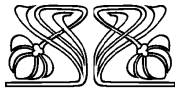
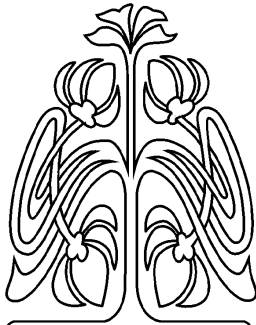




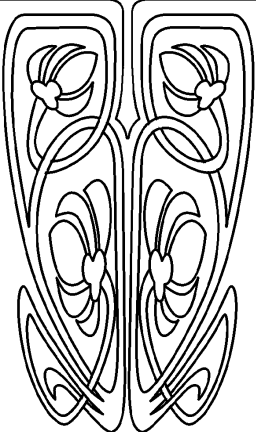
БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2024. Т. 24, вып. 2. С. 138–149
Izvestiya of Saratov University. Physics, 2024, vol. 24, iss. 2, pp. 138–149
<https://fizika.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-2-138-149>, EDN: EOSDSZ

Научная статья
УДК 530.182



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



Пачечная динамика спайковой нейронной сети, вызванная активностью внеклеточного матрикса мозга

С. В. Стасенко

Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского, Россия, 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

Стасенко Сергей Викторович, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры нейротехнологий, stasenko@neuro.nnov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3032-5469>, AuthorID: 655311

Аннотация. Цель настоящей работы – исследовать влияние внеклеточного матрикса мозга на формирование пачечной динамики спайковой нейронной сети. В качестве модели нейрона использована модель нейрона Ижикевича, для описания динамики внеклеточного матрикса мозга была использована феноменологическая модель Казанцева, построенная с использованием формализма модели Ходжкина – Хаксли. Разработана и исследована модель формирования пачечной динамики спайковой нейронной сети под воздействием внеклеточного матрикса мозга. Получены основные динамические режимы нейронной активности в отсутствие регуляций и в присутствии внеклеточного матрикса мозга. Проведено исследование влияния модуляции внеклеточным матриксом мозга на частоту пачечной активности нейронной сети. В результате исследования установлено, что регуляция активности нейронов, опосредованная внеклеточным матриксом мозга, способствует группировке спайков в квазисинхронные популяционные разряды, называемые популяционными пачками. При этом увеличение силы влияния внеклеточного матрикса мозга на постсинаптические токи через синаптическое масштабирование приводит к увеличению степени синхронности популяций нейронов.

Ключевые слова: спайковая нейронная сеть, четырехчастный синапс, пачечная динамика, нейрон, внеклеточный матрикс мозга

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке Программы развития Регионального научно-образовательного математического центра «Математика технологий будущего» (Соглашение № 075-02-2024-1439).

Для цитирования: Стасенко С. В. Пачечная динамика спайковой нейронной сети, вызванная активностью внеклеточного матрикса мозга // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2024. Т. 24, вып. 2. С. 138–149. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-2-138-149>, EDN: EOSDSZ

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Burst dynamics of a spiking neural network caused by the activity of the extracellular matrix of the brain

S. V. Stasenko

Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603022, Russia



Sergey V. Stasenko, stasenko@neuro.nnov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3032-5469>, AuthorID: 655311

Abstract. Background and Objectives: The purpose of this work is to study the influence of the extracellular matrix of the brain on the formation of burst dynamics of a spiking neural network. **Materials and Methods:** The Izhikevich neuron model was used as a neuron model. To describe the dynamics of the extracellular matrix of the brain, the phenomenological model of Kazantsev, constructed using the formalism of the Hodgkin – Huxley model, was used. A model of the formation of burst dynamics of a spiking neural network under the influence of the extracellular matrix of the brain was developed and studied. **Results:** The main dynamic modes of neural activity have been obtained in the absence of regulation and in the presence of the extracellular matrix of the brain. **Conclusion:** It has been explored how the modulation by the extracellular matrix of the brain can influence the frequency of burst activity of the neural network. It has been found that the regulation of neural activity, mediated by the extracellular matrix of the brain, promotes the grouping of spikes into quasi-synchronous population discharges, called population bursts. In this case, an increase in the strength of the influence of the extracellular matrix of the brain on postsynaptic currents through synaptic scaling leads to an increase in the degree of synchrony of neuron populations.

Keywords: spiking neural network, tetrapartite synapse, burst dynamics, neuron, extracellular matrix of the brain

Acknowledgements: This work was supported by the Development Program of the Regional Scientific and Educational Mathematical Center “Mathematics of Future Technologies” (Agreement No. 075-02-2024-1439).

For citation: Stasenko S. V. Burst dynamics of a spiking neural network caused by the activity of the extracellular matrix of the brain. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2024, vol. 24, iss. 2, pp. 138–149 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-2-138-149>, EDN: E0SDSZ

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC0-BY 4.0)

Введение

Пачечная динамика нейронной активности представляет значительный интерес в современной нейробиологии из-за ее роли в различных когнитивных функциях и патологических состояниях [1–4]. Эта динамика, наблюдаемая в диссоциированных нейрональных культурах, проявляется в виде популяционных разрядов, представляющих собой высокочастотные последовательности спайков в нейронах сети и называемых пачками. Такие пачки кодируют различные динамические состояния нейронной сети [5–8]. Считается, что механизмы нейронной синхронизации основаны на свойствах нейронов и нейронных сетей, а также модуляции различными нейроактивными веществами [9–13]. Относительно недавно было обнаружено, что в синхронизации нейронной активности могут участвовать глиальные клетки, нейромодуляция которых проявляется на временах порядка секунд [14–19]. Вопрос наличия регуляторных механизмов, участвующих в синхронизации нейронов, на более длительных временных масштабах, является открытым. Недавние исследования подчеркивают роль внеклеточного матрикса мозга в модуляции эффективности синаптической передачи и возбудимости нейронов, предполагая их ключевое участие в гомеостатической регуляции активности нейронов в течение длительных периодов времени (порядка минут, часов и дней) [20, 21]. Гомеостатическая пластичность, индуцированная внеклеточным матриксом мозга, защищает от патологических изменений или гибели нейронов, возникающих в результате гипо- или гипервозбуждения. Одним из механизмов, лежащих в основе гомеостатической

пластичности и связанных с активностью внеклеточного матрикса мозга является синаптическое масштабирование, которое поддерживает уровень возбудимости нейронов в определенном диапазоне в ответ на различные афферентные сигналы за счет экспрессии рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) через изменения концентрации рецепторов к внеклеточному матриксу мозга (ВКМ) (интегринов) [20, 22, 23]. Другой механизм регуляции включает изменение порога возбудимости нейронов за счет действия гепарансульфатпротеогликанов на кальциевые каналы L-типа (L-VDCC) [24]. Кроме того, обратная связь, включающая регуляцию концентрации ВКМ, происходит посредством секреции ВКМ во внеклеточное пространство и активности различных протеаз (например, тканевого активатора плазминогена, плазмина, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, агреканаз 1 и 2, нейропсина и нейротрипсина), которые расщепляют ВКМ при высвобождении из пре- и постсинаптических терминалей. Экспериментальные исследования интернейронов подчеркивают роль нейрональных L-VDCCs в регуляции порога возбудимости в контексте взаимодействия ВКМ и нейронов, где удаление ВКМ, например, с помощью протеаз, приводит к возбуждению интернейронов.

