



На правах рукописи

Стасенко

Стасенко Сергей Викторович

**Сетевые модели управления динамическими режимами
синапсов в реализации обучения и памяти**

Специальность 5.12.4. —
«Когнитивное моделирование»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Нижний Новгород — 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Научный консультант: доктор физико-математических наук, профессор
Казанцев Виктор Борисович

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор,
чл.-корр. РАН

Шайдунов Владимир Викторович

(директор ФГБУ ФИЦ КИЦ СО РАН Институт вычислительного моделирования СО РАН, г. Красноярск)

доктор физико-математических наук, профессор

Постнов Дмитрий Энгелевич

(профессор кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», г. Саратов)

доктор физико-математических наук, доцент

Постников Евгений Борисович

(профессор кафедры физики и нанотехнологий, зав. отделом теоретической физики ФГБОУ ВО «Курский государственный университет», г. Курск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

Защита состоится 19 декабря 2024 г. в 15 ч. 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.340.15 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д.23, корпус 2, Зал научных демонстраций.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» и на сайте: <https://diss.unn.ru/1476>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.2.340.15,
д. с. н.



Петрова Ирина Эдуардовна

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Развитие экспериментальных методов и подходов изучения мозга формирует большое обилие данных и возможность проведения сложных экспериментальных исследований. В тоже время это приводит к сложности интерпретации результатов и требует применения математического моделирования для качественного и количественного представления данных, разработки и валидации гипотез, сложно воссоздаваемых на данный момент в натуральных экспериментах (к примеру в связи с необходимостью проведения длительных хронических экспериментов). Получение новых знаний с использованием математического моделирования в области теории информационных процессов в мозгу происходит на разных уровнях организации: от молекулярно-клеточного до системного. Полученные фундаментальные знания имеют также важное значение в прикладных направлениях, включающих разработку новых методов и подходов построения систем искусственного интеллекта, нейроассистирования, нейропротезирования, робототехники, технологий мозга на чипе и нейроморфных вычислительных систем на основе мемристивных наноструктур.

Модель нейрона Ходжкина-Хаксли (Hodgkin et al., 1952) стала ключевым исследованием в молекулярно-клеточном изучении мозга. Она помогла понять мембранную электрофизиологию, роль ионных каналов, действие нейротрансмиттеров и стала основой для более сложных моделей, учитывающих дополнительные ионные токи и другие механизмы (Pospischil et al., 2008). В тоже время для моделирования сетевых взаимодействий и структур мозга были предложены редуцированные модели нейронов, обладающие вычислительной эффективностью (Иваницкий, 1978).

Сложность моделирования обработки информации и когнитивных функций в мозгу с недостатком вычислительных мощностей в середине 20 века привели к развитию целого направления в моделировании популяционной динамики нейронов (Wilson et al., 1972; Сбитнев и др., 1975; Кудряшов и др., 1978; Дунин-Барковский, 1978). Эти модели позволяют описать сложную динамику целых ансамблей нейронов, отражая важные аспекты нейронного поведения на популяционном уровне. Развитие экспериментальных методов и получение новых данных о работе мозга позволили развить данное направление моделирования сложных динамических процессов с использованием новых механизмов, имеющих важное значение в обучении, памяти и других когнитивных функциях (Tsodyks et al., 1998; Buchin et al., 2010; Keeley et al., 2019). Постепенное развитие суперкомпьютерных технологий и появление доступных вычислительных мощностей позволило перейти к моделированию сетевой динамики, включающей не только сложные взаимодействия детализированных моделей нейронов, но и различные механизмы регуляции синаптической передачи и архитектуры различных структур мозга. Среди известных моделей, воспроизводящих динамику целых структур мозга можно отметить модель II/III слоев неокортекса (Djurfeldt et al., 2008), модель гиппокампа (Scorcioni et al., 2008), а также более

детализированные модели, воспроизводящие структуру и сигнальные паттерны различных структур мозга (Traub et al., 2005; Izhikevich et al., 2008). Моделирование функциональных состояний и когнитивных функций не всегда опирается на воспроизведение детализированной структуры мозга, а чаще воспроизводит наблюдаемый эффект в экспериментах на более простых моделях, к примеру модель ритмической активности (Buzsaki, 2006), модель визуального внимания (Corchs et al., 2001), в том числе с использованием простых осцилляторных сетей (Казанович и др., 2003), модель детектирования новизны (Borisjuk et al., 2001) и ассоциативной памяти (Nishikawa et al., 2004; Simonov et al., 2012). Накопление фундаментальных знаний в области нейродинамики и нейробиологии способствовали формированию направления нейроинформатики и нейрокомпьютинга (Горбань и др., 1998), где рассматриваются вопросы разработки новых вычислительных методов, подходов и архитектур, имитирующих процессы обработки, хранения и передачи информации в мозгу для прикладных задач. В частности, на данный момент повышенный интерес представляют собой импульсные (спайковые) нейронные сети, которые активно используются не только для моделирования различных информационных процессов в мозгу, но и для различных прикладных задач в области анализа данных и компьютерного зрения (Tavanaei et al., 2023). Активные экспериментальные исследования на культурах нейронов с использованием мультиэлектродных матриц показали, что функционирование и коммуникация нейронов сопровождается процессами химической модуляции синапсов и активации самих нейронов посредством нейроактивных молекул, распределенных во внеклеточном пространстве и создающих своего рода активную внеклеточную среду.

Открытие различных клеток и структур в мозгу, участвующих как во взаимодействии с синапсом между нейронами, так и другими структурами, позволило говорить об их роли в регуляции нейронной активности, что привело к формированию ряда концепций. Одним из таких регуляторов являются глиальные клетки, формирующие вместе с классической структурой «пресинапс-постсинапс» структуру, именуемую «трехчастный синапс» (Araque et al., 1999). Эти клетки не только участвуют в нейронном метаболизме, синаптогенезе, и поддержании внеклеточной среды (Kettenmann et al., 2005), но и регулируют синаптическую передачу и пластичность на временах порядка секунд, высвобождая глиотрансмиттеры (Volterra et al., 2002; Semyanov et al., 2021). На данный момент известны модели, описывающие их функциональную роль в регуляции нейронной активности, с учетом концепции «трехчастного синапса» (Postnov et al., 2009; De Pittà et al., 2022; Tsybina et al., 2022). Растущий интерес к возможной роли глиальных клеток в регуляции нейронной активности и различных процессов в головном мозгу привел к появлению раздела вычислительной нейробиологии, получившего название вычислительной глионауки (De Pittà et al., 2019). Открытие такой структуры как внеклеточный матрикс мозга (ВКМ) в управлении динамикой синапса и участии в обработке и консолидации информации (Dityatev et al., 2011) на временах порядка минут и часов

расширило концепцию «трехчастного синапса» до концепции «четырёхчастного синапса» (Song et al., 2018). В рамках данной концепции предполагается, что внеклеточный матрикс мозга сохраняет «следы» активности нейронов, оказывая продолжительное воздействие на синаптическую связь и возбудимость нейронов.

Задача исследования механизмов управления динамикой синапсов и их участия в информационных процессах в мозгу достаточно сложна в связи с отсутствием универсальных методов исследования и их сложности организации. Когнитивное моделирование открывает перспективы для изучения сложных живых систем на системном и молекулярном уровнях, что отражается в работах как отечественных (А.Н. Горбань, В.В. Шайдуров, В.Л. Дунин-Барковский, В.Г. Яхно, В.А. Антонец, А.Е. Храмов, В.Б. Казанцев, И.Ю. Тюкин, В.А. Макаров, А.Н. Писарчик, Р.М. Борисюк, Р.Г. Иваницкий, Я.Б. Казанович, А.Б. Медвинский, Р.А. Тикиджи-Хамбурьян, Р.Р. Алиев, И.Ю. Тюкин, А.В. Чижов, Д.Э. Постнов, В.В. Матросов, Е.Б. Постников, А.А. Браже, В.Е. Турлапов, С.А. Лобов, С.Ю. Гордлева и т.д.), так и зарубежных ученых (Е.М. Izhikevich, V. Volman, T.J. Sejnowski, H. Berry, M. De Pitta, V. Parpura и т.д.).

Несмотря на активное развитие теоретической нейронауки и когнитивного моделирования в области моделирования клеток, структур и информационных функций мозга на молекулярно-клеточном и системном уровнях организации мозга, множество важных аспектов взаимодействий участвующих клеток и структур в данных процессах остаются неисследованными. В данной работе предлагаются новые математические модели нейронных сетей (как популяционных, так и импульсных (спайковых)), учитывающие управление динамическими режимами синапсов с участием активной внеклеточной среды, формируемой различными нейроактивными веществами, в частности глиотрансмиттерами и молекулами внеклеточного матрикса мозга, и мемристивных синапсов, обеспечивающих переход от биологических к техническим системам моделирования когнитивных функций мозга. Стоит отметить, что такие механизмы управления динамическими режимами синапсов реализуются на разных временных масштабах (от миллисекунд для зависящей от времен возникновения спайков синаптической пластичности (STDP) и мемристивной пластичности и секунд для глиотрансмиттеров, до минут и часов для молекул внеклеточного матрикса мозга), что крайне важно для процессов обработки и консолидации информации, формирования кратковременной и долговременной памяти и других когнитивных процессов. Данные механизмы вносят новые аспекты синаптической и гомеостатической пластичности и расширяют концепцию синапса до трех- и четырехчастных синапсов. Учет функциональной роли активной внеклеточной среды может улучшить обучение и настройку импульсных (спайковых) нейронных сетей, обогатив их функциональные характеристики, способствовать созданию гибридных подходов и алгоритмов анализа данных и разработки элементной базы для нейрокомпьютеров с использованием мемристивных

устройств, используемых в имитации синапса (Querlioz et al., 2011), синаптической пластичности (Demin et al., 2021) и глии (Cheng et al., 2022).

В настоящей работе исследуются механизмы управления динамическими режимами синапсов на разных временных масштабах с участием активной внеклеточной среды, формируемой нейроактивными веществами, и мемристоров для моделирования функциональных состояний и когнитивных функций мозга.

Целью данной работы является исследование с использованием математического моделирования эффектов управления динамическими режимами синапсов на разных временных масштабах активной внеклеточной средой в реализации когнитивных процессов, в частности, обучения и памяти, для перехода от биологических к техническим системам.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Изучить эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов.
2. Исследовать функциональную роль активной внеклеточной среды в управлении динамическими режимами синапсов на временах порядка минут в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов.
3. Исследовать сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд при формировании функциональных состояний нейронной сети в норме и при патологии.
4. Исследовать сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка минут при формировании и поддержании ритмогенеза.
5. Изучить сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд на кодирование информации в импульсной нейронной сети.
6. Провести апробацию механизмов управления динамическими режимами синапсов в реализации обучения и памяти нейроморфных технических систем.

Научная новизна:

1. Впервые предложены математические модели управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. Показано, что такие модели демонстрируют динамические режимы популяционной активности мозга (регулярные осцилляции, пачечная активность), лежащие в основе физиологических когнитивных процессов (в частности, обучения и памяти).
2. Впервые разработаны математические модели управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах

- порядка минут в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. Показано, что бистабильный динамический режим активной внеклеточной среды на временах порядка минут, лежащие в основе памяти, наблюдается в независимости от типа (положительной или отрицательной) регуляции нейронной активности.
3. Впервые разработана популяционная модель пачечной нейронной активности, учитывающая структурное и синаптическое управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на разных временных масштабах. Показано, что такие регуляции на разных временных масштабах (от секунд до минут) позволяют не только формировать ритмогенез, но также управлять периодом и частотой наблюдаемых пачек.
 4. Впервые показано, что управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд приводит к мультистабильной синаптической динамике, частным проявлением которой является формирование бистабильного динамического режима импульсной нейронной сети с существованием асинхронной и синхронной активности нейронов.
 5. Впервые предложена математическая модель нарушения синхронизации нейронов в мозгу и поддержания ритмогенеза при патологических изменениях активной внеклеточной среды, вызванные, в частности, инфекцией COVID-19.
 6. Впервые предложена математическая модель формирования ритмогенеза нейронной сети за счет активности внеклеточного матрикса мозга.
 7. Впервые предложены математические модели первичной обработки визуальной информации в импульсной нейронной сети при пространственном и временном кодировании подаваемого изображения с учетом управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой.
 8. Впервые предложена импульсная нейронная сеть с конкурирующими механизмами управления пачечной активности с учетом мемристивной пластичности и активной внеклеточной среды.
 9. Впервые предложена модель обоняния на основе мемристивной пластичности, позволяющая эффективно распознавать тип и концентрацию предъявляемого запаха.
 10. Впервые предложена гибридная математическая модель искусственной нейронной сети с эффектом памяти, опосредованной активной внеклеточной средой.

