

УДК 004.942

СИНХРОНИЗАЦИЯ В СЕТИ ИМПУЛЬСНЫХ НЕЙРОННЫХ ГЕНЕРАТОРОВ С ПЛАСТИЧНЫМИ СВЯЗЯМИ

М. В. Бажанова¹, Н. П. Крылова¹, В. Б. Казанцев^{1,2,3}, А. Е. Храмов^{1,2}, С. А. Лобов^{1,2 *}

¹ Институт биологии и биомедицины, Нижегородский госуниверситет им. Н. И. Лобачевского,
г. Нижний Новгород;

² Центр технологий компонентов робототехники и мехатроники, Университет Иннополиса,
г. Иннополис, Республика Татарстан;

³ Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Синхронизация нейронной активности играет важную роль в процессах обработки информации в мозге. В данной работе исследуется динамика нейронной сети с пластичными синаптическими связями под воздействием локализованного в пространстве стимула. Установлено, что в определённом диапазоне периодической стимуляции возможна синхронизация всех нейронов сети локальным воздействием. Сеть формирует сигналы в виде квазисинхронных пачек импульсов, и при внешнем периодическом воздействии происходит синхронизация пачек импульсов с наносимыми стимулами. Показано, что сетевая синхронизация имеет место в определённом частотном диапазоне внешнего воздействия. При увеличении геометрического размера стимулируемой области наблюдается расширение данного диапазона. С увеличением количества нейронных связей в сети диапазон синхронизации снижается. Установлено также, что пластичные (адаптивные) связи между элементами сети способны увеличивать её чувствительность к внешнему воздействию: расширять частотный диапазон стимуляции, вызывающий сетевую синхронизацию, и уменьшать минимальный размер участка сети, на который оказывается внешнее воздействие.

ВВЕДЕНИЕ

Синхронизация нейронной активности играет важную роль в процессах обработки информации в мозге. Считается, что она лежит в основе процессов обработки сенсорной информации, моторного контроля, принятия решений, формирования высших когнитивных функций (обучения, памяти) [1–10]. С другой стороны, аномальная синхронная активность может свидетельствовать о возникновении многих неврологических и психических заболеваний, таких как шизофрения [11, 12], паркинсонизм [13–15] и эпилепсия [16–18].

Нейронные сети мозга представляют собой сложные динамические системы с адаптивно изменяющимися (пластичными) параметрами, экспериментальное исследование которых в естественных условиях (*in vivo*) существенно ограничено в силу сложности доступа к каждой клетке и синапсу в режиме реального времени. Одной из современных биологических моделей нейронных сетей мозга являются диссоциированные культуры нейронов *in vitro* [19–22]. Они представляют собой плоский слой живых нейронов, растущих на специальной подложке и формирующих сетевую структуру через синаптические связи, функционирование которых полностью идентично сетям целого мозга. В условиях автономной динамики такие живые нейронные сети демонстрируют генерацию спонтанных пачек импульсов — квазисинхронных возбуждений практически всех нейронов культуры. Такие пачки получили название популяционных или сетевых (*population burst*) [23, 24] и подчиняются статистике самоорганизованной критичности [25]. Синаптическая архитектура, сформированная при развитии такой сети, определяет пространственно-временные

* lobov@neuro.nnov.ru

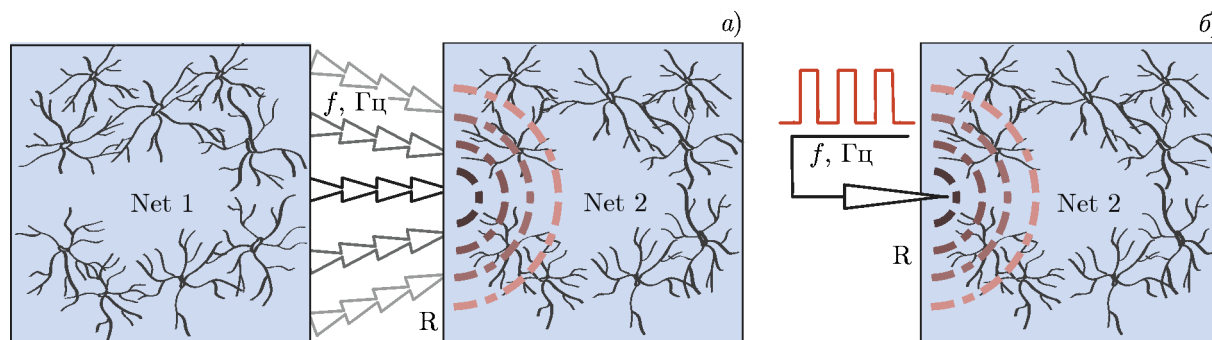


Рис. 1. Панель *a*: схематическое изображение структурированной нейронной сети *in vitro*. Сеть состоит из двух камер с различными нейронными культурами, связанных между собой микрофлюидными каналами, которые обеспечивают направленное взаимодействие между камерами. Панель *б*: модельное представление направленного локального взаимодействия заменой микрофлюидного канала на локальный электрический стимулятор