Первая математическая модель, объясняющая гомеостатическую регуляцию активности нейронов с помощью ВКМ, используя кинетические функции активации в рамках формализма модели Ходжкина – Хаксли, была предложена группой Казанцева [21, 25]. Модель описывает, как потенциалы действия пресинаптических нейронов вызывают высвобождение нейротранс-



миттера, что приводит к активации постсинаптических рецепторов и образованию постсинаптического тока. Каждый спайк на нейроне приводит к повышению средней активности нейронов, и, следовательно, к увеличению концентрации внеклеточного матрикса мозга. Изменение концентрации внеклеточного матрикса мозга приводит к изменению синаптических весов, что еще больше увеличивает нейронную активность. Высокая нейронная активность приводит к увеличению продукции протеаз, способствуя расщеплению внеклеточного матрикса мозга и, в конечном итоге, снижению активности нейронов, тем самым осуществляя гомеостатическую регуляцию.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что внеклеточный матрикс мозга потенциально может хранить следы локальной активности нейронной сети [20], влияя на различные типы памяти и потенциально способствуя эпилептогенезу [26–29]. Пачечная активность нейронов, имеющая решающее значение как для обработки [30–33], так и для хранения информации, в том числе при невропатологиях, таких как эпилепсия, зависит от активности внеклеточного матрикса мозга. Недавние эксперименты на культурах нейронов показали, что внеклеточный матрикс мозга участвует в усилении связей нейронов и ускорении развития нейронных сетей, регуляции спайковой нейронной активности [34, 35]. Такое нейрон-ВКМ взаимодействие оказывается важным для ускоренного формирования зрелой нейронной сети при тестировании лекарств [34].

В данной работе предлагается новая модель спайковой нейронной сети с четырехчастным синапсом, образованным внеклеточным матриксом мозга. Динамика внеклеточного матрикса мозга может оказывать влияние на нейронную сеть через синаптическое масштабирование, что приводит к появлению квазисинхронных популяционных разрядов, называемых популяционными пачками. Было проведено исследование динамики модели в зависимости от силы воздействия внеклеточного матрикса мозга. Получены статистические характеристики наблюдаемых режимов.

1. Методика

1.1. Математическая модель нейрона

Динамика каждого нейрона описывается моделью Ижикевича, которая широко используется в сетевом моделировании благодаря своей вы-

числительной эффективности и функциональности [36]:

$$\begin{cases} C_m \frac{dV_i}{dt} = 0.04V_i^2 + 5V_i + 140 - U_i + I_{ext_i} + I_{syn_i}, \\ \frac{dU_i}{dt} = a(bV_i - U_i), \\ \text{если } V_i \geq 30 \text{ мВ, то} \\ V_i = c, \\ U_i = U_i + d, \end{cases} \quad (1)$$

где параметры a , b , c , d определяют динамику мембранного потенциала V_i , U_i – вспомогательная переменная, описывающая процесс активации и дезактивации калиевых и натриевых мембранных каналов соответственно, а I_{ext_i} – внешний ток, значения которого в начальный момент времени распределены случайным образом от 0 до I_{ext}^{max} . Когда мембранный потенциал V_i достигает 30 мВ, формируется потенциал действия (спайк) и значения переменных изменяются.

Все нейроны находятся в возбудимом режиме, при котором в ответ на внешний ток генерируются одиночные спайки. Параметры модели нейрона принимали следующие значения: $a = 0.02$, $b = 0.5$, $c = -40$ В, $d = 100$, $k = 0.5$, $C_m = 50$, $I_{ext}^{max} = 40$. Ток I_{syn_i} представляет собой сумму синаптических токов от всех M пресинаптических нейронов и может быть записан следующим образом:

$$I_{syn_i} = \sum_{j=1}^M y_{i,j} w_{i,j}, \quad (2)$$

где I_{syn_i} – сумма всех синаптических токов постсинаптического нейрона, параметр $w_{i,j}$ обозначает веса глутаматергических и гамма-аминомасляных (ГАМКергических) синапсов между пре- (i) и постсинаптическими (j) нейронами, параметр M описывает количество пресинаптических нейронов, имеющих ненулевую связь с j -м нейроном. Для возбуждающих и тормозных синапсов веса соответственно принимали положительные и отрицательные значения. Переменная $y_{i,j}$ обозначает выходной сигнал (синаптический нейротрансмиттер) от i -го нейрона к j -му нейрону, участвующему в генерации I_{syn_i} .

Синаптические веса задавались случайным образом в диапазоне от 20 до 30. Генерация спайков на пресинаптическом нейроне приводит к резкому увеличению синаптического тока. После спайка синаптический ток затухает по экспоненте. Он вызывает изменения концентрации



синаптического нейротрансмиттера $y_{i,j}$, эволюционирующего согласно следующему уравнению:

$$\frac{dy_{i,j}}{dt} = -\frac{y_{i,j}}{\tau_y} + b_y \theta(t - t_{sp_i}), \quad (3)$$

где t_{sp_i} определяет время последовательных пре-синаптических спайков, параметр τ_y определяет константу времени релаксации, а параметр b_y описывает долю высвобождения нейротрансмиттера во время генерации спайка. Параметры в уравнении (3) принимали следующие значения: $\tau_y = 4$ мс, $b_y = 1$.

1.2. Средний уровень активности

Поскольку активность внеклеточного матрикса происходит в течение гораздо более длительного времени (порядка минут или часов [20]) по сравнению с генерацией спайков (порядка миллисекунд) на нейронах, нам необходимо ввести переменную для средней активности нейрона, следуя подходу, принятому в более ранней работе [21]:

$$\frac{dQ_i}{dt} = -\alpha_Q Q_i + \frac{\beta_Q}{1 + \exp(-V_i/k_Q)}, \quad (4)$$

где α_Q – константа скорости уменьшения уровня активности нейронов, β_Q – коэффициент масштабирования, удовлетворяющий условию $0 < \alpha_Q < \beta_Q$, а k_Q – параметр наклона, $k_Q < 1$. Параметры в уравнении (4) принимали следующие значения: $\alpha_Q = 0.001$ мс, $\beta_Q = 0.01$ мс и $k_Q = 0.01$.

