0.1(V - V_{rest})) - 1}$ | Скорость активации потенциал-зависимых натриевых каналов                        |

Продолжение таблицы В.4

| Уравнение                                                                                                                                                                                                 | Описание                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $\beta_m = 4\exp\left(\frac{V_{rest} - V}{18}\right)$                                                                                                                                                     | Скорость деактивации потенциал-зависимых натриевых каналов            |
| $\alpha_h = 0.07\exp\left(\frac{V_{rest} - V}{20}\right)$                                                                                                                                                 | Скорость инактивации потенциал-зависимых натриевых каналов            |
| $\beta_h = \frac{1}{1 + \exp(3 - 0.1(V - V_{rest}))}$                                                                                                                                                     | Скорость деинактивации потенциал-зависимых натриевых каналов          |
| $\alpha_n = \frac{0.1 - 0.01(V - V_{rest})}{\exp(1 - 0.1(V - V_{rest})) - 1}$                                                                                                                             | Скорость активации потенциал-зависимых калиевых каналов               |
| $\beta_n = 0.125\exp\left(\frac{V_{rest} - V}{80}\right)$                                                                                                                                                 | Скорость деактивации потенциал-зависимых калиевых каналов             |
| $m_{Ca_{inf}} = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V + 24.758}{8.429}\right)}$                                                                                                                                 | Равновесная скорость активации потенциал-зависимых кальциевых каналов |
| $\tau_{m_{Ca}} = \begin{cases} 0.2702 + 1.1622\exp\left(\frac{-(V + 22.098)^2}{164.19}\right), & \text{при } V \geq -40, \\ 0.6923\exp\left(\frac{V - 4.7}{1089.372}\right), & \text{иначе.} \end{cases}$ | Время активации потенциал-зависимых кальциевых каналов                |
| $I_{Na} = I_{Na_{vg}} \cdot conv + 3I_{NKA} + I_{AMPA} + I_{NMDA} + I_{NaL}$                                                                                                                              | Плотность тока ионов натрия через мембрану                            |
| $I_K = I_{K_{vg}} \cdot conv - 2I_{NKA} - I_{NMDA} + I_{KL}$                                                                                                                                              | Плотность тока ионов калия через мембрану                             |
| $I_{Ca} = I_{Ca_{vg}} \cdot conv + I_{PMCA} + I_{NMDA} + I_{CaL}$                                                                                                                                         | Плотность тока ионов кальция через мембрану                           |
| $I_{X_{post}} = I_X S A_{post}$ , где $X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                                                                               | Токи ионов натрия, калия и кальция через мембрану                     |
| $I_{AMPA} = g_{AMPA} r_{AMPA} (V - E_{AMPA})$                                                                                                                                                             | Ток через АМПА-рецепторы                                              |
| $\frac{dr_{AMPA}}{dt} = \alpha_{AMPA} Glu_{ecs} (1 - r_{AMPA}) - \beta_{AMPA} r_{AMPA}$                                                                                                                   | Изменение доли активированных АМПА-рецепторов                         |
| $I_{NMDA} = g_{NMDA} r_{NMDA} M g_V (V - E_{NMDA})$                                                                                                                                                       | Ток через НМДА-рецепторы                                              |
| $\frac{dr_{NMDA}}{dt} = \alpha_{NMDA} Glu_{ecs} (1 - r_{NMDA}) - \beta_{NMDA} r_{NMDA}$                                                                                                                   | Изменение доли активированных НМДА-рецепторов                         |