Практическая значимость результатов диссертационной работы состоит в развитии направления когнитивного моделирования. Полученные результаты значительно расширяют представления современной нейродинамики об информационных процессах в мозгу и возможностях их регуляции и использования в практических целях. К примеру, предложенная модель нарушения ритмогенеза

при ухудшении функций активной внеклеточной среды, в частности при инфицировании вирусом COVID-19, позволяет более широко исследовать механизмы появления постковидного синдрома, а также разрабатывать способы лечения и реабилитации, что крайне важно в связи с широким спектром системных нарушений при данном заболевании и большим негативным социальным эффектом. Предложенные модели могут быть использованы при построении «сильного» искусственного интеллекта на основе принципов и механизмов функционирования мозга, в реализации нейроморфных вычислений, гибридных систем искусственного интеллекта на основе искусственных нейронных сетей и динамических систем для задач распознавания и классификации изображений, управления роботехническими устройствами. С учетом полученных результатов были обновлены учебные курсы и разработаны методические пособия для проведения учебного процесса в Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского.

Методология и методы исследования. В работе использованы современные методы нейродинамики, математическое моделирование информационных процессов мозга и экспериментальные данные об активной внеклеточной среде. Предложенные модели были разработаны с использованием методов численного, математического и когнитивного моделирования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Управление динамическими режимами синапса активной внеклеточной средой приводит к появлению динамических режимов популяционной активности нейронов (регулярных осцилляций, пачечной активности), лежащих в основе физиологических когнитивных процессов (в частности, обучения и памяти), а также выступает механизмом модуляции ритмогенеза в нейронной сети.
2. Бистабильный динамический режим активной внеклеточной среды на временах порядка минут, лежащий в основе памяти, наблюдается в независимости от типа (положительной или отрицательной) регуляции нейронной активности, в том числе в отсутствие протеаз-зависимого разрушения. Структурное и синаптическое управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на разных временных масштабах позволяет не только формировать ритмогенез, но также управлять периодом и частотой наблюдаемых пачек.
3. Управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд приводит к мультистабильной синаптической динамике, частным проявлением которой является формирование бистабильного динамического режима импульсной нейронной сети с существованием асинхронной и синхронной активности нейронов. Патологические изменения активной внеклеточной среды, в частности при инфекции COVID-19, приводят к нарушению синхронизации нейронов и поддержания ритмогенеза.

4. Синаптическое масштабирование, вызванное активностью внеклеточной среды на временах порядка минут, выступает новым механизмом формирования пачечной активности импульсной нейронной сети. Сила влияния активной внеклеточной среды будет определять степень регулярности и синхронизации нейронов. Активная внеклеточная среда выступает эффективным механизмом управления пачечной активности в нейронной сети за счет синаптической потенциации возбуждающих синапсов глиотрансмиттерами и изменения порога возбуждения нейронов молекулами внеклеточного матрикса мозга.
5. Нейронная сеть, погруженная в активную внеклеточную среду, становится устойчива к шумовым возмущениям, сохраняя форму исходного декодированного изображения. Активная внеклеточная среда выступает одним из механизмов переключения тонической и пачечной активности в таламо-кортикальной системе при сенсорном входе.
6. Активная внеклеточная среда и мемристинная пластичность выступают конкурирующими механизмами управления пачечной активности импульсной нейронной сети. Пачечная активность подавляется за счет мемристинной пластичности, имитирующей синаптическую пластичность в тормозных синапсах и восстанавливается за счет синаптической потенциации, вызванной глиотрансмиттерами. Включение мемристинной пластичности в модель обоняния позволяет эффективно обучить нейронную сеть распознавать тип и концентрацию запаха. Учет управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой позволяет реализовать эффект кратковременной памяти в искусственной нейронной сети, имитируя результаты нейробиологического эксперимента.

Достоверность полученных результатов обеспечивается сопоставлением с работами российских и зарубежных исследователей в данной области, многократной проверкой, представлением на научных конференциях и семинарах и публикациями в рецензируемых журналах. Предложенные математические модели основаны на существующих экспериментальных данных и разработаны с использованием методов математического, когнитивного моделирования и численных методов.

Апробация работы. Часть материалов, вошедших в диссертацию, использовалась при выполнении научно-исследовательских работ, в которых соискатель был руководителем: *Грант фонда содействия инновациям по программе «Умник» «Разработка программного средства виртуального тестирования воздействия фармацевтических препаратов на сетевую сигнализацию в нейрон-глиальных сетях мозга» 2014-2015 г.; Грант РФФИ №14-04-32211 мол_а «Исследование сетевой регуляции клеточной сигнализации в нейрон-глиальных сетях гиппокампа» 2014-2015 г.; Грант РНФ №22-71-00074 «Разработка и исследование математических моделей спайковых нейронных сетей с нестационарными связями» 2022-2024 г.; Грант*

Правительства Нижегородской области №316-06-16-111а/23 «Разработка и исследование нейроморфной архитектуры обработки данных, основанной на гибридной схеме с использованием классических подходов машинного обучения и спайковых нейронных сетей» 2023 г. Основные результаты работы докладывались на российских и международных конференциях: Volga Neuroscience Meeting-2016 24.07.2016-30.07.2016, г. Санкт-Петербург - г. Нижний Новгород; XXII научная конференция по радиофизике 15.05.2018 – 29.05.2018, г. Нижний Новгород; XXIII Нижегородская сессия молодых ученых (технические, естественные, математические науки), 22.05.2018 – 23.05.2018, г. Нижний Новгород; XXI Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2019», 02.10.2019-06.10.2019, Долгопрудный; 10th Annual International Conference on Biologically Inspired Cognitive Architectures, BICA 2019, 15.08.2019-9.08.2019, г. Вашингтон, США; XIX Научная школа «Нелинейные волны - 2020», 29.02.2020 - 6.03.2020, г. Нижний Новгород; Международная конференция и молодежная школа «Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии», 22.11.2021 - 26.11.2021, г. Нижний Новгород; The Third International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN), 13.09.2021-15.09.2021, г. Калининград; 74-я Всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление», 20.04.2021 – 23.04.2021, г. Нижний Новгород; 11th International Young Scientist Conference on Computational Science, 12.09.2022 - 17.09.2022, г. Санкт-Петербург; XX Научная школа «Нелинейные волны - 2022», 7.11.2022 - 13.11.2022, г. Нижний Новгород; 75-я Всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление», 19.04.2022 – 22.04.2022, г. Нижний Новгород; The Fourth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN), 14.09.2022-16.09.2022, г. Калининград; XXVI научная конференция по радиофизике, 13.05.2022 - 27.05.2022, г. Нижний Новгород; Международная конференция «Динамические системы. Теория и приложения», 26.06.2022 - 29.06.2022, г. Нижний Новгород; XXIV Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2022», 17.10.2022-21.10.2022, г. Москва; Международная конференция и молодежная школа «Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии», 14.11.2022 - 17.11.2022, г. Нижний Новгород; XXX Всероссийская научная конференция «Нелинейные дни в Саратове для молодых - 2023», 15.05.2023 - 19.05.2023, г. Саратов; XXV Всероссийская научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2023», 23.10.2023-27.10.2023, г. Москва; The Fifth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN), 18.09.2023-20.09.2023, г. Калининград.

Личный вклад. Все результаты в данной диссертации получены автором. В совместных публикациях автор лично занимался формулировкой идеи, численными экспериментами, анализом данных, визуализацией результатов и написанием научных публикаций.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации изложены в 46 печатном издании, 24 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК, 21 — в периодических научных журналах, индексируемых Web of Science, 32 — в периодических научных журналах, индексируемых Scopus, 20 — в тезисах докладов, 2 — в учебно - методических пособиях. Зарегистрированы 11 программ для ЭВМ.

Содержание работы

Во **введении** обоснована актуальность выбранного направления исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы. Приведен обзор современного состояния исследований по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи работы. Также изложены научная новизна и практическая значимость работы и представлены положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена изучению влияния активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глиотрансммитерами, на динамические режимы среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. В частности, рассмотрено влияние глиотрансммитера на формирование пачечной активности нейронной сети. Пачечная активность в мозгу характеризуется короткими последовательностями высокочастотных импульсов, лежащими в основе как физиологических (формирование ритмогенеза, улучшение синаптической передачи и кодирование информации (Segev et al., 2004), обработке сенсорной информации, обучении и памяти (Axmacher et al., 2006)), так патологических процессов (к примеру эпилепсии). Пачечная активность в мозгу активно исследуется в различных условиях с использованием диссоциированных культур нейронов (Wagenaar et al., 2006; Ito et al., 2010; Penn et al. 2016). Она также рассматривается не только с позиции исследования информационных процессов в мозгу, но и для создания функциональных нейрочипов (Varuchi et al., 2017). К настоящему моменту предложены различные математические модели, объясняющие ряд экспериментальных исследований и механизмов формирования пачечной активности нейронов (к примеру за счет кратковременной синаптической пластичности (STSP)) (Markram, Tsodyks, 1996). Новые экспериментальные данные показали вовлеченность в процесс регуляции синаптической динамики глиальных клеток (астроцитов), что послужило формированию концепции «трехчастного синапса» (Araque et al., 1998; Haydon et al., 2015) и рассмотрению влияния глиотрансммитера как одного из механизмов формирования пачечной активности. Согласно этой концепции нейротрансммитер, высвобождаемый при передаче сигналов между нейронами, может диффундировать во внесинаптическое пространство и связываться с метаботропными глутаматными рецепторами, расположенными на поверхности мембраны глиальных клеток. Такая активация рецепторов запускает каскад биохимических процессов, результатом которого становится высвобождение глиотрансммитера. Глиотрансммитер (к примеру глутамат), достигая рецепторов на пресинаптической терминали нейрона, может

изменять вероятность высвобождения нейротрансмиттера, формируя таким образом обратную связь (Araque et al., 1999).

Предложенная модель основана на модели STSP Цодыкса-Маркрама (Tsodyks, 1998), описывающей детерминированное поведение популяции идентичных возбуждающих нейронов с добавлением глиальной модуляции вероятности высвобождения нейротрансмиттера.