1.3. Динамика внеклеточного матрикса мозга

Для описания динамики внеклеточного матрикса мозга был использован подход, предложенный в более ранних работах [21, 37, 38]. В модели динамики внеклеточного матрикса мозга используется концепция зависящих от активности функций активации, которые обычно используются для феноменологического описания возбудимости нейронов, например, активационные функции для потенциалзависимых каналов в формализме Ходжкина – Хаксли [25]. Ключевыми переменными, описывающими активность внеклеточного матрикса мозга, являются концентрация внеклеточного матрикса мозга, ECM , концентрация протеаз, P , и концентрация рецепторов (интегринов), R . Таким образом, модель динамики внеклеточного матрикса мозга может

быть описана следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dECM_i}{dt} = -(\alpha_{ECM} + \gamma_P P) ECM_i + \beta_{ECM} H_{ECM}(Q_i), \\ \frac{dP_i}{dt} = -\alpha_P P_i + \beta_P H_P(Q_i), \\ \frac{dR_i}{dt} = -\alpha_R R_i + \beta_R H_R(Q_i), \end{cases} \quad (5)$$

где параметры $\alpha_{ECM,P,R}$ определяют скорость спонтанной деградации внеклеточного матрикса мозга, протеаз и рецепторов; параметры $\beta_{ECM,P,R}$ описывают скорость образования внеклеточного матрикса мозга, протеаз и рецепторов в зависимости от активности нейронов; $H_{ECM,P,R}$ сигмовидные функции активации [39] для концентраций внеклеточного матрикса мозга, протеаз и рецепторов можно записать в следующем виде:

$$H_x = x_0 - \frac{x_0 - x_1}{1 + \exp(-(Q_i - \theta_x)/k_x)}, \quad (6)$$

$x = ECM, P, R.$

Значения параметров в уравнениях (5) и (6) определялись следующим образом: $\beta_{ECM} = 0.01$, $\alpha_{ECM} = 0.001$, $\gamma_P = 0.1$, $\alpha_P = 0.01$, $\beta_P = 0.01$, $ECM_0 = 0$, $ECM_1 = 1$, $k_{ECM} = 0.15$, $\theta_{ECM} = 0.16$, $\theta_P = 0.17$, $k_P = 0.05$, $P_0 = 0$, $P_1 = 1$, $R_0 = 2$, $R_1 = 1$, $k_R = 0.1$, $\theta_R = 0.2$, $\alpha_R = 0.01$, $\beta_R = 0.01$. Все значения параметров модели брались в соответствии с предыдущими работами по моделированию внеклеточного матрикса мозга [21, 37, 38].

1.4. Модуляция нейронной активности внеклеточным матриксом мозга

Из экспериментальных данных известно, что внеклеточный матрикс мозга может влиять на синаптическую передачу посредством синаптического масштабирования [40]. Эффект синаптического масштабирования связан с изменением возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ). В предложенной ранее работе [21] мы рассматривали влияние внеклеточного матрикса мозга посредством синаптического масштабирования на одиночный нейрон путем изменения амплитуды постсинаптических токов. В предлагаемой модели мы рассматриваем нейронную сеть и связанное с ней влияние внеклеточного матрикса мозга посредством синаптического масштабирования синаптических весов глутаматергических синапсов. Это можно учесть в модели глутаматергических синапсов следующим образом:

$$I_{syn_i} = \sum_{j=1}^M y_{i,j} w_{i,j} (1 + \gamma_{ECM} R_i ECM_i), \quad (7)$$



где I_{syn_i} – сумма всех синаптических токов постсинаптического нейрона, $w_{i,j}$ – вес глутаматергических синапсов между нейронами, γ_{ECMR} – коэффициент влияния внеклеточного матрикса мозга совместно с рецепторами на веса синаптической связи.

1.5. Нейронная сеть

Спайковая нейронная сеть состоит из 300 нейронов с соотношением возбуждающих и тормозных нейронов как 4:1. Нейроны соединены по принципу «все со всеми» с вероятностью связи для глутаматергических синапсов 5% и для ГАМКергических синапсов 20%. Частота популяционной активности, $A(t)$, определялась путем суммирования спайков нейронов в секунду, а сглаживание достигалось с использованием окна Гаусса со стандартным отклонением 30 мс. Пачки детектировались по популяционной активности нейронов, $A(t)$, с использованием библиотеки Detecta [41–47] со следующими параметрами: $mph = 15$ – минимальная высота амплитуды пачки и $mpd = 10000$ – минимальное расстояние между пиками, выраженное в количестве точек.

Результаты

На рис. 1 показана схема нейронной сети с внеклеточным матриксом мозга модели.

Нейроны (отмечены синим цветом на рис. 1 в слое слева) в сети соединены «все со всеми» с вероятностью соединения 5 процентов для глутаматергических синапсов и 20 процентов для ГАМКергических синапсов. Каждый си-

напс, образованный пре- и постсинаптическими окончаниями нейронов, имеет свою локальную динамику, на которую влияют как относящиеся к пресинаптическому нейрону связи с другими нейронами, так и молекулы внеклеточного матрикса мозга, протеазы и рецепторы (рис. 1, слой справа). При возникновении потенциала действия (спайка) в пресинаптическом нейроне нейротрансмиттер высвобождается из пресинаптического окончания, что приводит к образованию постсинаптического тока на мембране постсинаптического нейрона. Активность нейрона выражается в переменной Q . При низкой средней активности нейронов будет преобладать высвобождение молекул внеклеточного матрикса из пресинаптического окончания, а также активация рецепторов (интегринов) к ВКМ на мембране постсинаптического нейрона. По мере их накопления и воздействия на постсинаптические токи происходит постепенное увеличение средней активности нейронов, возникающее в результате эффекта синаптического масштабирования. При достижении порогового уровня начинают активно вырабатываться протеазы, которые расщепляют молекулы внеклеточного матрикса мозга, стабилизируя активность нейронов и осуществляя тем самым гомеостатическую регуляцию.

С целью исследования влияния внеклеточного матрикса мозга на формирование пачечной активности в нейронной сети были рассмотрены три случая: 1) при отсутствии модуляции внеклеточным матриксом мозга активности нейронов ($\gamma_{ECMR} = 0$); 2) при наличии слабой модуля-

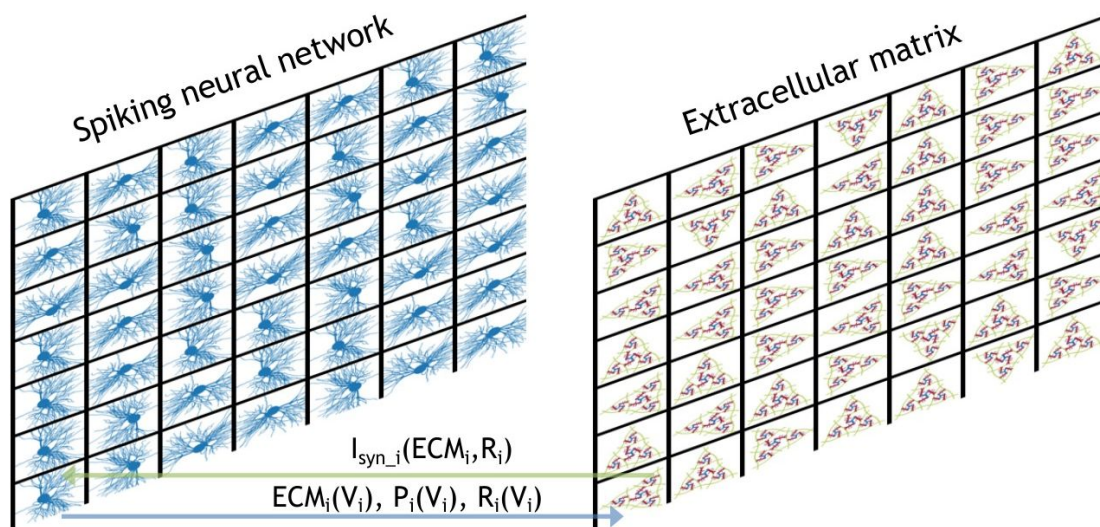


Рис. 1. Схема спайковой нейронной сети с внеклеточным матриксом мозга (цвет онлайн)
Fig. 1 Scheme of a spiking neural network with the extracellular matrix of the brain (color online)



ции внеклеточным матриксом мозга активности нейронов ($\gamma_{ECMR} = 1$); 3) при наличии сильной модуляции активности нейронов ВКМ ($\gamma_{ECMR} = 5$). Статистические характеристики динамики нейронной активности были получены на реализациях длительностью 100 секунд.