Продолжение таблицы В.4

| Уравнение                                                                                                                                                                           | Описание                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| $Mg_V = \frac{1}{1 + \frac{\exp(-0.062V) \cdot Mg_{ecs}}{3.57}}$                                                                                                                    | Магниева блокада НМДА-рецептора                                               |
| $I_{GABAA} = g_{GABAA} r_{GABAA} (V - E_{GABAA})$                                                                                                                                   | Ток через ГАМКА-рецепторы                                                     |
| $\frac{dr_{GABAA}}{dt} = \alpha_{GABAA} GABA_{ecs} (1 - r_{GABAA}) - \beta_{GABAA} r_{GABAA}$                                                                                       | Изменение доли активированных ГАМКА-рецепторов                                |
| $I_{NKA} = I_{NKA_{max}} F \frac{Na^{1.5}}{Na^{1.5} + K_{dNa}^{1.5}} \frac{K_{ecs}}{K_{ecs} + K_{dK}}$                                                                              | Ток через натрий-калиевую АТФазу                                              |
| $I_{PMCA} = I_{PMCA_{max}} F \frac{Ca}{K_{PMCA} + Ca}$                                                                                                                              | Ток через кальциевую АТФазу                                                   |
| $I_{XL} = g_{XL} (V - E_X), \text{ где } X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                                                       | Потоки ионов натрия, калия и кальция                                          |
| $E_X = \frac{RT}{z_X F} \ln \left( \frac{X_{ecs}}{X} \right), \text{ где } X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                     | Токи через каналы утечки натрия, калия и кальция                              |
| $J_{X_{post}} = - \frac{I_{X_{post}}}{z_X F \cdot Vol_{post}}, \text{ где } X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                    | Равновесные потенциалы для ионов натрия, калия и кальция                      |
| $\frac{dX}{dt} = J_{X_{post}}, \text{ где } X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                                                    | Изменения концентраций ионов натрия, калия и кальция                          |
| $\frac{dV_{pop}}{dt} = - \frac{V_{pop}}{\tau_{pop}} + \frac{u}{C}$                                                                                                                  | Сглаженный уровень постсинаптической деполяризации                            |
| $u = -(I_{Na} + I_K + I_{Ca} + I_L + I_{GABAA})$                                                                                                                                    | Суммарный ионный ток постсинаптического нейрона                               |
| $FR = \begin{cases} FR_{max} \left( \frac{2}{1 + \exp \left( - \frac{2(V_{pop} - V_{th})}{k_{FR}} \right)} - 1 \right), & V_{pop} > V_{th} \\ 0, & V_{pop} \leq V_{th} \end{cases}$ | Аппроксимированная частота генерации потенциалов действия клеточной популяции |
| $FR_{norm} = FR \cdot A_{exc} \cdot W$                                                                                                                                              | Нормированной частотой генерации потенциалов действия                         |
| $W = k_{AMPA} p_{AMPA}$                                                                                                                                                             | Синаптическая сила региона                                                    |

Таблица В.5 – Значения параметров компартмента постсинаптического нейрона

| Параметр        | Описание                                                         | Значение                                                       |
|-----------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| $F$             | Постоянная Фарадея                                               | $96485.33 \text{ Кл} \cdot \text{моль}^{-1}$                   |
| $R$             | Универсальная газовая постоянная                                 | $8.3145 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ |
| $T$             | Абсолютная температура                                           | $310 \text{ К}$                                                |
| $C$             | Емкость мембраны                                                 | $1 \text{ мкФ} \cdot \text{см}^{-2}$                           |
| $Vol_{post}$    | Объем пресинаптического нейрона                                  | $0.014314 \text{ фл}$                                          |
| $SA_{post}$     | Площадь поверхности пресинаптического нейрона                    | $0.21206 \text{ мкм}^2$                                        |
| $V_{rest}$      | Потенциал покоя пресинаптического нейрона                        | $-70 \text{ мВ}$                                               |
| $g_{Na}$        | Максимальная проводимость потенциал-зависимых натриевых каналов  | $120 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                         |
| $g_K$           | Максимальная проводимость потенциал-зависимых калиевых каналов   | $36 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                          |
| $g_{Ca}$        | Максимальная проводимость потенциал-зависимых кальциевых каналов | $0.1 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                         |
| $g_L$           | Максимальная проводимость каналов утечки                         | $0.3 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                         |
| $g_{AMPA}$      | Максимальная проводимость АМПА-рецепторов                        | $0.26 \text{ См} \cdot \text{м}^{-2}$                          |
| $E_{AMPA}$      | Равновесный потенциал для АМПА-рецепторов                        | $0 \text{ В}$                                                  |
| $\alpha_{AMPA}$ | Константа скорости активации АМПА-рецепторов                     | $1100 \cdot 10^3 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$                |
| $\beta_{AMPA}$  | Константа скорости инактивации АМПА-рецепторов                   | $190 \text{ с}^{-1}$                                           |
| $g_{NMDA}$      | Максимальная проводимость НМДА-рецепторов                        | $0.18 \text{ См} \cdot \text{м}^{-2}$                          |
| $E_{NMDA}$      | Равновесный потенциал для НМДА-рецепторов                        | $0 \text{ В}$                                                  |