свойства таких разрядов (длительность, интенсивность, период следования) [23, 24, 26]. Сохраняя все особенности динамики нейронов и синапсов, культура как модельный объект мозга теряет естественную структурную организацию и афферентацию входных стимулирующих воздействий. Ожидается, тем не менее, что развитие современных технологий микрофлюидных систем и каркасов (скаффолдов) позволит преодолеть эти недостатки и формировать структурированные функциональные нейронные сети *in vitro*, способные имитировать не только структуру, но и функции мозга [27–31]. Построение таких сетей требует формирования различных структур (подсетей), объединённых между собой направленными локализованными связями. С точки зрения динамики таких структур на первый план выходит задача о локализованном воздействии на подсеть с возможностью формирования заданных синхронных ответов (см. рис. 1). Исследованию возможности такой синхронизации и её характеристик в рамках сетевой математической модели культуральной сети и посвящено данное исследование.

Технологии построения мультисетевых систем, состоящих из нескольких подсетей, активно развиваются в последние годы [27, 29, 31]. Разработана технология микрофлюидных каналов, позволяющая осуществлять как двухстороннюю, так и преимущественно одностороннюю связь между двумя подсетями. Простейшая мультисетевая система схематически представлена на рис. 1*a*. На сегодняшний день реализованы системы, состоящие из двух подсетей и позволяющие исследовать возможность прохождения возбуждения из одной подсети в другую [28, 32] и синхронизации популяционных пачек в обеих подсетях (рис. 1*a*). Показано, что при формировании достаточно большого количества связей происходит передача возбуждения в заданном направлении [28, 30, 33]. Популяционные пачки импульсов в сети-источнике в этом случае приводят к генерации пачек в целевой культуре со значительными задержками в случае как с однонаправленными, так и с двунаправленными связями [30, 32, 34]. В недавней работе [29] показано, что синхронизация пачечной активности в подсетях определяется количеством каналов, соединяющих их. С другой стороны, при исследовании циклического возбуждения в неструктурированных (т. е., не разбитых на подсети) сетях различной топографической конфигурации показано, что важным фактором, определяющим возможность передачи пачечной активности, является частота генерации пачек [35]. Спонтанная активность характеризуется крайне низкой частотой генерации пачек — около 0,1 Гц — что в конечном итоге может лимитировать передачу активности из одной подсети в другую.

Математические модели, описывающие динамику культуральных нейронных сетей, широко используются для изучения механизмов формирования сетевой активности [36–38]. Для этих

целей, как правило, применяются импульсные, или спайковые, нейронные сети (spiking neuron networks, SNN), в основе которых лежат биологически релевантные модели нейронов, способные генерировать потенциал действия (нервный импульс) при возбуждении. Применяемые комплексные модели SNN включают синаптическую пластичность и могут формировать различные схемы связывания, имитирующие разные стадии развития нервной системы (см., например, [36, 39, 40]).

Считается, что синаптическая пластичность лежит в основе обучения и памяти. Изменяя структуру связей, пластичность определяет функциональные свойства сети, например способность генерировать устойчивые паттерны или возможность синхронизировать сетевые ответы с внешним воздействием [41, 42]. Показано, что нейронные сети с пластичностью STDP (spike timing dependent plasticity — пластичность, зависящая от соотношения времён импульсов) могут генерировать сетевые пачки, очень похожие на наблюдаемые экспериментально [39]. Согласно STDP-правилу, изменения в эффективности связи происходят при близкой во времени генерации импульсов на пресинаптическом («нейроне-передатчике») и постсинаптическом («нейроне-приёмнике») нейроне: связь усиливается, если импульс на пресинапсе опережает импульс на постсинапсе, и ослабляется в обратном случае. Пластичность STDP обнаружена экспериментально и представляет собой разновидность правил пластичности нейронных синапсов, предложенных Дональдсом Хэббом в 1949 году [43].

Показано, что пластичность STDP способна усиливать синхронизацию между отдельными нейронами [44–46]. Этот эффект продемонстрирован не только в модельных исследованиях, но и в гибридных нейронных цепях, состоящих из искусственных и живых нейронов [47]. В сетевых масштабах наличие пластичности STDP ведёт к формированию новых путей проведения возбуждения в ответ на внешнюю стимуляцию [48–50]. Это, в свою очередь, может как способствовать синхронизации сетевых ответов наносимому стимулу [41, 42, 50], так и препятствовать возникновению синхронных режимов [50]. При определённых параметрах сети наблюдается STDP-опосредованная перемежаемость, т. е. чередование синхронных и турбулентных режимов сетевой динамики [42]. В недавних исследованиях показано, что STDP влияет на сетевую синхронизацию несколькими способами, в зависимости от масштаба времени, в котором имеется пластичность, и, в частности, может увеличивать количество кратковременных интервалов турбулентного режима [51].