Для начала рассмотрим случай импульсной динамики нейронной сети для $\gamma_{ECMR} = 0$. На рис. 2, а показано, что спайки нейронов на растровой диаграмме появляются асинхронно и нерегулярно. Сеть возбуждается некоррелированным шумовым возбуждением I_{ext} , и в этом случае никаких синхронных популяционных событий не происходит. Видно, что сигнал популяционной активности нейронов преимущественно имеет низкую амплитуду (до 10 Гц). Распределение межспайковых интервалов (ISI) при этом случае показано на рис. 2, б. Коэффициент вариации равен 3.77.

При этом параметры нейронной сети были выбраны таким образом, чтобы нивелировать влияние других механизмов (к примеру, рекуррентных связей) на формирование пачечной динамики помимо внеклеточного матрикса мозга.

Учет в модели модуляции внеклеточным матриксом мозга нейронной активности меняет динамику нейронной сети. При слабом влиянии внеклеточного матрикса мозга на нейронную активность, $\gamma_{ECMR} = 1$, начинается синхронизация нейронов с появлением нерегулярных пачек (рис. 3, а).

Синхронизация нейронов привела к увеличению амплитуды популяционной активности, $A(t)$, (рис. 3, а). Судя по динамике концентрации молекул протеаз, можно заметить, что по мере увеличения амплитуды популяционной активности концентрация молекул протеаз также увеличивается и снижается при уменьшении амплитуд популяционной активности или образовании больших межпачечных интервалов (более 400 мс).

Синхронизация нейронов, возникшая в результате влияния внеклеточного матрикса мозга на активность нейронов, естественным образом привела к сдвигу распределения межспайковых интервалов (рис. 4, а) влево, с заметным увеличением числа межспайковых интервалов менее 100 мс. В этом случае коэффициент вариации снижается до 2.72.

Увеличение числа длительных (более 50 мс) межспайковых интервалов было следствием появления пачек и их неравномерной динамики.

При этом распределение амплитуд пачек и межпачечных интервалов (IBI) для этого случая будет таким, как показано на рис. 4, б и рис. 4, в соответственно.

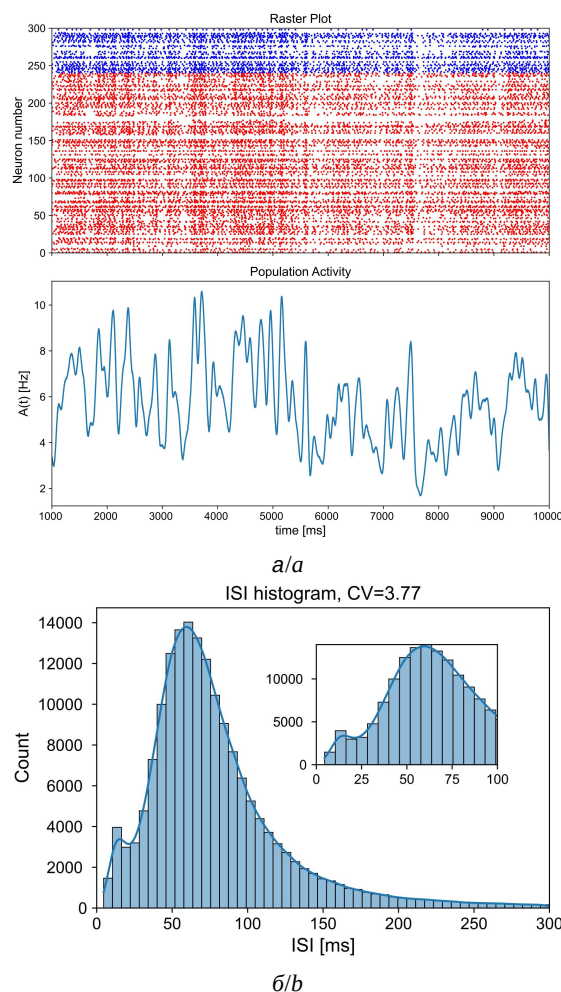


Рис. 2. Растровая диаграмма нейронной активности (верхний рисунок в виде растровой диаграммы) и соответствующая частота популяционной активности $A(t)$ при отсутствии модуляции внеклеточным матриксом мозга активности нейронов ($\gamma_{ECMR} = 0$). Красным цветом отмечены возбуждающие нейроны, синим цветом – тормозные нейроны (а). Распределение межспайковых интервалов (ISI) при отсутствии модуляции внеклеточным матриксом мозга активности нейронов ($\gamma_{ECMR} = 0$). CV – коэффициент вариации (б) (цвет онлайн)

Fig. 2. Raster plot of neural activity (top fragment in the form of a raster diagram) and the corresponding rate of population activity, $A(t)$, in the absence of ECM modulation of neural activity ($\gamma_{ECMR} = 0$). Excitatory neurons are marked in red, inhibitory neurons are marked in blue (a). The distribution of interspike intervals (ISI) in the absence of ECM modulation of activity ($\gamma_{ECMR} = 0$). CV – the coefficient of variation (b) (color online)

В последнем случае при более сильном влиянии внеклеточного матрикса мозга, $\gamma_{ECMR} = 5$, на активность нейронов динамика пачек становится более регулярной (см. рис. 3, б). Можно