Продолжение таблицы В.5

| Параметр          | Описание                                                     | Значение                                                                |
|-------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| $\alpha_{NMDA}$   | Константа скорости активации НМДА-рецепторов                 | $72 \cdot 10^3 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$                           |
| $\beta_{NMDA}$    | Константа скорости инактивации НМДА-рецепторов               | $6.6 \text{ с}^{-1}$                                                    |
| $Mg_{ecs}$        | Концентрация магния во внеклеточном пространстве             | 1 мМ                                                                    |
| $g_{GABAA}$       | Максимальная проводимость ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов      | $0.05 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$                                 |
| $E_{GABAA}$       | Равновесный потенциал для ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов      | -85 мВ                                                                  |
| $\alpha_{GABAA}$  | Константа скорости активации ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов   | $500 \cdot 10^3 \text{ М}^{-1} \text{ с}^{-1}$                          |
| $\beta_{GABAA}$   | Константа скорости инактивации ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов | $720 \text{ с}^{-1}$                                                    |
| $I_{NKA_{\max}}$  | Максимальная скорость натрий-калиевой АТФазы                 | $1.12 \cdot 10^{-6} \text{ моль} \cdot \text{М}^{-2} \text{ с}^{-1}$    |
| $K_{dNa}$         | Сродство натрий-калиевой АТФазы к ионам натрия               | 0.01 М                                                                  |
| $K_{dK}$          | Сродство натрий-калиевой АТФазы к ионам калия                | $0.6 \cdot 10^{-3} \text{ М}$                                           |
| $I_{PMCA_{\max}}$ | Максимальная скорость кальциевой АТФазы                      | $0.2 \cdot 10^{-6} \text{ моль} \cdot \text{М}^{-2} \text{ с}^{-1}$     |
| $K_{PMCA}$        | Сродство кальциевой АТФазы к ионам кальция                   | $0.2 \cdot 10^{-6} \text{ М}$                                           |
| $g_{NaL}$         | Проводимость утечки натрия                                   | $-\left. \frac{I_{Na} \cdot conv + 3I_{NKA}}{V - E_{Na}} \right _{t=0}$ |
| $g_{KL}$          | Проводимость утечки калия                                    | $-\left. \frac{I_K \cdot conv - 2I_{NKA}}{V - E_K} \right _{t=0}$       |
| $g_{CaL}$         | Проводимость утечки кальция                                  | $-\left. \frac{I_{Ca} \cdot conv + I_{PMCA}}{V - E_{Ca}} \right _{t=0}$ |
| $\tau_{por}$      | Постоянная времени сглаживания                               | 1 с                                                                     |
| $FR_{\max}$       | Максимальная частота генерации импульсов                     | 100 Гц                                                                  |

Продолжение таблицы В.5

| Параметр   | Описание                                                                                                   | Значение |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| $V_{th}$   | Пороговый потенциал                                                                                        | 25 мВ    |
| $k_{FR}$   | Коэффициент усиления                                                                                       | 20 мВ    |
| $A_{exc}$  | Амплитуда возбуждающего сигнала                                                                            | 6        |
| $p_{AMPA}$ | Показатель нелинейности зависимости синаптической силы региона от относительной плотности АМПА-рецепторов. | 8        |
| $conv$     | Коэффициент пересчета из мкА см <sup>-2</sup> в А м <sup>-2</sup>                                          | 0.01     |
| $z_{Na}$   | Валентность натрия                                                                                         | 1        |
| $z_K$      | Валентность калия                                                                                          | 1        |
| $z_{Ca}$   | Валентность кальция                                                                                        | 2        |

Таблица В.6 – Начальные значения переменных компартамента постсинаптического нейрона

| Переменная          | Описание                                                               | Начальное значение                                |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| $V$                 | Потенциал мембраны пресинаптического нейрона                           | -70 мВ                                            |
| $Na$                | Концентрация натрия в пресинаптическом нейроне                         | 15 мМ                                             |
| $K$                 | Концентрация калия в пресинаптическом нейроне                          | 100 мМ                                            |
| $Ca$                | Концентрация кальция в пресинаптическом нейроне                        | 50 нМ                                             |
| $w \in \{m, h, n\}$ | Управляющие частицы для натрия и калия из формализма Ходжкина – Хаксли | $\frac{\alpha_w}{\alpha_w + \beta_w} \Big _{t=0}$ |

Продолжение таблицы В.6

| Переменная                                   | Описание                                                         | Начальное значение    |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| $m_{Ca}$                                     | Управляющая частица для кальция                                  | $m_{Ca_{inf}} _{t=0}$ |
| $r_y$ , где<br>$y \in \{AMPA, NMDA, GABAA\}$ | Доля активированных АМПА-, НМДА- и ГАМК <sub>A</sub> -рецепторов | 0                     |