Отметим, что в условиях численного эксперимента межсетевая передача активности моделируется разными способами. Несфокусированное, т. е. распределённое, воздействие внешней сети, можно имитировать с помощью шумового тока, прикладываемого ко всем нейронам сети. Показано, что сетевая синхронизация при этом демонстрирует эффект стохастического резонанса, возникая только в определённом диапазоне нейронного шума [42, 52]. Сфокусированное действие внешней сети (рис. 1а) может моделироваться с помощью локальной стимуляции участка сети (рис. 1б). При таком подходе вопрос о синхронизации двух подсетей сводится к вопросу о синхронизации одной сети локализованным в пространстве внешним воздействием, в простейшем приближении периодическим. При этом варьирование количества коммуникационных микрофлюидных каналов будет соответствовать изменению геометрических размеров зоны внешнего воздействия. Ранее мы показали, что синхронизация популяционных пачек в такой системе возникает в определённом диапазоне частот стимуляции и что пластичность STDP способна расширить данный диапазон [41].

В данной работе исследуется вопрос о значении геометрических размеров зоны стимуляции по отношению к эффекту синхронизации SNN, о взаимосвязи частотных и геометрических параметров стимуляции, а также о функциональной роли долговременной и кратковременной пластичности динамических синапсов.

1. МОДЕЛЬ НЕЙРОННОЙ СЕТИ С ПЛАСТИЧНОСТЬЮ

Модель нейронной сети с пластичными синаптическими связями, используемая в работе, строится следующим образом. Для описания динамики трансмембранного потенциала единичного нейрона была выбрана модель Ижикевича [53]:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= 0,04V^2 + 5V + 140 - U + I(t), \\ \frac{dU}{dt} &= a(bV - U).\end{aligned}\quad (1)$$

Здесь V описывает мембранный потенциал, U является переменной восстановления, I представляет собой ток, поступающий на нейрон, a , b , c и d — параметры. При достижении потенциалом значения 30 мВ регистрируется генерация нервного импульса (спайка) и происходит сброс значений переменных:

$$V \geq 30 \text{ мВ} \rightarrow \begin{cases} V \leftarrow c; \\ U \leftarrow U + d. \end{cases}$$

Параметр a описывает временную шкалу спада переменной восстановления U . Меньшие его значения приводят к более медленному восстановлению. Параметр b отвечает за чувствительность переменной восстановления U к подпороговым колебаниям мембранного потенциала V . Величина c соответствует значению, к которому сбрасывается значение мембранного потенциала V после спайка нейрона. Параметр d описывает величину послеспайкового сброса переменной восстановления U [53].

При моделировании использовались следующие значения: $a = 0,02$; $b = 0,2$; $c = -65$; $d = 8$. При данных значениях параметров нейрон находится в состоянии покоя, когда на него не действует внешний ток. В случае приложения стимуляции в виде постоянного тока нейрон генерирует регулярные импульсы, что характерно, например, для кортикальных нейронов [53, 54].

Внешний ток вычислялся следующим образом:

$$I(t) = \sum w_{ij} g_j y_{ij}(t) + I_{\text{ex}}. \quad (2)$$

Здесь I_{ex} — ток, являющийся суммой шумового тока и тока, поступающего от стимулирующего электрода, w_{ij} — вес синапса, g_j — коэффициент, принимающий положительное значение для возбуждающих нейронов и отрицательное, если нейрон тормозной, y_{ij} — выходной сигнал с j -го нейрона, рассчитанный в соответствии с моделью динамического синапса Цодыкса—Марккрама [55], учитывающей эффекты кратковременной синаптической пластичности:

$$\begin{aligned}\frac{dx_{ij}}{dt} &= \frac{z_{ij}}{\tau_{\text{rec}}} - f_{ij} x_{ij} \delta[t - (t_{\text{sp}} + \tau_{ij})]; & \frac{dy_{ij}}{dt} &= -\frac{y_{ij}}{\tau_I} + f_{ij} x_{ij} \delta[t - (t_{\text{sp}} + \tau_{ij})]; \\ \frac{dz_{ij}}{dt} &= \frac{y_{ij}}{\tau_I} - \frac{z_{ij}}{\tau_{\text{rec}}}; & \frac{df_{ij}}{dt} &= -\frac{f_{ij}}{\tau_{\text{facil}}} + 0,5(1 - f_{ij}) \delta[t - (t_{\text{sp}} + \tau_{ij})].\end{aligned}\quad (3)$$

Здесь x_{ij} , y_{ij} , z_{ij} — доли медиатора синапса, соединяющего нейрон j с нейроном i в восстановленном, активном и инактивированном состояниях соответственно, t_{sp} — время генерации импульса пресинаптическим нейроном j , τ_{ij} — задержка, определяемая скоростью распространения спайка по аксону и пропорциональная расстоянию между нейронами j и i , τ_I — характерное время процесса инактивации медиатора, τ_{rec} — характерное время процесса перехода медиатора из инактивированного состояния в восстановленное, τ_{facil} — характерное время фасилитации, $\delta(t)$ —

дельта-функция. Переменная f_{ij} определяет долю медиатора, выбрасываемого при поступлении пресинаптического импульса.