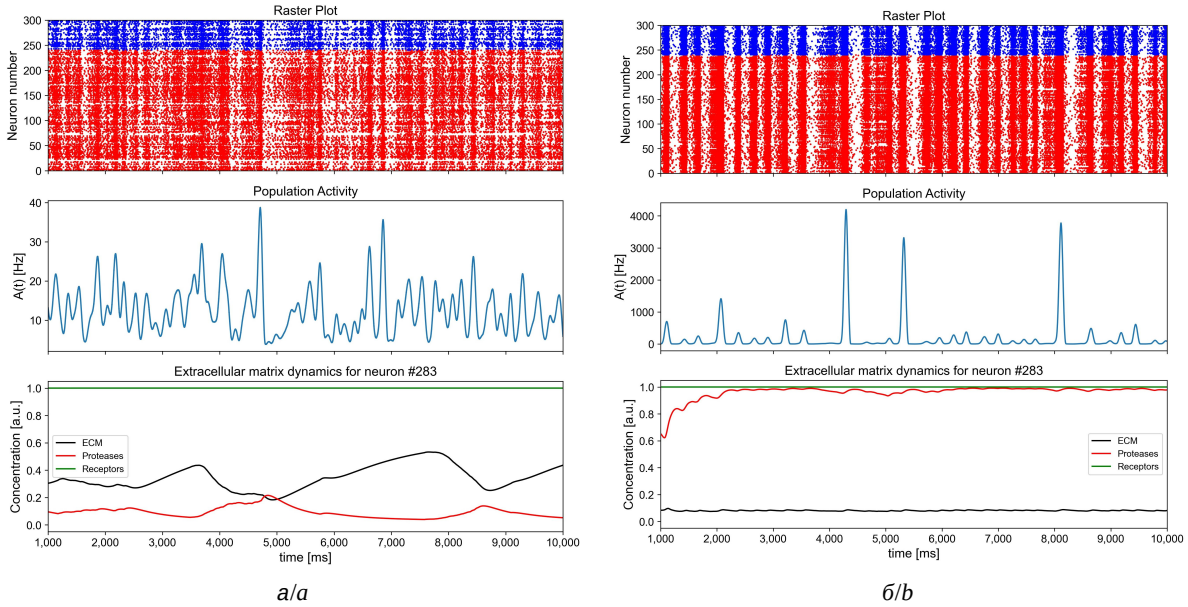


Рис. 3. Растровая диаграмма нейронной активности и соответствующая частота популяционной активности $A(t)$ (средний рисунок) и временной ряд концентраций внеклеточного матрикса мозга, ECM , протеаз, P , и рецепторов, R , для отдельного нейрона (нижний рисунок) при слабой ($\gamma_{ECMR} = 1$) (а) и сильной ($\gamma_{ECMR} = 5$) (б) модуляции активности нейрона внеклеточным матриксом мозга. Красным цветом отмечены возбуждающие нейроны, синим цветом – тормозные нейроны (цвет онлайн)

Fig. 3. Raster plot of neural activity (top row), the corresponding rate of population activity, $A(t)$ (middle row), and time series of concentrations of brain extracellular matrix, ECM , proteases, P , and receptors, R , for an individual neuron (bottom row) with weak ($\gamma_{ECMR} = 1$) (a) and strong ($\gamma_{ECMR} = 5$) (b) modulation of neural activity by the extracellular matrix of the brain. Excitatory neurons are marked in red, inhibitory neurons are marked in blue (color online)

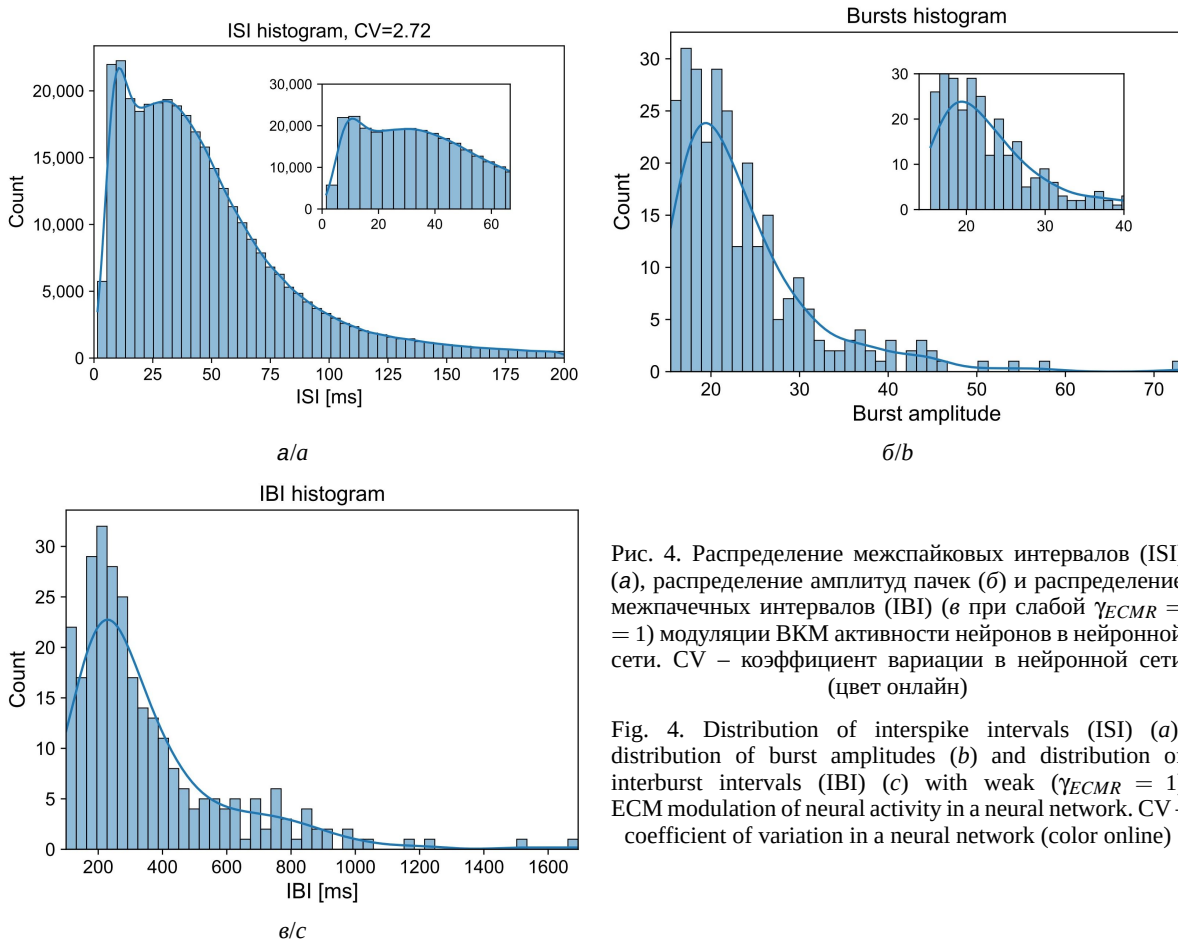


Рис. 4. Распределение межспайковых интервалов (ISI) (а), распределение амплитуд пачек (б) и распределение межпачечных интервалов (IBI) (в) при слабой $\gamma_{ECMR} = 1$ модуляции ВКМ активности нейронов в нейронной сети. CV – коэффициент вариации в нейронной сети (цвет онлайн)

Fig. 4. Distribution of interspike intervals (ISI) (a), distribution of burst amplitudes (b) and distribution of interburst intervals (IBI) (c) with weak ($\gamma_{ECMR} = 1$) ECM modulation of neural activity in a neural network. CV – coefficient of variation in a neural network (color online)



заметить, что амплитуда популяционной активности увеличилась на порядок, что связано с высокой спайковой активностью нейронов. В то же время концентрация протеаз выходит на плато и в дальнейшем не снижается из-за высокой популяционной активности.

Распределение межспайковых интервалов (ISI) в этом случае показано на рис. 5, а. Видно, что распределение межспайковых интервалов сместилось еще дальше влево, при этом увеличилось количество межспайковых интервалов менее 50 мс. Коэффициент вариации также увеличился до 7.93. При этом распределение амплитуд пачек и межпачечных интервалов (IBI) для этого случая будет выглядеть в соответствии с рис. 5, б, в. Видно, что большинство пачек имеют амплитуду до 250 Гц (рис. 5, б). Увеличение количества пачек также отразилось на увеличении количества межпачечных интервалов (IBI) (рис. 5, в). При

этом большинство пачек имеют межпачечный интервал равный 200 мс.

Для исследования зависимости влияния внеклеточного матрикса мозга на активность нейронов были выбраны общие характеристики реализаций: среднее количество спайков (рис. 6, а) и средняя частота пачек (рис. 6, б)). Данные на рис. 6, а и рис. 6, б были получены из 100-секундных реализаций путем усреднения трех экспериментов в каждой точке. Также на рисунках приведены соответствующие уравнения аппроксимирующих кривых.