Схема глиальной модуляции синаптической передачи в трехчастном синапсе показана на Рис 1а. Во время синаптической передачи происходит высвобождение нейротрансмиттера (глутамата), $x(t)$. Часть нейротрансмиттера диффундирует из синапса, достигая и связываясь на рецепторах мембраны глиальных клеток. Это приводит к кальций-зависимому высвобождению глиотрансмиттера $y(t)$, который, связываясь и активируя рецепторы на мембране пресинаптической терминали, изменяет вероятность высвобождения нейротрансмиттера, $\Delta U_0(y)$. Полная система дифференциальных уравнений может быть записана следующим образом:

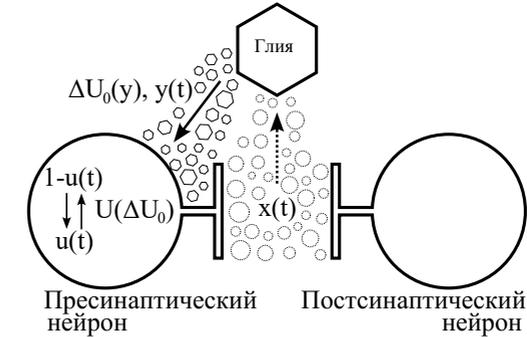


Рис. 1 — Схема глиальной модуляции синаптической передачи в трехчастном синапсе.

$$\left\{ \begin{array}{l} \tau \frac{dE}{dt} = -E + \alpha \ln \left[1 + \exp \left(\frac{JuxE + I_0}{\alpha} \right) \right], \\ \frac{dx}{dt} = \frac{1-x}{\tau_D} - ux E, \\ \frac{du}{dt} = \frac{U(y) - u}{\tau_F} + U(y)(1-u)E, \\ \frac{dy}{dt} = -\frac{y}{\tau_y} + \beta \sigma(x), \end{array} \right. \quad (1)$$

В системе (1) переменная $E(t)$, измеряемая в Гц и зависящая от параметра α , определяет нейронную активность для возбуждающей популяции нейронов. В модели не рассматриваются динамические режимы тормозной популяции нейронов, а ее влияние вводится параметром I_0 . Учет структурных J и синаптических факторов ux в нейронной активности популяции, $E(t)$, вводится через положительную обратную связь $JuxE$. В модели учитывается конечность пресинаптического ресурса (нейротрансмиттер - глутамат), $x(t)$: доля доступного

нейротрансмиттера равна $x(t)$, в то время как доля недоступного — $(1 - x(t))$. В случае сетевой активности $E(t) > 0$ нейротрансмиттер расходуется, что приводит к кратковременной синаптической депрессии. Параметры τ_D и τ_F определяют характерные времена синаптической депрессии и потенциации. Для описания вероятности высвобождения нейротрансмиттера вводится переменная $u(t)$. Изменение концентрации глиотрансмиттера определяется переменной $y(t)$ с характерным временем релаксации $\tau_y = 1$ с. В модели активная внеклеточная среда, представленная глиотрансмиттером, изменяет базовый уровень вероятности высвобождения U нейротрансмиттера. Активационная функция определяется следующим уравнением:

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + e^{-20(x - x_{thr})}}, \quad (2)$$

где x_{thr} — порог высвобождения глиотрансмиттера.

Экспериментальные исследования показывают, что в зависимости от типа пресинаптических рецепторов вероятность высвобождения в присутствии глиотрансмиттера может как увеличиваться (потенциация), так и уменьшаться (депрессия). В разработанной модели изменение вероятности высвобождения в присутствии глиотрансмиттера описывается следующим образом:

$$U(y) = U_0 + \frac{\Delta U_0}{1 + e^{-50(y - y_{thr})}}, \quad (3)$$

где U_0 — вероятность высвобождения нейротрансмиттера (глутамата) при отсутствии влияния глиотрансмиттера, ΔU_0 — изменение вероятности высвобождения вследствие действия глиотрансмиттера на пресинаптическую терминаль, а y_{thr} — порог изменения вероятности высвобождения нейротрансмиттера вследствие связывания глиотрансмиттера на рецепторах пресинаптической терминали.

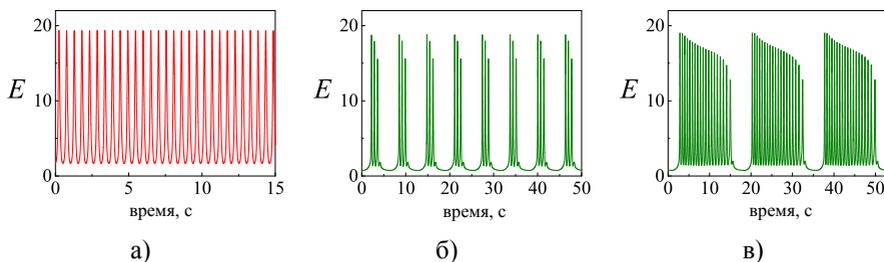


Рис. 2 — Различные временные паттерны популяционной активности нейронов в модели: (а) регулярная осцилляционная активность при $I_0 = -1,42$, (б, в) пачечная активность при $I_0 = -1,45$ и $I_0 = -1,48$.

Наличие в модели представленных взаимодействий приводит к формированию динамических режимов от регулярных осцилляций (Рис. 2а), до пачечной

активности (Рис. 2б,в), лежащих в основе различных физиологических процессов.

В главе изучены эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттером, на временах порядка секунд в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. Разработанная модель расширила классическую модель Цодыкса-Маркрама, позволяя учесть важные особенности механизма модуляции вероятности выброса нейротрансмиттера, вызванного влиянием активной внеклеточной среды и приводящего к пачечной активности, лежащей в основе физиологических когнитивных процессов (в частности, обучения и памяти).

Вторая глава посвящена исследованию функциональной роли активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, внеклеточным матриксом мозга, в формировании и управлении различных режимов в среднеполевых моделях популяционной активности нейронов. Экспериментальные исследования показали, что молекулы внеклеточного матрикса мозга (ВКМ) могут модулировать синаптическую передачу и возбудимость нейронов, играя ключевую роль в долгосрочной гомеостатической регуляции активности (Dityatev et al., 2011; Kazantsev et al., 2012). Гомеостатическая пластичность, вызванная активностью ВКМ, предотвращает патологическую гипо- и гипертвозбудимость, сохраняя функциональность нейронов. Одним из механизмов такой регуляции является синаптическое масштабирование, позволяющее нейронам поддерживать частоту возбуждения в определенном диапазоне независимо от изменений во входных сигналах (Rich et al., 2017; Turrigiano, 2007). На эффективность синаптической передачи может влиять концентрация рецепторов к ВКМ (интегринов) на постсинаптических терминалях. Их активность приводит к изменениям в экспрессии AMPA рецепторов (Dityatev et al., 2011). Возбудимость нейронов, в свою очередь, может зависеть от взаимодействия с гепарансульфатными протеогликанами и кальциевыми каналами L типа (L-VDCC) (Kochlamazashvili et al., 2010). Регулирование концентрации ВКМ включает не только высвобождение ВКМ и его диффузию во внеклеточное пространство, но также активность протеаз, высвобождающихся как пресинаптически, так и постсинаптически, и разрушающих молекулы ВКМ. Экспериментальные исследования на гиппокампальных интернейронах показали, что взаимодействие между ВКМ и нейронами, в частности за счет вовлечения нейрональных калиевых Kv каналов, эффективно модулирует порог генерации потенциала действия (тормозный эффект ВКМ), в тоже время удаление ВКМ способствует возбуждению интернейронов. Другие экспериментальные результаты для пирамидальных нейронов указывают на то, что разрушение ВКМ приводит к уменьшению генерации потенциалов действия из-за активации SK каналов (Dembitskaya et al., 2021) (возбуждающий эффект ВКМ). Как показывают экспериментальные исследования, характерный временной масштаб изменения концентрации рецепторов к ВКМ велик по сравнению с изменением концентрации протеаз и ВКМ, что позволяет рассматривать его

константным (Kazantsev et al., 2012) для перехода к двумерной системе дифференциальных уравнений, имеющей значительное преимущество при сетевом моделировании:

$$\begin{cases} \frac{dZ}{dt} = -(\alpha_Z + \gamma_P P)Z + \beta_Z H_Z(Q), \\ \frac{dP}{dt} = -\alpha_P P + \beta_P H_P(Q). \end{cases} \quad (4)$$

Здесь переменные Z и P определяют изменение концентрации молекул ВКМ и протеаз, соответственно. Нейронная активность вводится через переменную Q , изменение которой определяется линейным уравнением вида $Q = Q_0 + \alpha_Q Z$. Активационные функции определяются следующим образом: $H_a(Q) = a_0 - \frac{a_0 - a_1}{1 + e^{-\frac{Q - \theta_a}{k_a}}}$, где $a = Z, P$.

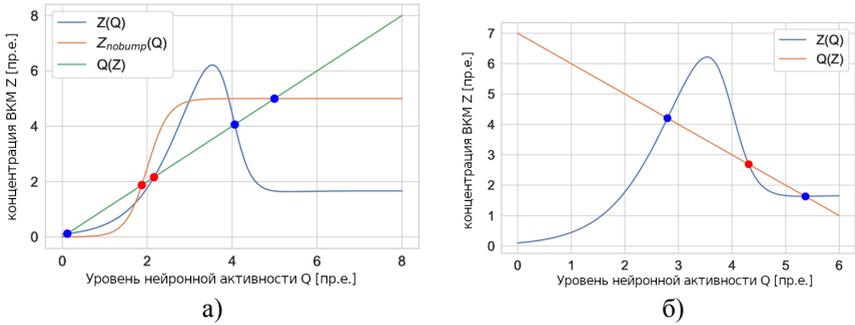


Рис. 3 — Примеры равновесных кривых, соответствующих системе (4) на фазовой плоскости (Z, Q) : (а) возбуждающее нейрон-ВКМ взаимодействие, (б) тормозное нейрон-ВКМ взаимодействие. Пересечение нуль-изоклин определяет равновесие системы: синие точки - устойчивое состояние, красные точки - неустойчивое состояние.

Изменение концентрации ВКМ может быть бистабильно в независимости от знака α_Q , определяющего эффект нейрон-ВКМ взаимодействия (Рис. 3). С биофизической точки зрения это означает, что, если преобладающая каскадная регуляция, определяющая нейрон-ВКМ взаимодействие, сдерживает возбудимость нейронов, то бистабильность ВКМ может быть реализована только в случае, если протеазы проявляют сильное воздействие на разрушение ВКМ. Если взаимодействие ВКМ-нейрон поддерживает возбудимость нейронов, то эффект бистабильности не зависит от силы взаимодействия протеаз с ВКМ и может быть реализован даже в отсутствие протеаз-зависимого разрушения ВКМ.

На Рис.4 показано переключение между осцилляторным и устойчивым стационарным состояниями ВКМ, вызванными активностью нейронов. Спонтанные изменения нейронной активности действуют как эффективный стимул для системы ВКМ-протеазы, что может вывести систему из локально устойчивого многообразия. Дополнительно был рассмотрен эффект нейрон-глия-ВКМ взаимодействия с использованием модели популяционной динамики нейронов (система (1)) с трехчастным синапсом. Воздействие ВКМ на нейронную активность в системе (1) может быть записано как $J + \alpha_E Z$, где α_E определяет нейрон-ВКМ взаимодействие. В результате происходит модуляция пачечной активности нейронов и формирование осцилляторного состояния ВКМ (Рис. 5).

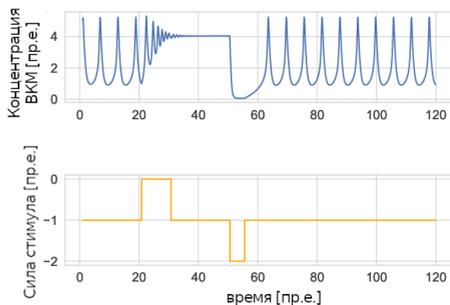
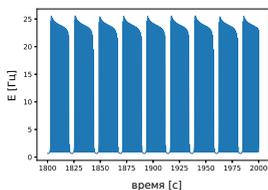
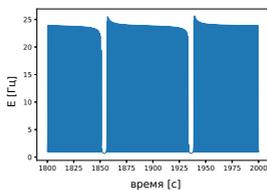


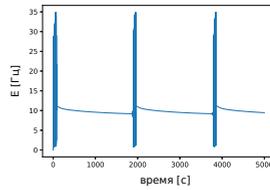
Рис. 4 — Изменение концентрации ВКМ.



а) без ВКМ



б) с ВКМ



в) колебательный режим ВКМ

Рис. 5 — Различные временные паттерны популяционной активности нейронов.

В главе изучена функциональная роль активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, ВКМ, в управлении динамическими режимами синапсов на временах порядка минут в рамках среднеполевых моделей популяционной активности нейронов. Показано, что для наблюдения базовых эффектов (возбуждения и торможения нейронной активности) нейрон-ВКМ взаимодействия достаточно лишь учитывать изменение концентрации ВКМ и протеаз в рамках двумерной модели. Независимо от типа регуляции (возбуждение или торможение нейронной активности) будет наблюдаться бистабильный динамический режим ВКМ с сосуществованием осцилляторного и устойчивого стационарного состояний. В случае расширения трехчастного синапса нейрон-ВКМ взаимодействием появляется дополнительный механизм модуляции пачечного режима популяционной активности нейронов.