Изменение весов связей, т. е. долговременная пластичность, подчинялось парному правилу STDP [43, 56]. Для моделирования STDP в работе использовался следующий алгоритм с локальными переменными:

$$\begin{aligned}\frac{ds_i}{dt} &= -\frac{s_i}{\tau_i} + \sum_{t_{sp}^i} \delta(t - t_{sp}^i), & \frac{ds_j}{dt} &= -\frac{s_j}{\tau_j} + \sum_{t_{sp}^j} \delta[t - (t_{sp}^j + \tau_{ij})], \\ \frac{dw_{ij}}{dt} &= -F_-(w_{ij})s_i\delta[t - (t_{sp}^j + \tau_{ij})] + F_+(w_{ij})s_j\delta(t - t_{sp}^i).\end{aligned}\quad (4)$$

Здесь s_i и s_j — переменные, отслеживающие импульсы на постсинаптическом и пресинаптическом нейроне соответственно, w_{ij} — вес связи между двумя нейронами, где j — пресинаптический нейрон, i — постсинаптический, $\tau_i = \tau_j = 10$ мс — характерное время спада локальных переменных, τ_{ij} — аксональная задержка, t_{sp}^j и t_{sp}^i — времена спайков на пресинапсе и постсинапсе соответственно. Функции увеличения и уменьшения веса $F(w_{ij})$ подчиняются мультипликативному правилу [43, 56]:

$$F_+(w_{ij}) = \lambda(1 - w_{ij}), \quad F_-(w_{ij}) = \lambda\alpha w_{ij},$$

где $\lambda = 0,01$ — скорость обучения, $\alpha = 5$ — параметр масштабирования, определяющий соотношение процессов ослабления и усиления синапса.

Каждая нейронная сеть состояла из 500 нейронов (400 возбуждающих и 100 тормозных). Вероятность соединения между нейронами зависела (подчиняясь нормальному распределению) от расстояния между ними — чем ближе нейроны находились друг от друга, тем с большей вероятностью они соединялись. Таким образом, в сети преобладали локальные связи.

Численные эксперименты проводились для сетей с разным средним количеством связей на нейрон: $N = 15, 20, 30, 80$. Для усреднения результатов было использовано по три сети с одинаковыми топологическими параметрами. Размеры моделируемых сетей соответствовали области $1\,200 \times 1\,200$ мкм². Скорость распространения импульсов была задана равной 0,05 м/с.

Для анализа активности нейронной сети использовались частота сети и частота популяционных пачек. Для нахождения средней частоты сети вначале вычислялась средняя частота каждого нейрона:

$$f_i[\Gamma\text{ц}] = \frac{1\,000N_{sp}}{t[\text{мс}]}, \quad (5)$$

где N_{sp} — число спайков i -го нейрона во временном окне t , ширина которого равна 50 мс. Далее средняя частота сети рассчитывалась как среднее арифметическое частот всех N_n нейронов:

$$\bar{f} = \frac{\sum_{i=1}^{N_n} f_i}{N_n}. \quad (6)$$

Популяционные пачки определялись по пикам кривой средней частоты сети с пороговым значением, величина которого составляла 5 Гц. Иными словами, в случае наличия на графике средней частоты сети пика, амплитуда которого составляла более 5 Гц, совокупность спайков, вызвавших пик, классифицировалась как пачка. Соответственно частота пачек представляла собой частоту следования популяционных пачек:

$$f_b[\Gamma\text{ц}] = \frac{1\,000N_b}{t_b[\text{мс}]}, \quad (7)$$

где N_b — число популяционных пачек во временном окне t_b , ширина которого равнялась 5 000 мс.

При воздействии на сеть внешним периодическим сигналом может наблюдаться явление синхронизации популяционных пачек импульсов, генерируемых сетью, с наносимыми стимулами.

В качестве внешнего сигнала использовался виртуальный стимулятор, воздействующий на нейроны области с варьируемым радиусом от $r = 20$ до 1 200 мкм. Стимуляция заключалась в кратковременной подаче внешнего тока I_{ex} в уравнении (8), достаточного для генерации одного импульса, и повторялась периодически с частотой от 1 до 27 Гц.

Для каждой пары значений радиуса и частоты стимуляции рассчитывалось время установления синхронизации t_j^{synchr} (при включённой пластичности STDP), либо вероятность синхронизации (при выключенной пластичности STDP). При этом о наличии синхронизации судили по эффекту захвата частоты, когда частота популяционных пачек f_b (см. (7)) становилась равной частоте наносимой стимуляции с точностью до 0,5 Гц. Максимальное время ожидания установления синхронизации принималось за 1 000 с (с STDP) или 30 с (без STDP). Отметим, что эти значения выбирались в определённом смысле произвольно из условия, что они должны быть существенно больше собственных временных масштабов автономной динамики сетей.

В случае моделирования работы сети с долговременной пластичностью рассчитывалось среднее время установления синхронизации

$$t_{synchr}(r, f) = \frac{1}{N} \sum_j t_j^{synchr}(r, f), \quad (8)$$

где r — радиус стимуляции, f — частота стимуляции, t_j^{synchr} — время наступления синхронного режима в j -м численном эксперименте, N — количество экспериментов для сетей с одинаковыми топологическими параметрами.