Можно заметить, что по мере увеличения влияния внеклеточного матрикса мозга на активность нейронов среднее количество спайков растет экспоненциально (см. рис. 6, а), что характерно для высокой нейронной активности в случае синхронизации. При этом средняя частота пачек сначала резко растет при в диапазоне

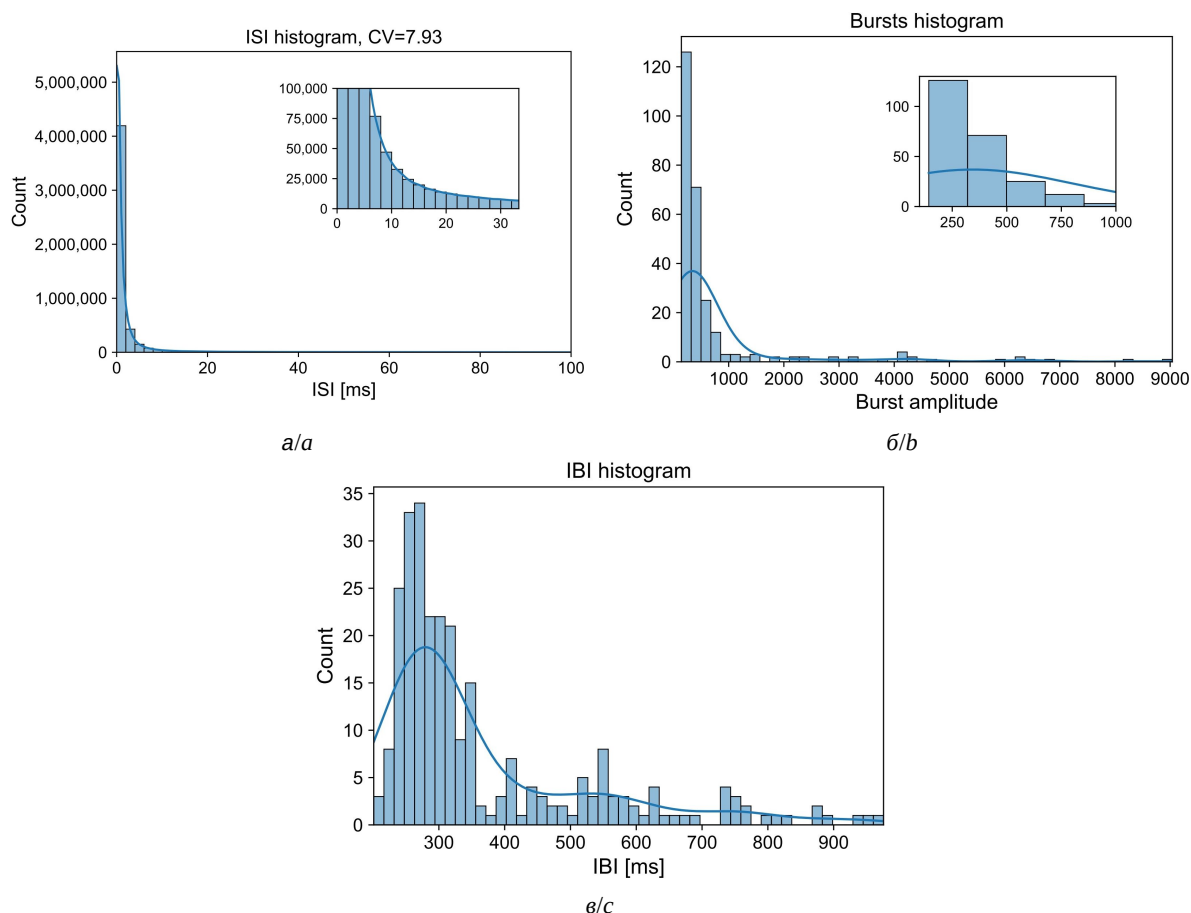


Рис. 5. Распределение межспайковых интервалов (ISI) (а), распределение амплитуд пачек (б) и распределение межпачечных интервалов (IBI) (в) при сильной ($\gamma_{ECMR} = 5$) модуляции ВКМ активности нейронов в нейронной сети. CV – коэффициент вариации в нейронной сети (цвет онлайн)

Fig. 5. Distribution of interspike intervals (ISI) (a), distribution of burst amplitudes (b) and distribution of interburst intervals (IBI) (c) with strong ($\gamma_{ECMR} = 5$) ECM modulation of neural activity in a neural network. CV – coefficient of variation in a neural network (color online)

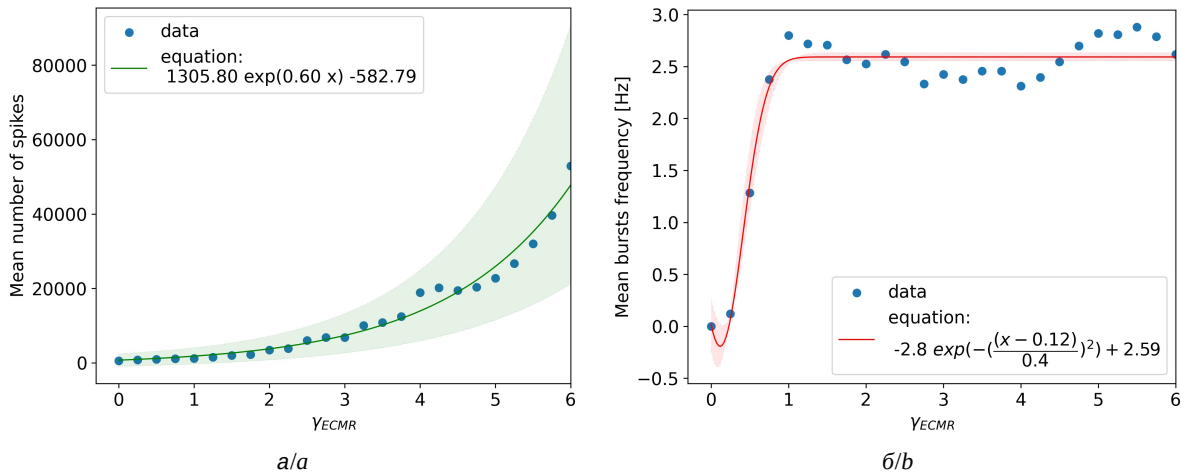


Рис. 6. Зависимость среднего числа спайков от параметра γ_{ECMR} (а). Синие точки представляют данные моделирования, а зеленая кривая представляет собой аппроксимацию этих данных. Зависимость средней частоты пачек от параметра γ_{ECMR} б). Синие точки представляют данные моделирования, а красная кривая представляет собой аппроксимацию этих данных (цвет онлайн)

Fig. 6. Dependence of the mean number of spikes on the parameter γ_{ECMR} (a). The blue dots represent the model simulation data, and the green curve is a fit of this data. Dependence of the mean frequency of bursts on the parameter γ_{ECMR} (b). The blue dots represent the model simulation data, and the red curve is a fit of this data (color online)

значений влияния внеклеточного матрикса от 0 до 1, а потом стабилизируется при значении параметра γ_{ECMR} , равном 1 и выше.

Обсуждение результатов

Было проведено исследование влияния активности внеклеточного матрикса мозга на синхронизацию нейронов в нейронной сети. Полученные результаты подтвердили предположение о том, что синаптическое масштабирование, вызванное внеклеточным матриксом мозга, может формировать различные режимы нейронной активности [38], а также влиять на характеристики пачечной динамики нейронной сети [48].