Третья глава посвящена исследованию влияния активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глутрансмиттерами, на формирование и поддержание пачечной активности нейронной сети в норме и при патологии. Нейронные сети с множественными устойчивыми состояниями активности играют важную роль в нейробиологии и имеют практическое значение в нейровычислительных задачах. Они используются для изучения когнитивных функций, таких как долговременная (Wittenberg et al. , 2002) и кратковременная память (Wang, 1999), а также других когнитивных процессов. Бистабильность, приводящая к селективной стационарной активности нейронов (Mongillo et al., 2008) в ответ на специфичные стимулы, является важным аспектом нейродинамики. Временное распределение нейронных импульсов в периоды такой активности характеризуется высокой нерегулярностью (Compte et al., 2003). Синаптическая мультистабильность, где каждому состоянию активности синапсов соответствует определенное временное поведение нейронов, может быть связана с изменением концентрации глутрансмиттеров. Это может объяснить появление персистентной активности, связанной с рабочей памятью и другими когнитивными функциями. Динамический режим трехчастного синапса, демонстрирующий бистабильность, описывался следующим образом:

$$\begin{cases} \frac{dp_{rel}}{dt} = \frac{p_{rel}^0 - p_{rel}}{\tau_{rel}}, \\ \frac{dX}{dt} = -\frac{X}{\tau_X} + \alpha G, \\ \frac{dY}{dt} = -\frac{Y}{\tau_Y} + \beta H_Y(X), \end{cases} \quad (5)$$

В системе (5) вводятся три переменных, описывающих изменение вероятности высвобождения нейротрансмиттера (p_{rel}), концентрации нейро- (X) и глутрансмиттера (Y) с характерными временами релаксации $\tau_X = 200$ мс, $\tau_Y = 100$ мс и τ_{rel} . При этом доля нейротрансмиттера, достигшего рецепторов глияльной клетки, описывается параметром α ; количество выброшенного нейроном нейротрансмиттера (глутамата), G , описывается биномиальным распределением $B(N, p_{rel})$, где N – количество точек выброса (пресинаптических сайтов). Влияние глутрансмиттера вводится следующим уравнением $p_{rel}^0 = p_0 + \Delta p_0 H_p(Y)$. Все активационные функции описывались следующим образом $H(x) = 1/(1 + \exp(-(x - x_{thr})))$, где x_{thr} - порог активации, $x = Y, p$. Для учета эффектов кратковременной синаптической пластичности после каждого высвобождения нейротрансмиттера вероятность снижается на фиксированную величину Δp_{rel} , после чего релаксирует с характерным временем $\tau_{rel} = 30$ мс к своему состоянию в покое (Dayan, 2001).

Для того, чтобы продемонстрировать, как трехчастный синаптический контакт влияет на динамические режимы нейрональной сети было проведено

исследование активности нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, в условиях потенциации глутаматных синапсов глиотрансмиттером. Модель нейрональной сети состояла из 1000 нейронов модели Ижикевича (Izhikevich, 2003) (800 возбуждающих и 200 тормозных) со случайными синаптическими весами. Динамика каждого синапса описывалась представленной выше моделью трехчастного синапса.

Было обнаружено, что возникающая синаптическая бистабильность приводит к спонтанным переходам между паттернами активности в нейрональной сети (Рис.6). При этом высвобождение глиотрансмиттера ассоциировалось с возникновением синхронизации в сети, что соответствует экспериментальным гипотезам и другим теоретическим работам (Pereira et al., 2009).

Недавние исследования показали, что коронавирусная инфекция, попадая в центральную нервную систему и заражая глиальные клетки, вызывает различные метаболические нарушения, одним из которых является снижение синтеза глиотрансмиттера (к примеру, глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)) (Crunfli et al., 2022). Также известно, что в постковидном состоянии у пациентов могут наблюдаться симптомы тревоги и нарушения когнитивных функций (Hanson et al., 2022).

Для описания наблюдаемых эффектов была предложена математическая модель влияния нарушения высвобождения глиотрансмиттера на способность синхронизировать нейроны и формировать ритмогенез. Модель нейронной сети состояла из 125 нейронов модели Ижикевича (100 возбуждающих и 25 тормозных) со случайными синаптическими весами. Динамические режимы каждого синапса описывались представленной выше моделью трехчастного синапса. Локально количество высвобождаемого глиотрансмиттера уменьшается с общим уровнем инфекции. Это можно смоделировать за счет масштабирования скорости выброса $\beta_Y = \beta_Y^0(1 - \gamma_{virus})$, где β_Y^0 — скорость высвобождения глиотрансмиттера из неинфицированных глиальных клеток, а $0 < \gamma_{virus} < 1$ — коэффициент масштабирования. Феноменологически величину γ_{virus} можно трактовать как вероятность заражения локальной глиальной клетки. В «пространственной» трактовке γ_{virus} описывает долю инфицированных глиальных клеток от всего ансамбля. Следовательно, эта фракция может быть связана с

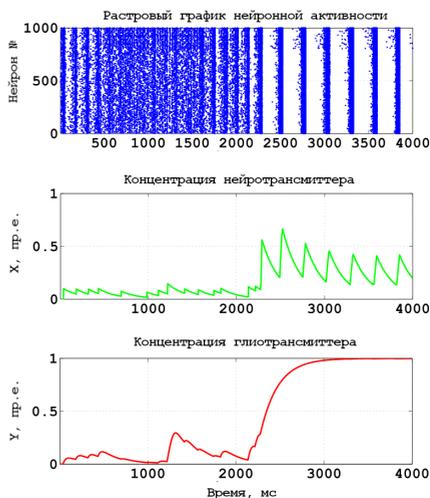


Рис. 6 — Растр спайковой активности, зависимость концентрации нейротрансмиттера и глиотрансмиттера от времени в сети.

уровнем вирусной нагрузки. В предельных случаях для хорошо функционирующей клетки $\gamma_{virus} = 1$ и скорость высвобождения учитывается β_Y , а для totally зараженных клеток $\gamma_{virus} = 0$ и никакого высвобождения не происходит. Из экспериментальных данных следует, что глиотрансмиссер может влиять на вероятность высвобождения нейротрансмиссера. В свою очередь, это приводит к модуляции синаптических токов, $I_{syn_i} = \sum_{j=1}^M w_{i,j} y_{i,j} (1 + \gamma_Y \cdot Y_e)$, где I_{syn_i} — сумма всех синаптических токов постсинаптического нейрона, $w_{i,j}$ — вес глутаматергических синапсов между нейронами, γ_Y — коэффициент влияния глиотрансмиссера на синаптическую связь.

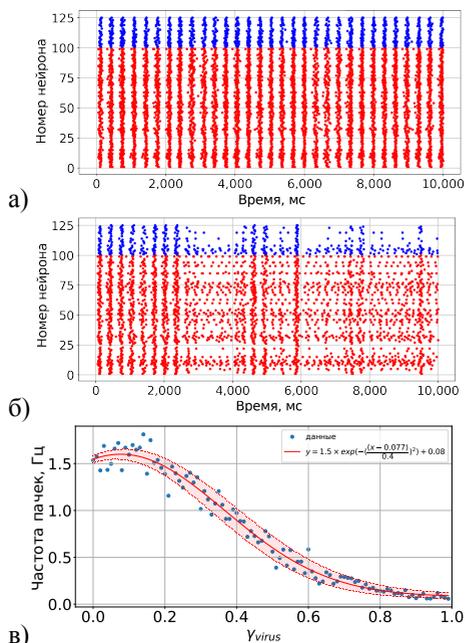


Рис. 7 — Динамические режимы нейронной сети: (а) в нормальных условиях, (б) в случае заражения глиальных клеток. На (в) изображена зависимость частоты пачек от γ_{virus} .

в частности за счет инфицирования глиальных клеток вирусом COVID-19, нарушается когерентность, что выражается в изменении пачечной активности нейронной сети. Найдена прямая корреляция между уровнем вирусной нагрузки и продолжительностью патологических интервалов в пачечной активности.

Четвёртая глава посвящена исследованию формирования ритмогенеза нейронной сети под воздействием активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, внеклеточным матриксом мозга (ВКМ). Недавние экспериментальные данные на клеточных культурах нейронов показали, что ВКМ усиливает

Показано, что в зависимости от степени нарушения синтеза глиотрансмиссеров синхронизация нейронной сети может быть частично или полностью подавлена (Рис. 7а,б). Для количественной оценки постепенного характера нарушения работы нейронной сети вследствие заражения глиальных клеток была рассчитана величина, отражающая среднюю частоту пачек в зависимости от γ_{virus} (Рис. 7в).

В главе изучены сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиссером, на временах порядка секунд в формировании функциональных состояний нейронной сети в норме и при патологии. Показано, что возникающая синаптическая бистабильность приводит к спонтанным переходам между паттернами активности в нейронной сети. В случае нарушения высвобождения глиотрансмиссера, в

связи в зрелом мозгу и ускоряет развитие нейронных сетей (Bikbaev et al., 2015), регулирующих активность нейронов, в том числе пачечную (Lam et al., 2019). Этот эффект ВКМ также важен с прикладной точки зрения для ускоренного формирования зрелых нейронных сетей для тестирования лекарств и разработки новых терапевтических подходов. Изменение мембранного потенциала нейрона в сети описывалось моделью Ижикевича. Для описания изменения концентрации ВКМ использовалась система (4) дифференциальных уравнений, описанная в Главе 2. Поскольку изменение концентрации ВКМ происходит в течение гораздо более длительного времени (от минут до часов) по сравнению с генерацией спайков (порядка миллисекунд) на нейронах, то была введена переменная, описывающая среднюю активность нейрона (Kazantsev et al., 2012):

$$\frac{dQ_i}{dt} = -\alpha_Q Q_i + \frac{\beta_Q}{1 + \exp(-V_i/k_Q)}, \quad (6)$$

где α_Q — константа скорости, β_Q — коэффициент масштабирования, удовлетворяющий условию $0 < \alpha_Q < \beta_Q$, а k_Q — параметр наклона, $k_Q < 1$.

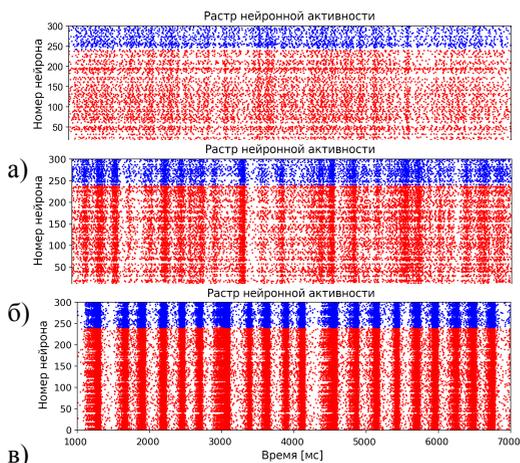


Рис. 8 — Импульсная активность нейронной сети: (а) без ВКМ, (б) в присутствии ВКМ со слабой силой взаимодействия, (в) в присутствии ВКМ со сильной силой взаимодействия.

нейронами «все со всеми» с вероятностью связи для глутаматергических синапсов 5% и для ГАМКергических 20%.

Собственная импульсная активность нейронной сети показана на Рис. 8а. Импульсы нейронов на растровой диаграмме появляются асинхронно и нерегулярно. С появлением влияния ВКМ на нейронную активность начинает

Положительная обратная связь ВКМ на нейронную активность учтена влиянием на ВПСТ посредством изменения синаптических весов глутаматергических синапсов $I_{syn_i} = \sum_{j=1}^M y_{i,j} w_{i,j} (1 + \gamma_{ECM} ECM_i)$, где I_{syn_i} — сумма всех синаптических токов постсинаптического нейрона, $w_{i,j}$ — вес глутаматергических синапсов между нейронами, γ_{ECM} — коэффициент влияния ВКМ на синаптические связи.

В модели рассматривается воздействие только на возбуждающие нейроны. Нейронная сеть состоит из 300 нейронов в отношении возбуждающих к тормозным 4:1. Тип связи между

формироваться нерегулярная пачечная активность (Рис. 8б) при слабом воздействии ВКМ на нейронную активность, до регулярной пачечной активности (Рис.8в) при сильном воздействии.