Поскольку при отсутствии долговременной пластичности веса связей остаются постоянными во времени, синхронизация при включении внешнего сигнала наступает либо сразу, либо не возникает совсем. В этом случае рассчитывалась не скорость, а вероятность установления синхронизации P_{synchr} при данном радиусе стимуляции r и заданной частоте входных импульсов f она даётся формулой

$$P_{synchr}(r, f) = \frac{1}{N} \sum_j k_j^{synchr}(r, f), \quad (9)$$

где j — номер численного эксперимента, $N = 3$ — количество экспериментов, k представляет собой коэффициент-индикатор, равный 1 при наличии синхронизации и 0 при её отсутствии:

$$k_j^{synchr}(r, f) = \begin{cases} 1, & \text{если есть синхронный режим;} \\ 0, & \text{если нет синхронного режима.} \end{cases}$$

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характерной особенностью модельной сети, как и живых культур нейронов, выращенных *in vitro*, является пачечный характер активности. На растровых диаграммах (рис. 2а, б, средние панели) сетевым, или популяционным, пачкам соответствуют группировки импульсов разных нейронов во времени. Точками на растровой диаграмме обозначаются импульсы, при этом на оси абсцисс откладывается время импульса, по оси ординат — порядковый номер нейрона, генерирующего импульс. Каждой популяционной пачке импульсов топографически соответствует бегущая волна или область активности, перемещающаяся вдоль плоскости сети.

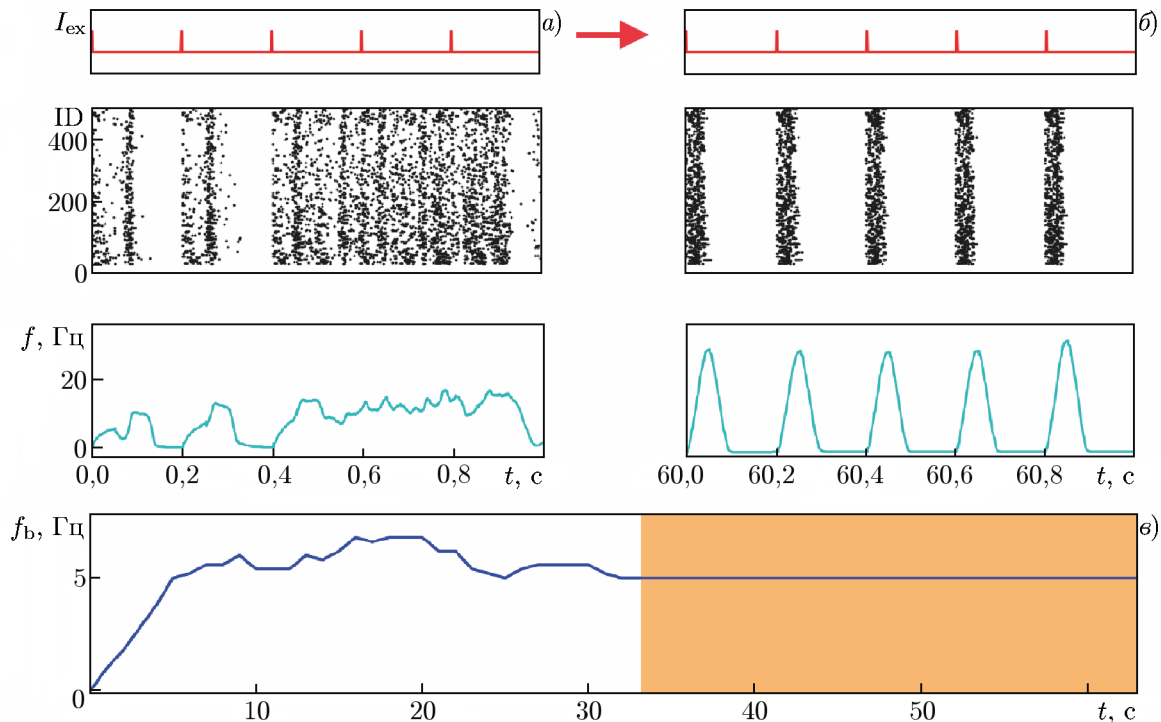


Рис. 2. Сетевая синхронизация при локальном внешнем воздействии, наносимом с частотой 5 Гц. Панель *a*: наносимые стимулы (верхняя панель), растровая диаграмма (средняя панель) и средняя частота сети (нижняя панель) при включении стимуляции. Панель *б*: то же при установлении синхронизации сетевых пачек с наносимой стимуляцией. Панель *в*: частота популяционных пачек на протяжении всего численного эксперимента. Использовалась SNN со средней связанностью $N = 30$ связей на нейрон и стимуляция области с радиусом $r = 180$ мкм

Вначале стимуляции участка нейронной сети вызванная активность отличается большой вариабельностью: популяционные пачки импульсов генерируются в ответ не на каждый стимул, при этом длительность и амплитуда пачек значительно варьируются (рис. 2а). При достаточно долговременном внешнем воздействии наблюдается эффект синхронизации: наносимые стимулы вызывают однотипные популяционные пачки импульсов (рис. 2б, средняя и нижняя панели). При этом наблюдается эффект захвата частоты по типу 1:1, при котором частота пачек становится равной частоте стимуляции (5 Гц на рис. 2в).