Таблица В.7 – Уравнения астроцитарного компартмента

| Уравнение                                                                                                                                                                            | Описание                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| $I_{Na} = -3I_{EAAT} + 3I_{NCX} + 3I_{NKA} + 2I_{GAT} + I_{NaL}$                                                                                                                     | Плотность тока ионов натрия через мембрану                                |
| $I_K = I_{EAAT} - 2I_{NKA} + I_{Kir} + I_{KL}$                                                                                                                                       | Плотность тока ионов калия через мембрану                                 |
| $I_{Ca} = -I_{NCX} + I_{CaL}$                                                                                                                                                        | Плотность тока ионов кальция через мембрану                               |
| $I_{GABA} = I_{GAT} + I_{GABAL}$                                                                                                                                                     | Плотность тока ГАМК через мембрану                                        |
| $I_{Glu} = I_{EAAT} + I_{GluL}$                                                                                                                                                      | Плотность тока глутамата через мембрану                                   |
| $I_{EAAT} = V_{EAAT} eff_{EAAT} F \frac{Glu_{ecs}^n}{K_{EAAT}^n + Glu_{ecs}^n}$                                                                                                      | Ток через транспортер EAAT-2                                              |
| $I_{NCX} = I_{NCX_{max}} \left( \left( \frac{Na}{Na_{ecs}} \right)^3 \exp\left(\frac{\gamma FV}{RT}\right) - \frac{Ca}{Ca_{ecs}} \exp\left(\frac{(\gamma - 1)FV}{RT}\right) \right)$ | Ток через натрий-кальцевый обменник                                       |
| $I_{NKA} = I_{NKA_{max}} F \frac{Na^{1.5}}{Na^{1.5} + K_{dNa}^{1.5}} \frac{K_{ecs}}{K_{ecs} + K_{dK}}$                                                                               | Ток через натрий-калиевую АТФазу                                          |
| $I_{Kir} = g_{Kir} \sqrt{K_{ecs}} (V - E_{Kir})$                                                                                                                                     | Ток через калиевые каналы внутреннего выпрямления Kir4.1                  |
| $E_{Kir} = \frac{RT}{z_K F} \ln\left(\frac{K_{ecs}}{K}\right)$                                                                                                                       | Равновесный потенциал для калиевых каналов внутреннего выпрямления Kir4.1 |
| $I_{GAT} = g_{GAT} (V - E_{GAT})$                                                                                                                                                    | Ток через транспортер GAT-3                                               |
| $E_{GAT} = \frac{RT}{F} \ln\left(\frac{GABA_{ecs}}{GABA} \left(\frac{Na_{ecs}}{Na}\right)^2 \frac{Cl_{ecs}}{Cl}\right)$                                                              | Равновесный потенциал для GAT-3                                           |

Продолжение таблицы В.7

| Уравнение                                                                                                                                                           | Описание                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| $I_{Xpsc} = I_X S A_{psc}$ , где $X \in \{Na, K, Ca, GABA, Glu\}$                                                                                                   | Токи через мембрану                                                         |
| $J_{Xpsc} = -\frac{I_{Xpsc} + I_{pfX}^{CSA} l_f}{z_X F \cdot Vol_{psc}}$ , где $X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                | Потоки ионов натрия, калия и кальция                                        |
| $J_{Xpsc} = -\frac{I_{Xpsc} + I_{pfX}^{CSA} l_f}{z_X F \cdot Vol_{psc}}$ , где $X \in \{GABA, Glu\}$                                                                | Потоки ГАМК и глутамата                                                     |
| $I_{pfX} = K_{pf} \frac{-E_{Xast}}{l_{lf}} \exp\left(-\varphi + \frac{Q}{k_B T} \sqrt{\frac{Q(-E_{Xast})}{l_{lf} \pi \epsilon}}\right)$ , где $X \in \{Na, K, Ca\}$ | Диффузия ионов натрия, калия и кальция в астроцитарном отростке             |
| $E_X = \frac{RT}{z_X F} \ln\left(\frac{X_{ecs}}{X}\right)$ , где $X \in \{Na, K, Ca, GABA, Glu\}$                                                                   | Равновесные потенциалы относительно внеклеточного пространства              |
| $E_{Xast} = \frac{RT}{z_X F} \ln\left(\frac{X_{ast}}{X}\right)$ , где $X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                         | Равновесные потенциалы относительно внутриклеточного пространства астроцита |
| $I_{XL} = g_{XL}(V - E_X)$ , где $X \in \{Na, K, Ca, GABA, Glu\}$                                                                                                   | Токи через каналы утечки                                                    |
| $\frac{dX}{dt} = J_{Xpost}$ , где $X \in \{Na, K, Ca\}$                                                                                                             | Изменения концентраций ионов                                                |
| $\frac{dX}{dt} = J_{Xpost} - g_{degX} X$ , где $X \in \{GABA, Glu\}$                                                                                                | Изменения концентраций нейромедиаторов с учётом деградации                  |

Таблица В.8 – Значения параметров астроцитарного компартмента

| Параметр | Описание                         | Значение                                                       |
|----------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| $F$      | Постоянная Фарадея               | $96485.33 \text{ Кл} \cdot \text{моль}^{-1}$                   |
| $R$      | Универсальная газовая постоянная | $8.3145 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ |
| $T$      | Абсолютная температура           | 310 К                                                          |
| $Q$      | Элементарный заряд               | $1.6002 \cdot 10^{-19} \text{ Кл}$                             |