В тоже время учет отрицательной обратной связи ВКМ на нейронную активность за счет изменения порога генерации импульсов (гомеостатический эффект) совместно с положительной обратной связью глиотрансмиттера на нейронную активность за счет потенциации синаптической передачи может эффективно модулировать ритмогенез в нейронной сети.

Изменение порога генерации спайка за счет ВКМ (Dityatev et al., 2011) может быть записано следующим образом $I_{thr_i} = I_{thr_i^0}(1 - \gamma_{ECM}ECM)$, где I_{thr_i} — порог генерации спайка, γ_{ECM} — коэффициент влияния ВКМ.

Потенциация синаптической передачи за счет глиотрансмиттера будет формировать пачечную активность нейронной активности (Рис. 9). Включение гомеостатической регуляции нейронной активности за счет ВКМ (отрицательная обратная связь) будет приводить к подавлению синхронизации нейронов в сети и формированию асинхронной активности.

В главе изучены сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, ВКМ, на временах порядка минут в формировании и поддержании ритмогенеза в нейронной сети. На основе сетевой модели рассмотрены эффекты положительных и обратных связей, формируемых между активной внеклеточной средой, представленной, в частности, глиотрансмиттером и ВКМ, и нейронами. В случае только положительной обратной связи между ВКМ и нейронами будет наблюдаться формирование пачечной активности в нейронной сети. При этом сила связи будет определять степень регулярности и синхронизации нейронной активности. В тоже время учет одновременно нейрон-глиального и нейрон-ВКМ взаимодействия в сетевой модели позволяет наблюдать совместный эффект модуляции пачечной активности за счет балансирования отрицательной и положительной обратных связей взаимодействий разных клеток и структур мозга.

В **пятой главе** приведено описание исследования сетевых эффектов влияния активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глиотрансмиттерами, на кодирование информации в импульсной (спайковой) нейронной сети

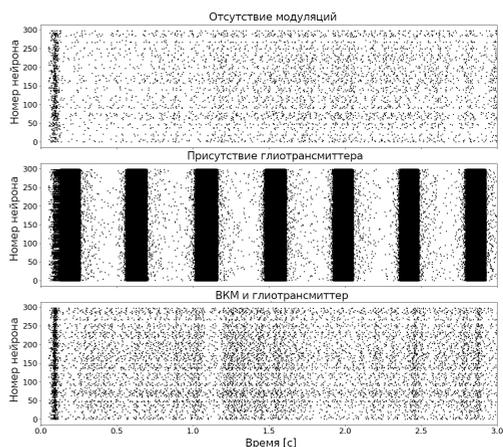


Рис. 9 — Спайковая активность нейронной сети.

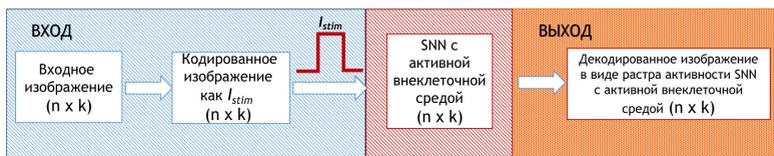


Рис. 10 — Схема процесса кодирования - декодирования в импульсной нейронной сети с активной внеклеточной средой.

(SNN). Участие глиотрансмиттера в информационных процессах в мозгу активно исследуются как в экспериментальных, так и теоретических работах. В частности, было показано, что глиотрансмиттер, изменение концентрации которого происходит на более медленном временном масштабе, чем изменение мембранного потенциала нейронов, может помочь SNN различать сильно перекрывающиеся изображения. Для демонстрации роли глиотрансмиттера в процессе кодирования информации в нейронной сети были рассмотрены два случая: 1) кодирование изображения в модели нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду, в тоническом режиме при наличии шумового сигнала (Рис.10) и 2) кодирование изображения в нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду и воспроизводящей пачечную активность в ответ на сенсорный стимул. В первом случае была разработана модель нейронной сети, состоящей из 900 нейронов с соотношением возбуждающих к тормозным как 4:1. Для описания изменения мембранного потенциала нейронов использовалась модель Ходжкина-Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1952). В структуре нейронной сети связи между нейронами были определены по типу связи «все со всеми» с небольшой вероятностью, принимающей значения 5% и 10% для возбуждающих и тормозных нейронов. В правую часть уравнения для мембранного потенциала входил подаваемый ток, состоящий из тока стимуляции (I_{stim}), шумового таламического входа (I_{noise}) и синаптического тока (I_{syn}). Изображения, подаваемые на SNN, кодировались матрицами M размером $n \times k$ и значениями от 0 до 1 для каждого пикселя, где 0 — отсутствие цвета, а n и k — соответствующие размеры изображения (длина и ширина). Далее матрица M преобразовывалась в $l \times 1$ вектор S , где $l = n \times k$ и соответствует индексу нейрона в нейронной сети.

Таким образом, ток стимуляции I_{stim} можно записать как $I_{stim} = S \times A_S$, где A_S — амплитуда стимула. Синаптический ток I_{syn} моделируется с использованием подхода, основанного на проводимости, $I_{syn} = g_j(V_j - V)$, $\dot{g}_j = \frac{-g_j}{\tau_j}$, $g_j \leftarrow g_j + w_j$, где w_j - синаптический вес.

Возбуждающие (тормозные) синапсы увеличивают возбуждающую (тормозную) проводимость в постсинаптическом нейроне всякий раз после передачи сигнала между пре- и постсинаптическими нейронами. Шумовой таламический вход подается на каждый нейрон и генерируется случайным образом на основе стандартного нормального распределения. Математическое описание нейрон-глиального взаимодействия схоже с системой 5 за исключением того, что высвобождение нейротрансмиттера происходит при генерации спайка на пресинаптическом нейроне. В данной модели была учтена глиальная синаптическая депрессия в следующем виде:

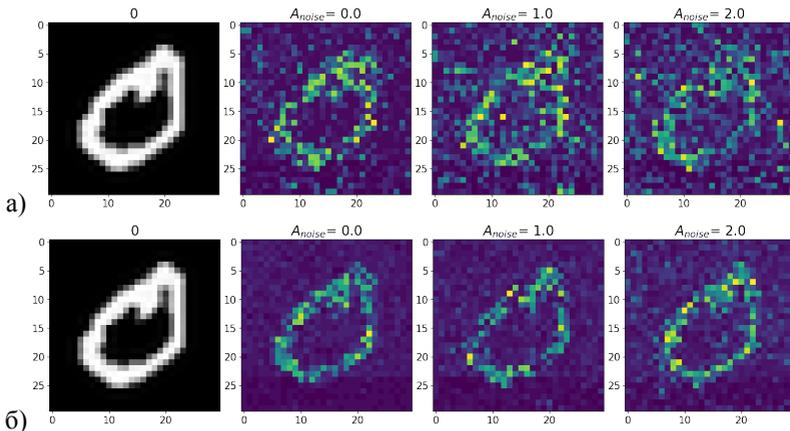


Рис. 11 — Пространственные развертки SNN при подаче входного стимула в присутствии шумового сигнала: (а) без активной внеклеточной среды, (б) с активной внеклеточной средой.

$$w_{ex} \leftarrow w_{ex} \left(1 - \frac{\gamma_Y}{(1 + \exp(-Y + Y_{thr}))} \right), \quad (7)$$

где w_{ex} — вес глутаматергических синапсов между нейронами, а γ_Y — коэффициент влияния глиотрансмиттера (в нашем случае синаптической депрессии) на синаптические связи.

На примере изображения цифры 0 из базы данных MNIST было показано, что управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, формируемой, в частности, глиотрансмиттером, улучшает качество представления изображения спайковой нейронной сетью в присутствии шумового сигнала различной амплитуды (Рис. 11б). Дополнительно также были проведены исследования с другими изображениями, в том числе с другими изображениями из баз данных MNIST, Fashion-MNIST и SVHN, а также рассчитаны метрики сходства изображений (MSE, RMSE, UQI, PSNR, SSIM, SCC, VIFP, PSNRB) при сравнении декодированного изображения в присутствии и отсутствии активной внеклеточной среды и шумового сигнала.

В рамках следующей задачи было проведено исследование кодирования информации в нейронной сети, демонстрирующей пачечную активность, в присутствии активной внеклеточной среды, формируемой, в частности, глиотрансмиттером. Из экспериментальных работ известно, что таламические нейроны склонны к формированию тонической и пачечной активности в зависимости от состояния, что может лежать в основе кодирования информации в головном мозгу (Wang et al., 2007). Однако неясно, как переход между режимами пачечного и тонического возбуждения модулируется в динамической сенсорной среде, координируется всей популяцией нейронов, и как этот переход состояния таламуса влияет на передачу информации. Механизмы модуляции пачечной активности нейронов экспериментально изучаются (Wagenaar et al., 2005), но проблема

остаётся актуальной и по сей день (Weir et al., 2023). Недавние исследования показали, что глиотрансмиттер участвует в регуляции пачечной активности в диссоциированных культурах корковых нейронов (Kumar et al., 2020) и модулирует сенсорную обработку таламуса (Kwak et al., 2020). Была разработана модель нейронной сети, погруженной в активную внеклеточную среду и демонстрирующей регуляцию режимов тонической и пачечной активности в ответ на сенсорный стимул. Изменение мембранного потенциала отдельного нейрона в модели описывалось моделью Ижикевича, в правой части которого для мембранного потенциала входили три дополнительных тока: внешний ток, I_{ext_i} , синаптический ток, I_{syn_i} и ток стимуляции I_{stim_i} . Синаптический ток, I_{syn_i} , можно записать следующим образом:

$$I_{syn_i} = \sum_{j=1}^M y_{j,i} w_{j,i}, \quad (8)$$

где $w_{j,i}$ определяет возбуждающие и тормозные синаптические веса, а M определяет количество пресинаптических нейронов, имеющих фактические связи с i -й нейроном. Переменная $y_{j,i}$ описывает изменение концентрации синаптического нейротрансмиттера при передаче сигнала между i -ным и j -м нейроном. Изменение переменной $y_{j,i}$ можно описать следующим образом:

$$\frac{dy_{j,i}}{dt} = -\frac{y_{j,i}}{\tau_y} + b_y \theta(t - t_{sp}). \quad (9)$$

В уравнении (9) t_{sp} описывает моменты времени последовательных пресинаптических спайков, τ_y - постоянную времени релаксации, а b_y - долю высвобожденного нейротрансмиттера. В модели дополнительно вводится внесинаптический нейротрансмиттер, приводящий к высвобождению глиотрансмиттера и изменение концентрации которого можно записать следующим образом:

$$\frac{dX_e}{dt} = -\frac{X_e}{\tau_X} + b_X \theta(t - t_{spe}). \quad (10)$$

Индекс e обозначает возбуждающие пресинаптические нейроны, b_X обозначает долю высвобожденного нейротрансмиттера, а τ_X — постоянная времени релаксации. Изменение концентрации глиотрансмиттера в модели описывается схоже с предыдущей задачей. В модели рассматривается синаптическая депрессия, вызванная глиальными клетками и записанная как в уравнении 7. Кодирование подаваемых изображений цифр от 0 до 9 производилось аналогичным образом как в предыдущей задаче и ток стимуляции, I_{stim_i} , описывался похожим образом. Каждый столбец матрицы токов стимуляции подавался на каждый нейрон сети в течение 1 мс. Общая продолжительность подачи изображения определялась количеством столбцов в матрице, что соответствует ширине входного изображения (300 мс). Импульсная нейронная сеть состояла из 300 нейронов с соотношением возбуждающих к тормозным как 4:1. Нейроны были

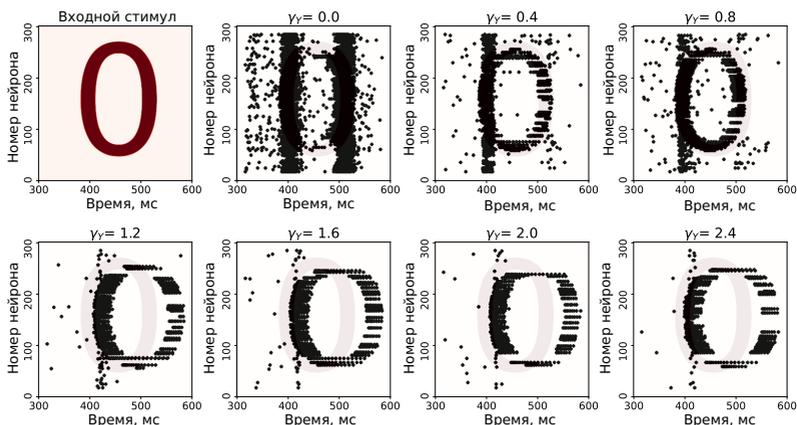


Рис. 12 — Часть растровой диаграммы нейронной активности, демонстрирующая представление информационного образа при различных значениях параметра γ_Y .