Ранее было показано [41], что эффект сетевой синхронизации может наступать практически мгновенно, но в достаточно узком частотном диапазоне стимуляции. Долговременная пластичность STDP способна расширить данный диапазон за счёт адаптации весов связей между нейронами. Визуализация структурных характеристик нейронной сети с помощью векторного поля связей (рис. 3а) позволяет объяснить эффект STDP-зависимой синхронизации усилением синаптических связей, отходящих от области стимуляции [41, 42].

В результате спонтанной сетевой активности, имеющей место до стимуляции, структура связей, как правило, имеет гетерогенный характер. Векторное поле функциональных связей при этом демонстрирует преобладание сильных связей, идущих от центра к периферии, что качественно иллюстрирует рис. 3а, («до стимуляции»). Сеть, в определённом смысле, «преднастроена» на генерацию активности, распространяющейся от центра к периферии. Локализация стимулятора в таких условиях существенным образом влияет на эффект синхронизации: стимуляция центрального участка сети (рис. 3, «центр») демонстрирует захват частоты в более широком диапа-

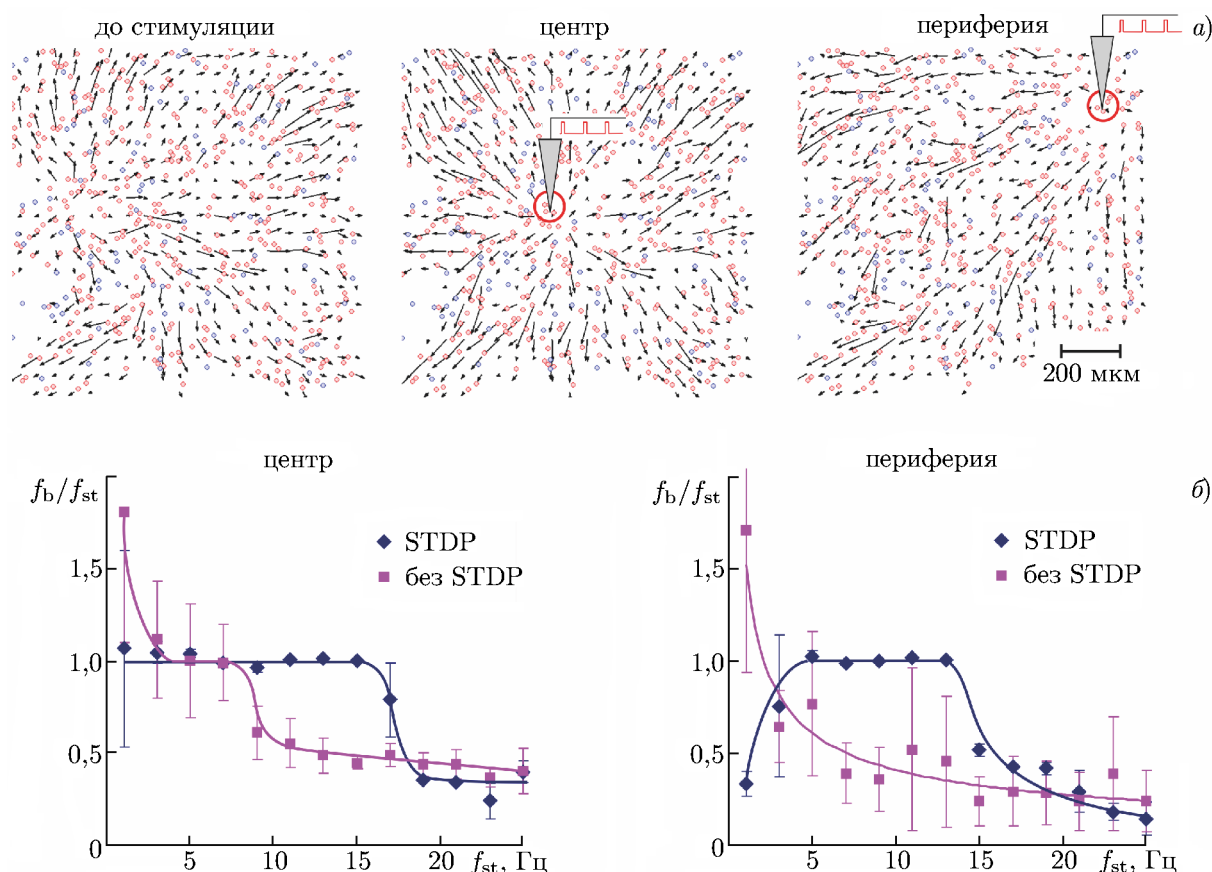


Рис. 3. Зависимость сетевой синхронизации от локализации стимуляции. Панель а: векторное поле весов связей до и после стимуляции центральной и периферийной области (возбуждающие и тормозные нейроны представлены красным и синим). Панель б: эффект захвата частоты по типу 1:1 в зависимости от частоты стимуляции f_{st} , её локализации и наличия долговременной пластичности STDP. Использовалась SNN со средней связанностью $N = 20$ связей на нейрон и радиус стимуляции 50 мкм (в зоне влияния 5 возбуждающих нейронов)