Продолжение таблицы В.8

| Параметр        | Описание                                                     | Значение                                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| $k_B$           | Постоянная Больцмана                                         | $1.38 \cdot 10^{-23} \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1}$                      |
| $Vol_{psc}$     | Объем перисинаптической зоны                                 | 0.031416 фл                                                               |
| $SA_{psc}$      | Площадь поверхности перисинаптической зоны                   | 0.23562 мкм <sup>2</sup>                                                  |
| $CSA_{lf}$      | Площадь поперечного сечения астроцитарного отростка          | 0.007854 фл                                                               |
| $l_{lf}$        | Длина астроцитарного отростка                                | 2 мкм                                                                     |
| $V$             | Потенциал покоя астроцита                                    | -80.7 мВ                                                                  |
| $V_{EAAT}$      | Максимальная скорость транспортера EAAT2                     | $3 \cdot 10^{-6} \text{ моль} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$    |
| $eff_{EAAT}$    | Средняя эффективность транспортера EAAT2                     | 0.5                                                                       |
| $K_{EAAT}$      | Сродство транспортера EAAT2 к глутамату                      | 20 мкМ                                                                    |
| $I_{NCX_{max}}$ | Максимальный ток через натрий-кальциевый обменник            | $1 \text{ А} \cdot \text{м}^{-2}$                                         |
| $I_{NKA_{max}}$ | Максимальная скорость натрий-калиевой АТФазы                 | $3.36 \cdot 10^{-6} \text{ моль} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$ |
| $K_{dNa}$       | Сродство натрий-калиевой АТФазы к ионам натрия               | 0.01 М                                                                    |
| $K_{dK}$        | Сродство натрий-калиевой АТФазы к ионам калия                | $3.6 \cdot 10^{-3} \text{ М}$                                             |
| $g_{Kir}$       | Проводимость калиевых каналов внутреннего выпрямления Kir4.1 | $144 \text{ См} \cdot \text{м}^{-2}$                                      |
| $g_{GAT}$       | Проводимость транспортера GAT-3                              | $150 \text{ См} \cdot \text{м}^{-2}$                                      |
| $Cl$            | Концентрация хлора в перисинаптической зоне                  | 40 мМ                                                                     |
| $Cl_{ecs}$      | Концентрация хлора во внеклеточном пространстве              | 135 мМ                                                                    |

Продолжение таблицы В.8

| Параметр         | Описание                                                       | Значение                               |
|------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| $K_{pf}$         | Постоянная Пула – Френкеля                                     | $0.018 \text{ См} \cdot \text{м}^{-1}$ |
| $\varphi$        | Энергия активации потенциальной ямы                            | 10 Дж                                  |
| $\varepsilon$    | Диэлектрическая проницаемость                                  | $8.142 \cdot 10^{-12}$                 |
| $g_{deg_{Glu}}$  | Константа скорости деградации глутамата в астроците            | $10 \text{ с}^{-1}$                    |
| $g_{deg_{GABA}}$ | Константа скорости деградации ГАМК в астроците                 | $0.1 \text{ с}^{-1}$                   |
| $Na_{ast}$       | Концентрация натрия во внутриклеточном пространстве астроцита  | 15 мМ                                  |
| $K_{ast}$        | Концентрация калия во внутриклеточном пространстве астроцита   | 100 мМ                                 |
| $Ca_{ast}$       | Концентрация кальция во внутриклеточном пространстве астроцита | 100 нМ                                 |
| $z_{Na}$         | Валентность натрия                                             | 1                                      |
| $z_K$            | Валентность калия                                              | 1                                      |
| $z_{Ca}$         | Валентность калия                                              | 2                                      |
| $z_{Glu}$        | Валентность глутамата                                          | -1                                     |

Таблица В.9 – Начальные значения переменных астроцитарного компартмента

| Переменная | Описание                                     | Начальное значение |
|------------|----------------------------------------------|--------------------|
| $Na$       | Концентрация натрия в перисинаптической зоне | 15 мМ              |
| $K$        | Концентрация калия в перисинаптической зоне  | 100 мМ             |

Продолжение таблицы В.9

| Переменная | Описание                                        | Начальное значение |
|------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| $Ca$       | Концентрация кальция в перисинаптической зоне   | 100 нМ             |
| $GABA$     | Концентрация ГАМК в перисинаптической зоне      | 4.5 мМ             |
| $Glu$      | Концентрация глутамата в перисинаптической зоне | 1.5 мМ             |

Таблица В.10 – Уравнения компартмента внеклеточного пространства

| Уравнение                                                                                             | Описание                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| $I_{X_{ecs}} = I_{X_{difecs}} - I_{X_{psc}} - I_{X_{post}} - I_{X_{pre}}$ , где $X \in \{Na, K, Ca\}$ | Токи ионов натрия, калия и кальция во внеклеточном пространстве            |
| $I_{X_{ecs}} = -I_{X_{psc}} + X_{rel}$ , где $X \in \{GABA, Glu\}$                                    | Токи ГАМК и глутамата во внеклеточном пространстве                         |
| $I_{X_{difecs}} = g_{ecs} \lambda E_{X_{ecs}} S A_{ecs_{dif}}$ , где $X \in \{Na, K, Ca\}$            | Диффузия ионов натрия, калия и кальция во внеклеточном пространстве        |
| $J_{X_{ecs}} = -\frac{I_{X_{ecs}}}{z_X F \cdot Vol_{ecs}}$ , где $X \in \{Na, K, Ca, GABA, Glu\}$     | Потоки натрия, калия, кальция, ГАМК и глутамата                            |
| $E_{X_{ecs}} = \frac{RT}{z_X F} \ln \left( \frac{X}{X_{g_{ecs}}} \right)$ , где $X \in \{Na, K, Ca\}$ | Равновесные потенциалы относительно глобального внеклеточного пространства |
| $\frac{dX}{dt} = J_{X_{ecs}}$ , $X \in \{Na, K, Ca, GABA\}$                                           | Изменения концентраций ионов и ГАМК                                        |
| $\frac{dGlu}{dt} = J_{Glu_{ecs}} - \frac{Glu}{k_T}$                                                   | Изменение концентрации глутамата с учётом деградации                       |