связаны по типу связи «все со всеми» с вероятностью связи для возбуждающих синапсов 5% и 20% для тормозных синапсов.

Для анализа результатов использовались метрики сходства изображений: MSE, RMSE, PSNR, SSIM. Было проведено исследование влияния глиотрансмиттера на синаптическую связь при декодировании изображения цифры 0 в импульсной (спайковой) нейронной сети (Рис. 12).

При наличии параметра γ_Y , регулирующего глиальную депрессию синаптической передачи, изображение числа 0 сначала исчезает при формировании неперiodической пачечной активности и постепенно начинает проявляться по мере увеличения параметра γ_Y . Начиная со значения параметра γ_Y , равного 0,8, изображение начинает искажаться из-за чрезмерного подавления синаптической передачи, но остаётся визуально распознаваемым, что также наблюдается в значениях метрики SSIM.

В главе были исследованы механизмы и сетевые эффекты управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой, представленной, в частности, глиотрансмиттером, на временах порядка секунд на кодирование информации в импульсной нейронной сети. Предложенные модели первичной обработки визуальной информации в импульсной нейронной сети воспроизводят экспериментально наблюдаемое представление визуальной информации в нейронной активности мозга. Было получено, что такая регуляция делает нейронную сеть устойчивой к шумовым возмущениям, сохраняя форму исходного декодированного изображения. Использование метрик схожести изображений MSE, RMSE, PSNR, SSIM, показало, что активная внеклеточная среда эффективно улучшает качество декодирования изображений. Было также показано, что управление активной внеклеточной средой динамическими режимами синапсов может предотвратить вызванное сенсорной стимуляцией гипервозбуждение и неперiodическую пачечную активность в SNN. Такая модуляция служит

одним из адаптивных механизмов регулирования активности нейронов между пачечным и тоническим режимами в ответ на сенсорный стимул, что является важным для формирования сенсорных кортикальных представлений.

Шестая глава посвящена прикладным аспектам использования разработанных моделей управления динамическими режимами синапсов в реализации обучения и памяти нейроморфных технических систем. Из механизмов управления динамическими режимами синапсов были рассмотрены активная внеклеточная среда и мемристивная пластичность. Мемристор представляет собой пассивный электрический компонент, способный изменять своё сопротивление в зависимости от протекшего через него электрического тока. С позиции микроэлектроники мемристивные устройства обеспечивают компактную, многоуровневую и энергонезависимую память (Strukov et al., 2008). Недавние исследования показали, что эти устройства могут воспроизводить правила обучения нейронных сетей на основе синаптической пластичности, зависящей от времен возникновения спайков (STDP), а также более сложные правила обучения, имеющие важное значение в процессе обучения нейронных сетей, основанных на принципах работы мозга (Demin et al., 2021; Mishchenko et al., 2022). Использование мемристивных устройств в виде синапсов совместно с КМОП-нейронами (или, возможно, нейронами на основе мемристоров в будущем (Kipelkin et al., 2023), может обеспечить значительный прогресс в области нейровычислений и нейроморфных устройств. Одним из направлений в разработке биоподобных устройств является электронный нос. К настоящему моменту существуют различные прототипы устройств, имитирующих обонятельный процесс на основе физических и химических принципов для различных направлений хозяйственной деятельности человека. Разработка нейроморфного устройства, имитирующего процессы распознавания запаха обонятельной системой, является актуальной, так как потенциально это позволит улучшить как качество, так и точность детекции запахов. Для демонстрации возможности использования мемристора в устройствах такого типа была предложена биологорелевантная модель процесса распознавания запаха, основанная на запахоспецифичной синхронизации нейронов (Brette, 2012). Предлагаемая обонятельная модель имеет два слоя: пре- и постсинаптических нейронов. Пресинаптические нейроны образуют рецептивное поле с обонятельными нейронами, контактирующими с запахом, тогда как постсинаптические нейроны обнаруживают специфические запахи и их концентрации. Запахи активируют обонятельные нейроны, синхронизируя некоторые из них. Каждый запах кодируется собственной группой активированных постсинаптических нейронов, которые получают сигналы от синхронных групп обонятельных нейронов. Концентрация запаха моделировалась с использованием полуволнового выпрямленного процесса Орнштейна-Уленбека. Система обонятельных рецепторов состояла из 5000 нейронов, каждый из которых обладал определенным средством и чувствительностью к различным запахам. Запахи были представлены в виде N-мерных векторов коэффициентов связывания. Когда запах связывался с

обонятельными рецепторами, происходила генерация мембранного тока на пресинаптических нейронах, аппроксимируемого функцией Хилла в зависимости от концентрации запаха:

$$I = I_{\max} \frac{c^n}{c^n + K_{\frac{1}{2}}^n} = I_{\max} \left(1 + \left(K_{\frac{1}{2}}/c \right)^n \right)^{-1}, \quad (11)$$

Динамика мембранного потенциала обонятельных нейронов описывалась моделью «сброса и накопления» (Burkitt, 2006). Динамика мембранного потенциала постсинаптического нейрона или нейрона-детектора описывалась моделью «сброса и накопления с шумом»:

$$\begin{cases} \tau \frac{dv_j}{dt} = -v_j + \nu_i + I_{syn_j}, \\ \tau \frac{d\nu_j}{dt} = -\nu_j + \sigma \sqrt{2\tau} \phi(t) \end{cases} \quad (12)$$

где τ — постоянная времени мембранной релаксации. Входной сигнал от-фильтрованного шума $\nu_j(t)$ имел стандартное отклонение $\sigma = 0,2$, где $\phi(t)$ — белый шум. Всякий раз, когда на пресинаптическом нейроне возникает спайк, мембранный потенциал постсинаптического нейрона увеличивается, и спайк регистрируется, когда он достигает порога. Синаптический ток постсинаптического нейрона представляет собой сумму синаптических токов, генерируемых связанными с ним пресинаптическими нейронами $I_{syn_j} = \sum_{i=1}^M w_{i,j}$. В модели синапсы между пре- и постсинаптическими нейронами представлены в виде резисторов, передающих импульсы с различной проводимостью. Проводимость в модели соответствует синаптическим весам, обозначаемым как w . Кроме того, модель включает адаптацию проводимости на основе активности нейронов, что важно для обучения модели. Изменение проводимости мемристоров определялось моделью Керлиоза (Querlioz et al., 2011), в которой увеличение

проводимости описывалось $\delta w_p = \alpha_p e^{-\beta_p \frac{w(i,j) - w_{min}}{w_{max} - w_{min}}}$, а уменьшение как $\delta w_m = \alpha_m e^{-\beta_m \frac{w_{max} - w(i,j)}{w_{max} - w_{min}}}$.

В результате симуляции модели было получено, что нейронная сеть с мемристивными синапсами смогла успешно распознавать два представленных запаха разной концентрации (Рис.13б) в отличие от ситуации фиксированных весов без пластичности (Рис.13а). При подаче запахов А (синяя кривая) и Б (красная кривая) (Рис. 13в) в случае мемристивных синаптических связей постсинаптические нейроны проявляют избирательный ответ, характеризующийся отчетливыми паттернами активации.

Примечательно, что по мере увеличения концентрации запахов число активированных постсинаптических нейронов также увеличивалось.

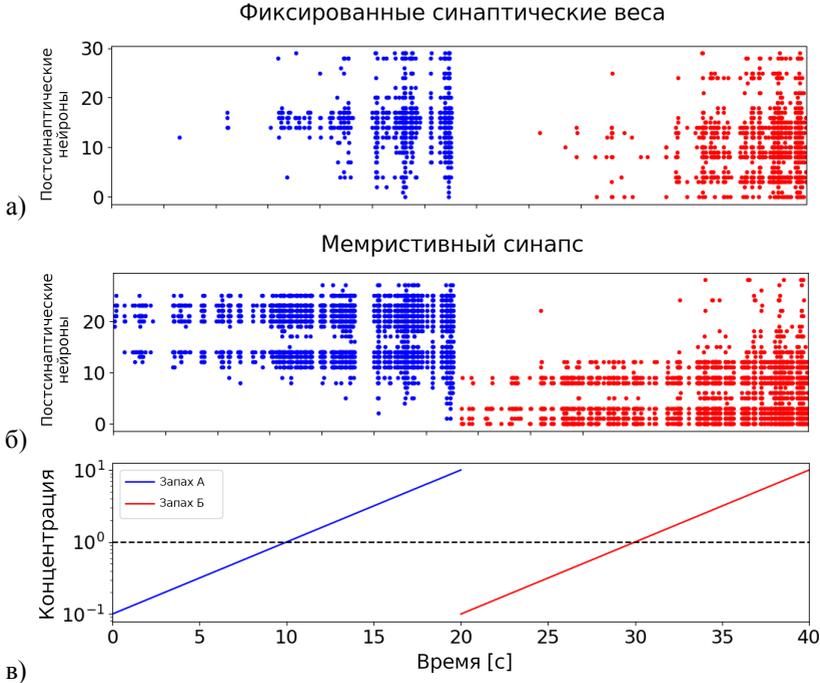


Рис. 13 — Паттерн активности постсинаптических нейронов при фиксированных весах (а) и при мемристивной пластичности (б). (в) Изменение концентрации подаваемых запахов во время симуляции модели.

Была исследована регуляция пачечной активности в импульсной (спайковой) нейронной сети, снабженной мемристивной пластичностью и активной внеклеточной средой, сформированной глиотрансмиттерами. Динамика мембранного потенциала нейронов описывалась моделью «сброса и накопления» с возбуждающими и тормозными синапсами, зависимыми от проводимости. Активная внеклеточная среда моделировалась уравнениями, схожими с системой 5. Влияние глиотрансмиттера учитывалось в виде синаптической потенциации возбуждающих синапсов. Для описания мемристивной пластичности, имитирующей в нашем случае синаптическую пластичность, зависящую от времен возникновения спайков, на тормозных синапсах (Vogels et al., 2011) была использована модель нанокompозитного мемристора $(\text{CoFeB})_x (\text{LiNbO}_3)_{1-x}$ (Demin et al., 2021):

$$\Delta w(\Delta t) = \begin{cases} A^+ \cdot w \cdot \left[1 + \tanh \left(\frac{-\Delta t - \mu_+}{\tau_+} \right) \right] & \text{если } \Delta t > 0; \\ A^- \cdot w \cdot \left[1 + \tanh \left(\frac{\Delta t - \mu_-}{\tau_-} \right) \right] & \text{если } \Delta t < 0. \end{cases} \quad (13)$$

Изменение синаптических весов тормозного синапса, w_i , соединяющего тормозные и возбуждающие нейроны, можно описать следующим образом:

$$w_i \leftarrow w_i + \Delta w \quad (14)$$

Нейронная сеть состояла из 8000 возбуждающих и 2000 тормозных нейронов. Нейроны были соединены между собой по принципу «все со всеми» с вероятностью связи 2%. В сети тормозно-возбуждающие связи устанавливаются с помощью синапсов с мемристивной пластичностью (уравнения (13) и (14)). Остальные связи, а именно возбуждающе-возбуждающие, возбуждающе-тормозные и тормозно-тормозные, формируются с помощью простых синапсов, основанных на проводимости (Brunel, 2000).