зоне, чем стимуляция периферийного участка (рис. 3, «периферия»). Более того, в приведённом на рис. 3 примере в условиях отсутствия пластичности STDP при стимуляции периферии захвата частоты не наблюдается во всём диапазоне частот. Далее мы сфокусируемся на стимуляции периферийной области, что геометрически более точно соответствует модельной ситуации двух-компонентной сети (рис. 1).

Результаты, полученные при варьировании радиуса стимуляции r (рис. 4), свидетельствуют о том, что эффективный частотный диапазон, вызывающий STDP синхронизацию, зависит от размера области воздействия. Так, в случае, представленном на рис. 4, синхронизация наблюдается во всём диапазоне стимулирующих частот при стимуляции участка с радиусом $r > 600$ мкм (что, учитывая периферийное положение стимулятора, составляет более 20 % всей площади сети).

Данный эффект связан с тем, что в рассматриваемой системе синхронизирующими элементами являются нейроны, подвергающиеся внешней стимуляции. В случае малого количества синхронизирующих элементов их влияние на популяционную активность достаточно сильно конкурирует с шумовыми эффектами (т. е. со спонтанной активностью сети), что приводит к уменьшению вероятности возникновения синхронизации. Соответственно, чем больше синхронизирующих элементов, тем легче популяции достичь синхронизации.

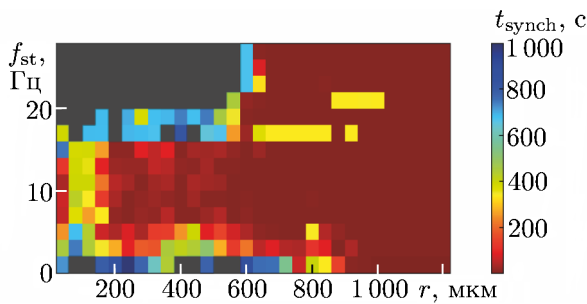


Рис. 4. Время синхронизации популяционных пачек импульсов сети при варьировании частоты стимуляции и геометрических размеров стимулируемой области. Использовалась SNN с кратковременной и долговременной пластичностью со средней связанностью $N = 30$ связей на нейрон

при преодолении которого можно наблюдать синхронизацию. Экстраполяция данных результатов на систему, состоящую из двух подсетей (рис. 1а), предсказывает наблюдаемое экспериментально [29] критическое количество каналов, необходимых для возбуждения ведомой подсети в ответ на генерацию пачечной активности в ведущей подсети. Количественное сравнение модельных и живых нейронных сетей пока не представляется возможным по ряду причин: не определено количество аксонов, приходящихся на один микрофлюидный канал; нет оценок размеров эффективной зоны воздействия одного аксона, выходящего из канала в ведомую сеть; не разработана конфигурация модели, эквивалентная нейронной сети *in vitro* по таким параметрам, как количество и топографическое распределение синапсов.

С увеличением количества связей в сети происходит уменьшение её способности к синхронизации при стимуляции на низких частотах (рис. 5). Кроме того, на диаграмме времени синхронизации SNN с большой связностью (рис. 5б) можно наблюдать кластеры медленной синхронизации или полного её отсутствия в области достаточно высоких частот $15 \div 24$ Гц. При этом частота генерации популяционных пачек выше частоты стимуляции во всех случаях отсутствия синхронизации. Данный эффект схож с описанными ранее явлениями чередования (перемежаемости) синхронных и турбулентных режимов активности или полной невозможности синхронизации при больших значениях нейронного шума [42]. В целом его можно объяснить возникновением множества контуров проведения возбуждения, в результате чего каждый нейрон сети многократно возбуждается в рамках генерации одной популяционной пачки. В результате этого происходит постоянная конкуренция контуров проведения возбуждения без устойчивого усиления какого-либо из них. В живых нейронных сетях, культивируемых *in vitro*, с возрастом наблюдается увеличение количества связей. Соответственно, более зрелые культуры характеризуются повышенной популяционной активностью в виде «сверхпачек» (superbursts, [24]), что в конечном итоге может предполагать ослабление способности нейронных сетей к синхронизации с внешним сигналом.