Таблица В.11 – Значения параметров компартмента внеклеточного пространства

| Параметр | Описание                         | Значение                                      |
|----------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| $F$      | Постоянная Фарадея               | 96485.33 Кл·моль <sup>-1</sup>                |
| $R$      | Универсальная газовая постоянная | 8.3145 Дж·моль <sup>-1</sup> ·К <sup>-1</sup> |

Продолжение таблицы В.11

| Параметр        | Описание                                                    | Значение               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|
| $T$             | Абсолютная температура                                      | 310 К                  |
| $Vol_{ecs}$     | Объем внеклеточного пространства                            | 0.00786 фл             |
| $SA_{ecs\ dif}$ | Площадь поверхности диффузии внеклеточного пространства     | 0.015 мкм <sup>2</sup> |
| $g_{ecs}$       | Максимальная проводимость диффузии                          | 1 См·м <sup>-2</sup>   |
| $\lambda$       | Коэффициент масштабирования проводимости                    | 10                     |
| $Na_{gecs}$     | Концентрация натрия в глобальном внеклеточном пространстве  | 135 мМ                 |
| $K_{gecs}$      | Концентрация калия в глобальном внеклеточном пространстве   | 4 мМ                   |
| $Ca_{gecs}$     | Концентрация кальция в глобальном внеклеточном пространстве | 1.5 мМ                 |
| $k_T$           | Константа скорости деградации глутамата в синапсе           | 5 мс                   |
| $z_{Na}$        | Валентность натрия                                          | 1                      |
| $z_K$           | Валентность калия                                           | 1                      |
| $z_{Ca}$        | Валентность калия                                           | 2                      |
| $z_{Glu}$       | Валентность глутамата                                       | -1                     |

Таблица В.12 – Начальные значения переменных компартмента внеклеточного пространства

| Переменная | Описание                                         | Начальное значение |
|------------|--------------------------------------------------|--------------------|
| $Na$       | Концентрация натрия во внеклеточном пространстве | 135 мМ             |
| $K$        | Концентрация калия во внеклеточном пространстве  | 4 мМ               |

Продолжение таблицы В.12

| Переменная | Описание                                            | Начальное значение |
|------------|-----------------------------------------------------|--------------------|
| $Ca$       | Концентрация кальция во внеклеточном пространстве   | 1.5 мМ             |
| $GABA$     | Концентрация ГАМК во внеклеточном пространстве      | 0.8 мкМ            |
| $Glu$      | Концентрация глутамата во внеклеточном пространстве | 0.1 нМ             |

Таблица В.13 – Уравнения компартмента интернейрона

| Уравнение                                                                  | Описание                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| $C \frac{dV}{dt} = I_{app} - (I_{Na} + I_K + I_L)$                         | Изменение мембранного потенциала                                                |
| $I_{Na_{vg}} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na})$                                  | Ток через потенциал-зависимые натриевые каналы                                  |
| $I_{K_{vg}} = g_K n^4 (V - E_K)$                                           | Ток через потенциал-зависимые калиевые каналы                                   |
| $I_L = g_L (V - E_L)$                                                      | Ток через каналы утечки                                                         |
| $\frac{dw}{dt} = \alpha_w (1 - w) - \beta_w w$ , где $w \in \{m, h, n\}$   | Изменения управляющих частиц для натрия и калия из формализма Ходжкина – Хаксли |
| $\alpha_m = \frac{0.1(-V - 45)}{\exp\left(\frac{-V - 45}{10}\right) - 1}$  | Скорость активации потенциал-зависимых натриевых каналов                        |
| $\beta_m = 4 \exp\left(\frac{-V - 70}{18}\right)$                          | Скорость деактивации потенциал-зависимых натриевых каналов                      |
| $\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{-V - 70}{20}\right)$                      | Скорость инактивации потенциал-зависимых натриевых каналов                      |
| $\beta_h = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-V - 40}{10}\right)}$              | Скорость деинактивации потенциал-зависимых натриевых каналов                    |
| $\alpha_n = \frac{0.01(-V - 60)}{\exp\left(\frac{-V - 60}{10}\right) - 1}$ | Скорость активации потенциал-зависимых калиевых каналов                         |