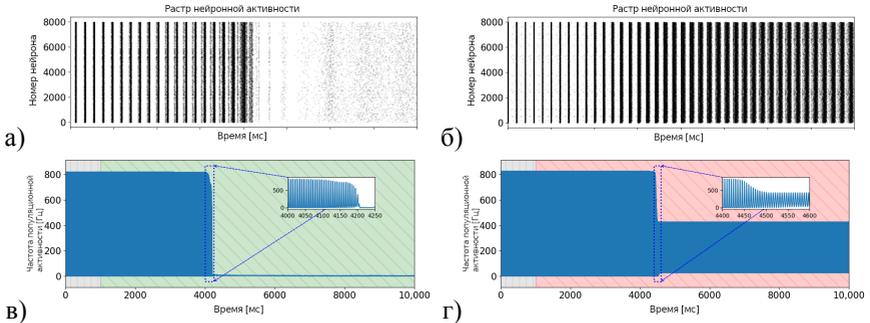


Рис. 14 — Растровая диаграмма нейронной активности в присутствии мемристивной пластичности (а) и совместно с активной внеклеточной средой (б). Частота популяционной активности нейронов за 10 секунд в присутствии мемристивной пластичности (в) и совместно с активной внеклеточной средой (г).

На протяжении всей симуляции модели (около 10 с) происходит постепенный сдвиг в активности нейронной сети от синхронизации нейронов (в отсутствие мемристивной пластичности) в серой области Рис. 14б и формирования пачечной активности до неоднородной активности с постепенным разрушением синхронизации нейронов в зеленой области Рис. 14а,б. Кроме того, на Рис. 14б увеличена область, выделенная синими точками, демонстрирующая снижение амплитуды пачек в течение 250 мс. На Рис. 14в показана частота популяционной активности в присутствии активной внеклеточной среды (красная область). Можно заметить, что происходит восстановление пачечной активности, но с меньшей амплитудой.

Далее была исследована реализация эффекта кратковременной памяти, опосредованной активной внеклеточной средой, в модели искусственной нейронной сети для задачи классификации изображений. Кратковременная память лежит в основе внимания, обучения и принятия решений. В основе кратковременной памяти лежат различные механизмы: постоянная нейронная активность, кратковременная синаптическая потенция, кратковременная синаптическая депрессия. Недавние исследования показали, что глиотрансмиттер играет роль в регуляции синаптической передачи, в метаболических процессах долговременной памяти (Suzuki et al., 2011) и в модуляции кратковременной памяти (Perez et

al., 2021). Таким образом, глиотрансмиттер также участвуют в сложной динамике формирования и поддержания кратковременной памяти. Разработка технических решений, расширяющих базовый функционал нейронных сетей, основана на имитации различных функций мозга. Текущей проблемой искусственных нейронных сетей является то, что они, имитируя принцип работы кратковременной памяти, формируют результаты, которые трудно интерпретировать. Более перспективными направлениями, обладающими интерпретируемостью и способностью развиваться с появлением новых экспериментальных данных о работе мозга, являются импульсные (спайковые) нейронные сети и гибридные подходы, которые комбинируют искусственные нейронные сети и модели вычислительной нейронауки. Была разработана гибридная архитектура нейронной сети с моделью динамического синапса для воспроизведения эффекта кратковременной памяти.

Модели	Сетевые архитектуры								
STPNet	conv5-8	maxpool	conv5-16	maxpool	FC-128	FC-64	FC-16	FC-1	sigmoid
RNN	conv5-8	maxpool	conv5-16	maxpool	FC-128	FC-64	RC-16	FC-1	sigmoid
STPNet	conv5-8	maxpool	conv5-16	maxpool	FC-128	FC-64	FC-16	FC-1	sigmoid

Рис. 15 — Архитектуры нейронных сетей.

В предложенной архитектуре модель динамического синапса включает как кратковременную синаптическую пластичность, так и активную внеклеточную среду. В качестве модели кратковременной синаптической пластичности использовалась модель Цодыкса-Маркрама (Mongillo et al., 2008), а для описания активной внеклеточной среды была использована модель нейрон-глиального взаимодействия, описанная в Главе 1 (система 1). На наборе данных, состоящем из 8 изображений датасета CIFAR-10 была предобучена свёрточная нейронная сеть, содержащая два полносвязных и два свёрточных нейронных слоя. Выходные данные последнего слоя (64 нейрона) данной сети использовались как вход для модели, имитирующей кратковременную память. Предложенная архитектура нейронной сети была протестирована на задаче определения ранее запомненных и новых изображений, предъявляемых последовательно. Также она была сравнена с моделями STPNet и RNN на этой же задаче (Рис. 15). С использованием метрики (d-prime) (Hu et al., 2021), было показано, что предложенная архитектура нейронной сети с активной внеклеточной средой достигает более высокой точности в классификации ранее запомненных и новых изображений.

В главе были исследованы прикладные аспекты использования разработанных моделей управления динамическими режимами синапсов в реализации обучения и памяти нейроморфных технических систем. Была разработана модель импульсной нейронной сети с конкурирующими механизмами управления пачечной активности с учетом мемристивной пластичности и активной внеклеточной среды. Было получено, что пачечная активность подавляется за счет мемристивной пластичности, имитирующей синаптическую пластичность

в тормозных синапсах и восстанавливается за счет синаптической потенциации, вызванной глиотрансмиттерами. Было показано, что учет мемристовой пластичности в модели обоняния позволяет эффективно обучить нейронную сеть распознавать тип и концентрацию предъявляемого запаха. Был представлен новый подход к моделированию кратковременной памяти, объединяющий кратковременную синаптическую пластичность, управление динамикой синапса активной внеклеточной средой и сверточную нейронную сеть. Сравнительный анализ с рекуррентной нейронной сетью показал, что предложенная модель обладает более высокой эффективностью в моделировании кратковременной памяти и может быть использована для классификации изображений.

В **заклучении** приведены основные результаты работы, которые заключаются в следующем:

1. С помощью математического моделирования показано, что синаптическая потенциация, вызванная влиянием активной внеклеточной среды на вероятность высвобождения нейротрансмиттера, приводит к появлению динамических режимов популяционной активности нейронов, лежащих в основе физиологических когнитивных процессов (в частности, обучения и памяти), а также выступает механизмом модуляции ритмогенеза в нейронной сети.
2. Показано, что структурное и синаптическое управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на разных временных масштабах позволяет не только формировать ритмогенез, но и управлять периодом и частотой наблюдаемых пачек.
3. Показано, что управление динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой на временах порядка секунд приводит к мультистабильной синаптической динамике, частным проявлением которой является формирование бистабильного динамического режима импульсной нейронной сети с существованием асинхронной и синхронной активности нейронов. Патологические изменения активной внеклеточной среды, в частности при инфекции COVID-19, приводят к нарушению синхронизации нейронов и поддержания ритмогенеза.
4. Синаптическое масштабирование, вызванное активностью внеклеточной среды на временах порядка минут, выступает новым механизмом формирования пачечной активности импульсной нейронной сети. Сила влияния активной внеклеточной среды будет определять степень регулярности и синхронизации нейронов. Активная внеклеточная среда выступает эффективным механизмом управления пачечной активности в нейронной сети за счет синаптической потенциации возбуждающих синапсов глиотрансмиттерами и изменения порога возбуждения нейронов молекулами внеклеточного матрикса мозга.
5. Получено, что нейронная сеть, погруженная в активную внеклеточную среду, становится устойчива к шумовым возмущениям, сохраняя форму исходного декодированного изображения. Активная внеклеточная среда

выступает одним из механизмов переключения тонической и пачечной активности в таламо-кортикальной системе при сенсорном входе.

6. Активная внеклеточная среда и мемристовая пластичность выступают конкурирующими механизмами управления пачечной активности импульсной нейронной сети. Пачечная активность подавляется за счет мемристовой пластичности, имитирующей синаптическую пластичность в тормозных синапсах и восстанавливается за счет синаптической потенциации, вызванной глиотрансммитерами. Включение мемристовой пластичности в модель обоняния позволяет эффективно обучить нейронную сеть распознавать тип и концентрацию запаха. Учет управления динамическими режимами синапсов активной внеклеточной средой позволяет реализовать эффект кратковременной памяти в искусственной нейронной сети, имитируя результаты нейробиологического эксперимента.

Работа выполнялась при грантовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение №075-15-2022-1123).

Список сокращений и обозначений

MSE - средняя квадратичная ошибка;

RMSE - корень из средней квадратичной ошибки;

PSNR - пиковое отношение сигнала к шуму;

SSIM - индекс структурного сходства;

STSP - кратковременная синаптическая пластичность;

L-VDCC - кальциевые каналы L типа;

SK-каналы - малопроводящие кальций-активируемые калиевые каналы;

Kv-каналы - потенциал-зависимые калиевые каналы;

SNN - спайковая нейронная сеть;

STPNet - архитектура нейронной сети с наличием синаптической депрессии;

STPANet - архитектура нейронной сети с наличием кратковременной синаптической пластичности и астроцитарной модуляции синаптической передачи;

RNN - рекуррентная нейронная сеть;

ВКМ - молекулы внеклеточного матрикса мозга;

ВПСТ - возбуждающие постсинаптические токи;

КМОП - комплементарная логика на транзисторах металл-оксид-полупроводник.

Публикации автора по теме диссертации

В изданиях из списка ВАК РФ, входящих в международные базы данных цитирования Web of Science и Scopus

1. *Лазаревич, И. А.* Синаптическая мультистабильность и сетевая синхронизация, индуцированные нейрон-глиальным взаимодействием в мозге / И. А. Лазаревич, С. В. Стасенко, В. Б. Казанцев // Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики. — 2017. — Т. 105, № 3. — С. 198—201. — (Scopus, WoS).
2. Neuronal synchronization enhanced by neuron–astrocyte interaction / E. V. Pankratova [et al.] // *Nonlinear Dynamics*. — 2019. — Vol. 97. — P. 647—662. — (Scopus, WoS).
3. *Stasenko, S. V.* Quasi-synchronous neuronal activity of the network induced by astrocytes / S. V. Stasenko, I. A. Lazarevich, V. B. Kazantsev // *Procedia Computer Science*. — 2020. — Vol. 169. — P. 704—709. — (Scopus).
4. Activity-dependent switches between dynamic regimes of extracellular matrix expression / I. Lazarevich [et al.] // *PLoS One*. — 2020. — Vol. 15, no. 1. — e0227917. — (Scopus, WoS).
5. Bifurcation analysis of multistability and oscillation emergence in a model of brain extracellular matrix / M. A. Rozhnova [et al.] // *Chaos, Solitons and Fractals*. — 2021. — Vol. 151. — P. 111253. — (Scopus, WoS).
6. *Stasenko, S.* Astrocyte regulation of non-periodic bursting activity of a spiking neural network / S. Stasenko, V. Kazantsev // *Procedia Computer Science*. — 2022. — Vol. 212. — P. 243—253. — (Scopus).
7. *Rylov, A.* Classification of Neuron Type Based on Average Activity / A. Rylov, T. Levanova, S. Stasenko // *Studies in Computational Intelligence*. — 2022. — Vol. 1064 SCI. — P. 207—213. — (Scopus, WoS).
8. *Stasenko, S.* Astrocytes Enhance Image Representation Encoded in Spiking Neural Network / S. Stasenko, V. Kazantsev // *Studies in Computational Intelligence*. — 2022. — Vol. 1064 SCI. — P. 200—206. — (Scopus, WoS).
9. *Barabash, N.* Rhythmogenesis in the mean field model of the neuron–glial network / N. Barabash, T. Levanova, S. Stasenko // *The European Physical Journal Special Topics*. — 2023. — P. 1—6. — (Scopus, WoS).
10. *Stasenko, S. V.* Bursting Dynamics of Spiking Neural Network Induced by Active Extracellular Medium / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // *Mathematics*. — 2023. — Vol. 11, no. 9. — P. 2109. — (Scopus, WoS).
11. *Stasenko, S. V.* Dynamic image representation in a spiking neural network supplied by astrocytes / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // *Mathematics*. — 2023. — Vol. 11, no. 3. — P. 561. — (Scopus, WoS).