Предложенная модель является компромиссом между биологоправдоподобностью и вычислительной эффективностью с одной стороны описывая биофизические процессы регуляции нейронной активности внеклеточным матриксом мозга, исследованные в экспериментальных работах [20, 40], а с другой стороны рассматривая наблюдаемые сетевые эффекты на малой размерности нейронного ансамбля В предлагаемой модели рассматривается гипотетически предполагаемый механизм формирования пачечной динамики, связанный с усилением синаптической передачи за счет синаптического масштабирования, опосредованного AMPA рецепторами и β_3 интегринными [28]. Считается, что блокирование β_3 интегринов может быть полезным для подав-

ления ошибочной пластичности во время эпилептогенеза [28].

Из экспериментальных работ известно, что нарушение функций внеклеточного матрикса мозга приводит к патологическим процессам в глутаматергических и ГАМКергических сигнальных путях и появлению патологической синхронизации нейронов, лежащей в основе эпилептогенеза, а также могут способствовать нарушению памяти [49–54]. Точные механизмы неизвестны в связи со сложностью исследования роли внеклеточного матрикса в физиологических и патофизиологических процессах, требующих длительных хронических экспериментов (порядка часов, дней и т. д.).

Ограничениями модели являются получаемая большая размерность системы и длительность вычислений, требующих больших вычислительных мощностей, что затрудняет проведение крупномасштабных симуляций без предварительной серьезной редукции системы с сохранением функциональных модуляций, наблюдаемых в эксперименте, что может являться предметом дальнейших исследований.

Заключение

В данной работе было исследовано влияние активности внеклеточного матрикса мозга на синхронизацию нейронов в нейронной сети с использованием механизма синаптического масштабирования, потенциально ответственного за различные динамические режимы [38].



С использованием модели была показана способность внеклеточного матрикса мозга изменять частоту и продолжительность пачек на сетевом уровне [48].

Список литературы / References

- Fell J., Axmacher N. The role of phase synchronization in memory processes. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, vol. 12, iss. 2, pp. 105–118. <https://doi.org/10.1038/nrn2979>
- Baldauf D., Desimone R. Neural mechanisms of object-based attention. *Science*, 2014, vol. 344, iss. 6182, pp. 424–427. <https://doi.org/10.1126/science.1247003>
- Timofeev I., Bazhenov M., Seigneur J., Sejnowski T. Neuronal synchronization and thalamocortical rhythms in sleep, wake and epilepsy. In: *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD), National Center for Biotechnology Information (US), 2012. <https://doi.org/10.1093/med/9780199746545.001.0001>
- Fries P., Reynolds J., Rorie A., Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, 2001, vol. 291, iss. 5508, pp. 1560–1563. <https://doi.org/10.1126/science.1055465>
- Wagenaar D., Pine J., Potter S. An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures. *BMC Neuroscience*, 2006, vol. 7, article no. 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-11>
- Wagenaar D., Nadasdy Z., Potter S. Persistent dynamic attractors in activity patterns of cultured neuronal networks. *Physical Review E*, 2006, vol. 73, iss. 5, pt. 1, article no. 051907. <https://doi.org/10.1103/physreve.73.051907>
- Zeldenrust F., Wadman W., Englitz B. Neural coding with bursts—current state and future perspectives. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2018, vol. 12, article no. 48. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00048>
- Pimashkin A., Kastalskiy I., Simonov A., Koryagina E., Mukhina I., Kazantsev V. Spiking signatures of spontaneous activity bursts in hippocampal cultures. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2011, vol. 5, article no. 46. <https://doi.org/10.3389/fncom.2011.00046>
- Wang X. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological Reviews*, 2010, vol. 90, iss. 3, pp. 1195–1268. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2008>
- Zeitler M., Daffertshofer A., Gielen C. Asymmetry in pulse-coupled oscillators with delay. *Physical Review E*, 2009, vol. 79, article no. 065203. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.79.065203>
- Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. *Synchronization: A universal concept in nonlinear science*. Cambridge University Press, 2001. 432 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511755743>
- Tsybina Y., Kastalskiy I., Kazantsev V., Gordleeva S. Synchronization events in a spiking neural network. *2022 Fourth International Conference Neurotechnologies And Neurointerfaces (CNN)*, 2022, pp. 206–208. <https://doi.org/10.1109/CNN56452.2022.9912521>
- Simonov A., Gordleeva S. Synchronization with an arbitrary phase shift in a pair of synaptically coupled neural oscillators. *JETP Letters*, 2014, vol. 98, iss. 10, pp. 632–637. <https://doi.org/10.1134/S0021364013230136>
- Barabash N., Levanova T., Stasenko S. Rhythmogenesis in the mean field model of the neuron-glia network. *The European Physical Journal Special Topics*, 2023, pp. 1–6. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-00778-9>
- Stasenko S., Kazantsev V. 3D model of bursting activity generation. *2022 Fourth International Conference Neurotechnologies And Neurointerfaces (CNN)*, 2022, pp. 176–179. <https://doi.org/10.1109/CNN56452.2022.9912507>
- Olenin S., Levanova T., Stasenko S. Dynamics in the Reduced Mean-Field Model of Neuron-Glia Interaction. *Mathematics*, 2023, vol. 11, iss. 9, pp. 2143. <https://doi.org/10.3390/math11092143>
- Makovkin S., Kozinov E., Ivanchenko M., Gordleeva S. Controlling synchronization of gamma oscillations by astrocytic modulation in a model hippocampal neural network. *Scientific Reports*, 2022, vol. 12, article no. 6970. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10649-3>
- Stasenko S., Hramov A., Kazantsev V. Loss of neuron network coherence induced by virus-infected astrocytes: A model study. *Scientific Reports*, 2023, vol. 13, article no. 6401. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33622-0>
- Stasenko S., Kazantsev V. Dynamic Image Representation in a Spiking Neural Network Supplied by Astrocytes. *Mathematics*, 2023, vol. 11, iss. 3, article no. 561. <https://doi.org/10.3390/math11030561>
- Dityatev A., Rusakov D. Molecular signals of plasticity at the tetrapartite synapse. *Current Opinion in Neurobiology*, 2011, vol. 21, iss. 2, pp. 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.12.006>
- Kazantsev V., Gordleeva S., Stasenko S., Dityatev A. A homeostatic model of neuronal firing governed by feedback signals from the extracellular matrix. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, iss. 7, article no. e41646.
- Rich M., Wenner P. Sensing and expressing homeostatic synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 2007, vol. 30, iss. 3, pp. 119–125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041646>
- Turrigiano G. Homeostatic signaling: The positive side of negative feedback. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, vol. 17, iss. 3, pp. 318–324. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.04.004>
- Kochlamazashvili G., Henneberger C., Bukalo O., Dvoretzkova E., Senkov O., Lievens P., Westebroek R., Engel A., Catterall W., Rusakov D., Schachner M., Dityatev A. The extracellular matrix molecule hyaluronic acid regulates hippocampal synaptic plasticity by modulating postsynaptic L-type Ca^{2+} channels. *Neuron*, 2010, vol. 67, iss. 1, pp. 116–128. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.030>
- Hodgkin A., Huxley A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 1952, vol. 117, iss. 4, pp. 500–544. <https://doi.org/10.1113%2Fjphysiol.1952.sp004764>