Продолжение таблицы В.13

| Уравнение                                                           | Описание                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| $\beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{-V - 70}{80}\right)$               | Скорость деактивации потенциал-зависимых калиевых каналов        |
| $\frac{dR}{dt} = \frac{I}{\tau_{rec}} - R \cdot \delta(t - tsp)$    | Изменение доли синаптических везикул в восстановленном состоянии |
| $\frac{dE}{dt} = -\frac{E}{\tau_{inact}} + R \cdot \delta(t - tsp)$ | Изменение доли синаптических везикул в активном состоянии        |
| $I = 1 - R - E$                                                     | Доля синаптических везикул в неактивном состоянии                |
| $GABA_{rel} = n_v g_v E$                                            | Концентрация высвобождаемой ГАМК                                 |

Таблица В.14 – Значения параметров компартмента интернейрона

| Параметр     | Описание                                                        | Значение                               |
|--------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| $C$          | Емкость мембраны интернейрона                                   | $1 \text{ мкФ} \cdot \text{см}^{-2}$   |
| $V_{rest}$   | Потенциал покоя интернейрона                                    | $-70 \text{ мВ}$                       |
| $g_{Na}$     | Максимальная проводимость потенциал-зависимых натриевых каналов | $120 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$ |
| $g_K$        | Максимальная проводимость потенциал-зависимых калиевых каналов  | $36 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$  |
| $g_L$        | Максимальная проводимость каналов утечки                        | $0.3 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-2}$ |
| $E_{Na}$     | Равновесный потенциал для ионов натрия                          | $45 \text{ мВ}$                        |
| $E_K$        | Равновесный потенциал для ионов калия                           | $-82 \text{ мВ}$                       |
| $\tau_{rec}$ | Постоянная времени восстановления везикул                       | $0.8 \text{ с}$                        |

Продолжение таблицы В.14

| Параметр      | Описание                               | Значение |
|---------------|----------------------------------------|----------|
| $\tau_{inac}$ | Постоянная времени инактивации везикул | 0.003 с  |
| $n_v$         | Количество высвобождающихся везикул    | 8        |
| $g_v$         | Концентрация ГАМК в везикуле           | 100 мМ   |

Таблица В.15 – Начальные значения переменных компартмента интернейрона

| Переменная | Описание                                                                     | Начальное значение |
|------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| $V$        | Потенциал мембраны интернейрона                                              | -70 мВ             |
| $m$        | Управляющая частицы для натрия из формализма Ходжкина – Хаксли (активация)   | 0.1                |
| $h$        | Управляющая частицы для натрия из формализма Ходжкина – Хаксли (инактивация) | 0.6                |
| $n$        | Управляющая частицы для калия из формализма Ходжкина – Хаксли (активация)    | 0.3                |
| $R$        | Доля синаптических везикул в восстановленном состоянии                       | 1                  |
| $E$        | Доля синаптических везикул в активном состоянии                              | 0                  |

## Приложение Г

**Значения параметров и начальные значения переменных подмодели динамики рецепторов**

Таблица Г.1 – Значения параметров подмодели динамики рецепторов

| Параметр      | Описание                                                                                                  | Величина              |                       | Единицы измерения                 |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
|               |                                                                                                           | норма                 | ДВД                   |                                   |
| $A_{PSD}$     | Площадь поверхности ПСУ                                                                                   | 0.1257                | 0.1257                | мкм <sup>2</sup>                  |
| $A_{ESM}$     | Площадь поверхности ЭСМ                                                                                   | 1.257                 | 1.257                 | мкм <sup>2</sup>                  |
| $\alpha_1$    | Константа скорости связывания рецепторов первого типа со скаффолд-белками                                 | $10^{-6}$             | $10^{-6}$             | мкм <sup>2</sup> ·с <sup>-1</sup> |
| $\alpha_{2a}$ | Константа скорости связывания рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $a$ , со скаффолд-белками  | $10^{-4}$             | $10^{-4}$             | мкм <sup>2</sup> ·с <sup>-1</sup> |
| $\alpha_{2b}$ | Константа скорости связывания рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $b$ , со скаффолд-белками  | 0                     | 0                     | мкм <sup>2</sup> ·с <sup>-1</sup> |
| $\beta_1$     | Константа скорости отсоединения рецепторов первого типа от скаффолд-белков                                | $10^{-5}$             | $10^{-5}$             | с <sup>-1</sup>                   |
| $\beta_{2a}$  | Константа скорости отсоединения рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $a$ , от скаффолд-белков | $10^{-5}$             | $10^{-5}$             | с <sup>-1</sup>                   |
| $\beta_{2b}$  | Константа скорости отсоединения рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $b$ , от скаффолд-белков | 0.1                   | 0.1                   | с <sup>-1</sup>                   |
| $c$           | Коэффициент пропорциональности                                                                            | 0                     | 0                     | 1                                 |
| $\delta_1$    | Скорость синтеза рецепторов первого типа                                                                  | 0.2778                | 0.2778                | с <sup>-1</sup>                   |
| $\gamma$      | Константа скорости выведения скаффолд-белков                                                              | 0                     | $10^{-3}$             | с <sup>-1</sup>                   |
| $h_1$         | Константа скорости перехода рецепторов первого типа между ПСУ и ЭСМ                                       | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | мкм <sup>2</sup> ·с <sup>-1</sup> |
| $h_{2a}$      | Константа скорости перехода рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $a$ , из между ПСУ и ЭСМ     | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | мкм <sup>2</sup> ·с <sup>-1</sup> |