12. *Stasenko, S. V.* Information Encoding in Bursting Spiking Neural Network Modulated by Astrocytes / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // *Entropy*. — 2023. — Vol. 25, no. 5. — P. 745. — (Scopus, WoS).
13. Using Machine Learning Algorithms to Determine the Post-COVID State of a Person by Their Rhythmogram / S. V. Stasenko [et al.] // *Sensors*. — 2023. — Vol. 23, no. 11. — P. 5272. — (Scopus, WoS).
14. *Stasenko, S. V.* Loss of neuron network coherence induced by virus-infected astrocytes: A model study / S. V. Stasenko, A. E. Hramov, V. B. Kazantsev // *Scientific Reports*. — 2023. — Vol. 13, no. 1. — P. 6401. — (Scopus, WoS).
15. *Stasenko, S. V.* Model of Neuromorphic Odorant-Recognition Network / S. V. Stasenko, A. N. Mikhaylov, V. B. Kazantsev // *Biomimetics*. — 2023. — Vol. 8, no. 3. — P. 277. — (Scopus, WoS).
16. *Zimin, I. A.* Artificial neural network model with astrocyte-driven short-term memory / I. A. Zimin, V. B. Kazantsev, S. V. Stasenko // *Biomimetics*. — 2023. — Vol. 8, no. 5. — P. 422. — (Scopus, WoS).
17. *Stasenko, S. V.* Control of Network Bursting in a Model Spiking Network Supplied with Memristor—Implemented Plasticity / S. V. Stasenko, A. N. Mikhaylov, V. B. Kazantsev // *Mathematics*. — 2023. — Vol. 11, no. 18. — P. 3888. — (Scopus, WoS).
18. *Stasenko, S.* Mean-Field Model of Brain Rhythms Controlled by Glial Cells / S. Stasenko, T. Levanova // *Studies in Computational Intelligence*. — 2023. — Vol. 1120 SCI. — P. 293—299. — (Scopus, WoS).
19. *Stasenko, S.* Spiking Neural Network with Tetrapartite Synapse / S. Stasenko, V. Kazantsev // *Studies in Computational Intelligence*. — 2023. — Vol. 1120 SCI. — P. 83—92. — (Scopus, WoS).
20. *Стасенко, С.* Регуляция пачечной динамики в нейрон-глиальной сети с синаптической пластичностью / С. Стасенко // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. — 2024. — Т. 32, № 5. — С. 670—690. — (Scopus, WoS).
21. Astrocyte control bursting mode of spiking neuron network with memristor-implemented plasticity / S. V. Stasenko [et al.] // *Chaos, Solitons & Fractals*. — 2024. — Vol. 181. — P. 114648. — (Scopus, WoS).
22. *Лебедев, А.* Исследование влияния синаптической пластичности на формирование признакового пространства спайковой нейронной сетью / А. Лебедев, В. Казанцев, С. Стасенко // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. — 2024. — Т. 32, № 2. — С. 253—267. — (Scopus, WoS).

23. *Стасенко, С.* Пачечная динамика спайковой нейронной сети, вызванная активностью внеклеточного матрикса мозга / С. Стасенко // Известия саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. — 2024. — Т. 24, № 2. — С. 138—149. — (Scopus).
24. *Зимин, И.* Искусственная нейронная сеть с динамической моделью синапса / И. Зимин, В. Казанцев, С. Стасенко // Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. — 2024. — Т. 32, № 4. — С. 460—471. — (Scopus, WoS).

Зарегистрированные программы для ЭВМ

25. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа моделирования крупномасштабных нейрон-глиальных сетей / С. В. Стасенко, И. А. Лазаревич ; ННГУ. — № 2017617186 ; заявл. 30.06.2017 ; опубл. 30.06.2017, 2017617186 (Рос. Федерация).
26. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программное средство классификации типов нейронов на возбуждающие и тормозные по экспериментальным данным / Т. А. Леванова, А. Д. Рылов, С. В. Стасенко ; ННГУ. — № 2021668038 ; заявл. 09.11.2021 ; опубл. 09.11.2021, 2021668038 (Рос. Федерация).
27. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа построения диаграммы режимов колебаний для параметров модели генерации берстов / С. В. Стасенко ; ННГУ. — № 2022660314 ; заявл. 01.06.2022 ; опубл. 01.06.2022, 2022660314 (Рос. Федерация).
28. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа симуляции модели спайковой нейронной сети в режиме генерации берстов / С. В. Стасенко ; ННГУ. — № 2022660312 ; заявл. 01.06.2022 ; опубл. 01.06.2022, 2022660312 (Рос. Федерация).
29. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа симуляции модели астроцитарной регуляции вероятности высвобождения нейротрансмиттера / С. В. Стасенко ; ННГУ. — № 2022660313 ; заявл. 01.06.2022 ; опубл. 01.06.2022, 2022660313 (Рос. Федерация).
30. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа симуляции сверточной нейронной сети с динамическим трехчастным синапсом / И. А. Зимин, С. В. Стасенко ; ННГУ. — № 2023667814 ; заявл. 18.08.2023 ; опубл. 18.08.2023, 2023667814 (Рос. Федерация).
31. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа выделения признакового описания изображений с помощью спайковой нейронной сети / А. А. Лебедев, С. В. Стасенко ; ННГУ. — № 2023667765 ; заявл. 18.08.2023 ; опубл. 18.08.2023, 2023667765 (Рос. Федерация).

32. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа кодирования изображения из базы данных MNIST спайковой нейронной сетью с синаптической пластичностью (STDP) / С. В. Стасенко ; С. В. Стасенко. — № 2023681444 ; заявл. 13.10.2023 ; опубл. 13.10.2023, 2023681444 (Рос. Федерация).
33. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа симуляции нейроморфной модели нейронной сети в процессе распознавания двух одорантов / С. В. Стасенко, И. А. Кастальский, В. Б. Казанцев ; МФТИ. — № 2023683472 ; заявл. 08.11.2023 ; опубл. 08.11.2023, 2023683472 (Рос. Федерация).
34. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа симуляции синаптической пластичности (STDP) / С. В. Стасенко ; С. В. Стасенко. — № 2023682373 ; заявл. 25.10.2023 ; опубл. 25.10.2023, 2023682373 (Рос. Федерация).
35. *Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ.* Программа симуляции нейроморфной архитектуры обработки данных, основанной на гибридной схеме с использованием классического подхода машинного обучения и спайковой нейронной сети / С. В. Стасенко ; С. В. Стасенко. — № 2023682018 ; заявл. 20.10.2023 ; опубл. 20.10.2023, 2023682018 (Рос. Федерация).

В сборниках трудов конференций

36. *Stasenko, S. V. Astrocyte Controlled SNN Dynamic Induced by Sensor Input / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // International Conference on Mathematical Modeling and Supercomputer Technologies. — Springer. 2023. — P. 294—301. — (Scopus).*
37. *Computational Model of Neural-Glial-ECM Interactions / S. Stasenko [et al.] // Opera Medica et Physiologica: Volga Neuroscience School 2016: Astroglial control of rhythm genesis in the brain. Vol. 2. — 2016. — P. 108—108.*
38. *Астроцитарная регуляция постсинаптической клеточной активности в нейроглиальных сетях / А. И. Каляжулина [и др.] // Труды XXII научной конференции по радиофизике, посвященной 100-летию Нижегородской радиолaborатории. — 2018. — С. 478—481.*
39. *Различные сценарии перехода к бистабильному режиму поведения в двумерной математической модели внеклеточного матрикса мозга / М. А. Рожнова [и др.] // Труды XXII научной конференции по радиофизике, посвященной 100-летию Нижегородской радиолaborатории. — 2018. — С. 485—488.*

40. Изучение бифуркационных механизмов изменения динамических режимов в двумерной математической модели внеклеточного матрикса мозга / М. А. Рожнова [и др.] // XXIII Нижегородская сессия молодых ученых (технические, естественные, математические науки). — 2018. — С. 206—207.
41. *Стасенко, С. В.* Генерация квазисинхронных пачечных разрядов в модели нейрон-глиальной сети / С. В. Стасенко, И. А. Лазаревич, В. Б. Казанцев // XXI Международная научно-техническая конференция «Нейроинформатика-2019». — 2019. — С. 116—124.
42. Колебания концентрации внеклеточного матрикса мозга, вызванные взаимодействием с нейронами / С. В. Стасенко [и др.] // Тезисы докладов 74-й Всероссийской с международным участием школы-конференции молодых ученых, посвященной памяти проф. А. П. Веселова «Биосистемы: организация, поведение, управление». Нижний Новгород, 2021. — 2021. — С. 204—204.
43. Влияние типа бистабильной динамики внеклеточного матрикса мозга на формирование паттерна нейронной активности / М. А. Рожнова [и др.] // Нелинейные волны-2020. — 2020. — С. 204—204.
44. *Барабаш, Н. В.* Пачечная активность в модели нейрон-глиального взаимодействия / Н. В. Барабаш, С. В. Стасенко, Т. А. Леванова // Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. — 2021. — С. 45—46.
45. *Barabash, N.* STSP model with neuron-glia interaction produced bursting activity / N. Barabash, T. Levanova, S. Stasenko // 2021 Third International Conference Neurotechnologies And Neurointerfaces (CNN). — IEEE. 2021. — P. 12—15. — (Scopus).
46. *Стасенко, С. В.* Сетевая регуляция нейронной активности глиальными клетками / С. В. Стасенко // Тезисы докладов 75-й всероссийской с международным участием школе-конференции молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление». Нижний Новгород, 2022. — 2022. — С. 219—219.
47. *Барабаш, Н. В.* Ритмогенез в среднеполевой модели нейрон-глиального взаимодействия / Н. В. Барабаш, Т. А. Леванова, С. В. Стасенко // Нелинейные волны-2022. — 2022. — С. 37—38.
48. Biomorphic artificial intelligence system for pattern recognition problems with adaptive error correction / S. Stasenko [et al.] // 2022 Fourth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). — IEEE. 2022. — P. 185—189. — (Scopus).
49. *Стасенко, С. В.* Фильтрация сигнала астроцитами в импульсной (спайковой) нейронной сети / С. В. Стасенко, В. Б. Казанцев // Труды XXVI научной конференции по радиофизике, посвященной 120-летию МТ Греховой. — 2022. — С. 511—513.

50. *Stasenko, S.* Mean-field model of tetrapartite synapse / S. Stasenko, V. Kazantsev // 2022 Fourth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). — IEEE. 2022. — P. 180—184. — (Scopus).
51. *Stasenko, S. V.* Network regulation of neural activity by glial cells / S. V. Stasenko, V. B. Kazantsev // Динамические системы. Теория и приложения. — 2022. — P. 88—90.
52. Registration of the post-COVID state using machine-learning approach / S. Stasenko [et al.] // 2022 Fourth International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). — IEEE. 2022. — P. 172—175. — (Scopus).
53. *Stasenko, S.* Regulation of Neural Network Activity by Extracellular Matrix Molecules / S. Stasenko, V. Kazantsev // International Conference on Mathematical Modeling and Supercomputer Technologies. — Springer. 2022. — P. 167—175. — (Scopus).

Учебно-методические пособия

54. *Стасенко, С. В.* Моделирование различных типов нейронов с использованием модели нейрона Ижикевича: учебно-методическое пособие / С. В. Стасенко // ННГУ им. Н. И. Лобачевского. - Нижний Новгород : Изд-во ННГУ. — 2022. — С. 21.
55. *Стасенко, С. В.* Исследование динамики модели Ходжкина-Хаксли под различными внешними стимулами: учебно-методическое пособие / С. В. Стасенко // ННГУ им. Н. И. Лобачевского. - Нижний Новгород : Изд-во ННГУ. — 2022. — С. 22.

Стасенко Сергей Викторович

Сетевые модели управления динамическими режимами синапсов в реализации обучения
и памяти

Автореф. дис. на соискание ученой степени докт. физ.-мат. наук

Подписано в печать _____.____._____. Заказ № _____

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз.

Типография _____