26. Fawcett J., Fyhn M., Jendelova P., Kwok J., Ruzicka J., Sorg B. The extracellular matrix and perineuronal nets in memory. *Molecular Psychiatry*, 2022, vol. 27, pp. 3192–3203. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01634-3>
27. Dityatev A. Remodeling of extracellular matrix and epileptogenesis. *Epilepsia*, 2010, vol. 51, iss. 3, pp. 61–65. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02612.x>
28. Dityatev A., Fellin T. Extracellular matrix in plasticity and epileptogenesis. *Neuron Glia Biology*, 2008, vol. 4, iss. 3, pp. 235–247. <https://doi.org/10.1017/s1740925x09000118>
29. Jong J., Broekaart D., Bongaarts A., Mühlebner A., Mills J., Vliet E., Aronica E. Altered Extracellular Matrix as an Alternative Risk Factor for Epileptogenicity in Brain Tumors. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, iss. 10, article no. 2475. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102475>
30. Lobov S., Zharinov A., Makarov V., Kazantsev V. Spatial memory in a spiking neural network with robot embodiment. *Sensors*, 2021, vol. 21, iss. 8, article no. 2678. <https://doi.org/10.3390/s21082678>
31. Kim J., Lee H., Cho W., Lee K. Encoding information into autonomously bursting neural network with pairs of time-delayed pulses. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, article no. 1394. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37915-7>
32. Lundqvist M., Rose J., Herman P., Brincat S., Buschman T. Miller E. Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron*, 2016, vol. 90, iss. 1, pp. 152–164. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.028>
33. Sokolov I., Azieva A., Burtsev M. Patterns of spiking activity of neuronal networks in vitro as memory traces. *Biologically Inspired Cognitive Architectures (BICA) for Young Scientists: Proceedings of The First International Early Research Career Enhancement School (FIERCES 2016)*, 2016, pp. 241–247. https://doi.org/10.1007/978-3-319-32554-5_31
34. Lam D., Enright H., Cadena J., Peters S., Sales A., Osburn J., Soscia D., Kulp K., Wheeler E., Fischer N. Tissue-specific extracellular matrix accelerates the formation of neural networks and communities in a neuron-glia co-culture on a multi-electrode array. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, article no. 4159. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40128-1>
35. Bikbaev A., Frischknecht R., Heine M. Brain extracellular matrix retains connectivity in neuronal networks. *Scientific Reports*, 2015, vol. 5, article no. 14527. <https://doi.org/10.1038/srep14527>
36. Izhikevich E. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. Dynamical Systems. The MIT Press, 2007, First. 458 p. <https://doi.org/10.7551/mitpress/2526.001.0001>
37. Lazarevich I., Stasenko S., Rozhnova M., Pankratova E., Dityatev A., Kazantsev V. Activity-dependent switches between dynamic regimes of extracellular matrix expression. *PLoS ONE*, 2020, vol. 15, iss. 1, article no. e0227917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227917>
38. Rozhnova M., Pankratova E., Stasenko S., Kazantsev V. Bifurcation analysis of multistability and oscillation emergence in a model of brain extracellular matrix. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2021, vol. 151, article no. 111253. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2021.111253>
39. Sterrat D., Graham B., Gillies A., Willshaw D. *Principles of computational modelling in neuroscience*. Cambridge University Press, 2011. 404 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511975899>
40. Frischknecht R., Gundelfinger E. The brain's extracellular matrix and its role in synaptic plasticity. *Synaptic Plasticity*, 2012, vol. 970, pp. 153–171. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0932-8_7
41. Van Rossum Guido, Drake Fred L. *Python 3 Reference Manual*. CreateSpace Independent Publishing Platform, 2015. 364 p.
42. Nelli F. *Python data analytics: Data analysis and science using pandas, matplotlib, and the python programming language*. Apress, 2015. 364 pp.
43. Stimberg M., Brette R., Goodman D. Brian 2, an intuitive and efficient neural simulator. *Elife*, 2019, vol. 8, article no. e47314. <https://doi.org/10.7554/eLife.47314>
44. Bisong E. *Building machine learning and deep learning models on google cloud platform*. Apress Berkeley, CA, 2019. 740 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4842-4470-8>
45. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T., Haberland M., Reddy T., Cournapeau D., Burovski E., Peterson P., Weckesser W., Bright J. SciPy 1.0: Fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nature Methods*, 2020, vol. 17, pp. 261–272. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
46. Duarte M. detecta: A Python module to detect events in data. *GitHub Repository*, 2020. Available at: <https://github.com/demotu/detecta> (accessed March 10, 2024).
47. Gerstner W., Kistler W., Naud R., Paninski L. *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition* [Internet]. Cambridge University Press, 2014. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107447615>
48. Stasenko S., Kazantsev V. Mean-field model of tetrapartite synapse. *2022 Fourth International Conference Neurotechnologies And Neurointerfaces (CNN)*, 2022, pp. 180–184. <https://doi.org/10.1109/CNN56452.2022.9912561>
49. Dityatev A. Remodeling of extracellular matrix and epileptogenesis. *Epilepsia*, 2010, vol. 51, iss. 3, pp. 61–65. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02612.x>
50. Dityatev A., Fellin T. Extracellular matrix in plasticity and epileptogenesis. *Neuron Glia Biology*, 2008, vol. 4, iss. 3, pp. 235–247. <https://doi.org/10.1017/s1740925x09000118>
51. Bonnef-Barkay D., Wiley C. Brain extracellular matrix in neurodegeneration. *Brain Pathology*, 2009, vol. 19, iss. 4, pp. 573–585. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00195.x>
52. Khoshneviszadeh M., Jandke S., Kaushik R., Ulbrich P., Norman O., Jukkola J., Heikkinen A., Schreiber S., Dityatev A. Microvascular damage, neuroinflammation and extracellular matrix remodeling in Col18a1 knockout



- mice as a model for early cerebral small vessel disease. *Matrix Biol.*, 2024, vol. 128, pp. 39–64. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2024.02.007>
53. Ulbrich P., Khoshneviszadeh M., Jandke S., Schreiber S., Dityatev A. Interplay between perivascular and perineuronal extracellular matrix remodelling in neurological and psychiatric diseases. *European Journal of Neuroscience*, 2021, vol. 53, iss. 12, pp. 3811–3830. <https://doi.org/10.1111/ejn.14887>
54. Broekaart D. W., Bertran A., Jia S., Korotkov A., Senkov O., Bongaarts A., Mills J. D., Anink J. J., Seco J., Baayen J. C., Idema S., Chabrol E., Becker A. J., Wadman W. J., Tarragó T., Gorter J. A., Aronica E., Prades R., Dityatev A., Vliet E. A. van The matrix metalloproteinase inhibitor IPR-179 has antiseizure and antiepileptogenic effects. *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, vol. 131, iss. 1, article no. e138332. <https://doi.org/10.1172/jci138332>

Поступила в редакцию 15.03.2024; одобрена после рецензирования 26.03.2024; принята к публикации 02.04.2024
The article was submitted 15.03.2024; approved after reviewing 26.03.2024; accepted for publication 02.04.2024