Продолжение таблицы Г.1

| Параметр   | Описание                                                                                              | Величина              |                       | Единицы измерения                  |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
|            |                                                                                                       | норма                 | ДВД                   |                                    |
| $h_{2b}$   | Константа скорости перехода рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $b$ , из между ПСУ и ЭСМ | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | $\text{мкм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ |
| $k_1$      | Константа скорости эндоцитоза рецепторов первого типа                                                 | $1.667 \cdot 10^{-2}$ | $1.667 \cdot 10^{-2}$ | $\text{с}^{-1}$                    |
| $k_2$      | Константа скорости эндоцитоза рецепторов второго типа                                                 | $1.667 \cdot 10^{-2}$ | $1.667 \cdot 10^{-2}$ | $\text{с}^{-1}$                    |
| $\kappa_1$ | Константа скорости встраивания рецепторов первого типа в поверхность мембраны                         | $5.556 \cdot 10^{-4}$ | $5.556 \cdot 10^{-4}$ | $\text{с}^{-1}$                    |
| $\kappa_2$ | Константа скорости встраивания рецепторов второго типа в поверхность мембраны                         | $1.667 \cdot 10^{-3}$ | $1.667 \cdot 10^{-3}$ | $\text{с}^{-1}$                    |
| $\mu$      | Константа скорости перехода рецепторов второго типа из состояния $a$ в состояние $b$                  | 0                     | 0.01                  | $\text{с}^{-1}$                    |
| $\nu$      | Константа скорости перехода рецепторов второго типа из состояния $b$ в состояние $a$                  | 0.01                  | 0.01                  | $\text{с}^{-1}$                    |
| $\Omega_1$ | Константа скорости перехода рецепторов первого типа между ЭСМ и поверхностью дендрита                 | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | $\text{мкм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ |
| $\Omega_2$ | Константа скорости перехода рецепторов второго типа между ЭСМ и поверхностью дендрита                 | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | $1.257 \cdot 10^{-3}$ | $\text{мкм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ |

Таблица Г.2 – Начальные значения переменных подмодели динамики рецепторов

| Переменная | Описание                                                                                           | Начальное значение    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| $P_1$      | Концентрация свободных рецепторов первого типа в ПСУ                                               | 13 $\text{мкм}^{-2}$  |
| $P_{2,a}$  | Концентрация свободных рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $a$ , в ПСУ                | 140 $\text{мкм}^{-2}$ |
| $P_{2,b}$  | Концентрация свободных рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $a$ , в ПСУ                | 0 $\text{мкм}^{-2}$   |
| $Q_1$      | Концентрация связанных со скаффолдами рецепторов первого типа в ПСУ                                | 0 $\text{мкм}^{-2}$   |
| $Q_{2,a}$  | Концентрация связанных со скаффолдами рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $a$ , в ПСУ | 160 $\text{мкм}^{-2}$ |
| $Q_{2,b}$  | Концентрация связанных со скаффолдами рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $b$ , в ПСУ | 0 $\text{мкм}^{-2}$   |

Продолжение таблицы Г.2

| Переменная  | Описание                                                                  | Начальное значение       |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| $L_{total}$ | Общая концентрация скаффолд-белков                                        | 159.15 мкм <sup>-2</sup> |
| $L$         | Концентрация свободных скаффолд-белков                                    | 159.15 мкм <sup>-2</sup> |
| $R_1$       | Концентрация рецепторов первого типа в ЭСМ                                | 13 мкм <sup>-2</sup>     |
| $R_{2a}$    | Концентрация рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $a$ , в ЭСМ | 7.5 мкм <sup>-2</sup>    |
| $R_{2b}$    | Концентрация рецепторов второго типа, находящихся в состоянии $b$ , в ЭСМ | 0 мкм <sup>-2</sup>      |
| $D_1$       | Концентрация рецепторов первого типа на поверхности дендрита              | 10 мкм <sup>-2</sup>     |
| $D_2$       | Концентрация рецепторов второго типа на поверхности дендрита              | 0 мкм <sup>-2</sup>      |
| $S_1$       | Количество внутриклеточных рецепторов первого типа                        | 500                      |
| $S_2$       | Количество внутриклеточных рецепторов второго типа                        | 100                      |