Важным свойством нейронной сети по отношению к рассматриваемому эффекту является синаптическая пластичность. Результаты моделирования показывают, что и кратковременная пластичность в виде «динамических» частотно-зависимых синапсов, и долговременная пластичность в виде STDP расширяют диапазон сетевой синхронизации (рис. 6). Так, при выключении пластичности STDP синхронизация становится невозможной при стимуляции области с радиусом менее 400 мкм (рис. 6б). Это довольно существенный регион, занимающий около 9% площади всей сети. Способность STDP расширять частотный диапазон сетевой синхронизации описана нами ранее и связана с усилением центробежных (по отношению к стимулируемой области) свя-

В контексте нейробиологических исследований сетей *in vitro* (рис. 1) наибольший интерес представляет низкочастотный диапазон стимуляции. Полученные данные (см. рис. 4) говорят о том, что именно при стимуляции с низкой частотой (1 Гц) для возникновения синхронизации необходимо воздействовать на максимальную площадь сети ($r > 800$ мкм). В данном случае синхронизации популяционных пачек с наносимой стимуляцией препятствует спонтанная активность, имеющая сопоставимые частотные характеристики: около 1 Гц в модели и $0,1 \div 1,0$ Гц в эксперименте [24]. Таким образом, модель демонстрирует существование определённого порога (в размерах области внешнего воздействия),

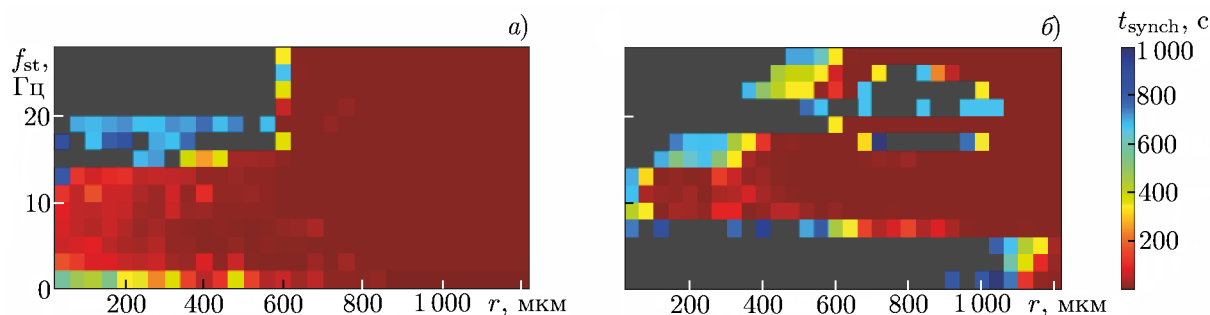


Рис. 5. Время синхронизации популяционных пачек импульсов в сетях со связностью $N = 5$ (а) и $N = 80$ (б) связей на нейрон. Использовалась SNN с кратковременной и долговременной пластичностью

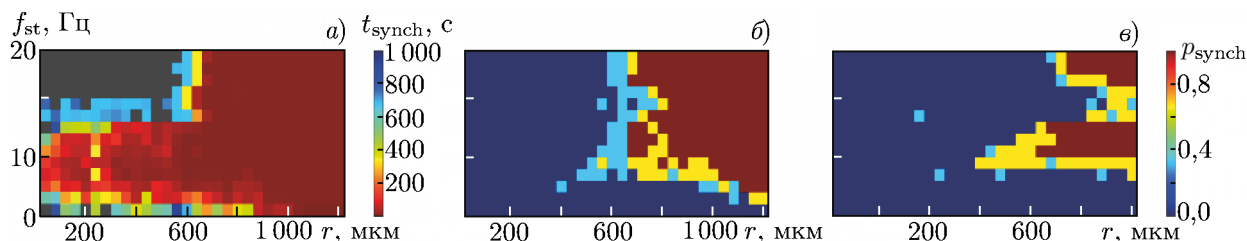


Рис. 6. Влияние долговременной и кратковременной пластичности на синхронизацию: время синхронизации сети с STDP и кратковременной пластичностью (а); вероятность синхронизации сети без STDP, но с кратковременной пластичностью (б); вероятность синхронизации сети без STDP и кратковременной синаптической пластичности (в). Использовалась SNN со средней связностью $N = 20$ связей на нейрон

зей [42]. Результаты, полученные в данной работе, показывают, что STDP-пластичность способна не только расширять частотный диапазон стимуляции, вызывающий сетевую синхронизацию, но и снижать при этом минимальный размер стимулируемой области. Таким образом, пластичность STDP увеличивает чувствительность сети в внешнему периодическому воздействию.

Отключение кратковременной пластичности на фоне выключенной пластичности STDP ещё более сужает эффективный частотный диапазон синхронизации и увеличивает размер участка сети, который необходимо стимулировать для возникновения синхронизации (рис. 6б). Неожиданной оказалась способность кратковременной пластичности усиливать способность к синхронизации и при высоких, и при низких частотах стимуляции, т. к. динамические синапсы характеризуются снижением амплитуды синаптического ответа при высокочастотной активности (около 20 Гц) и увеличением при низкочастотной (около 1 Гц). Очевидно, полученные результаты объясняются разными факторами, лимитирующими сетевую синхронизацию. Синхронизации на высоких частотах в большей степени препятствует повышенная активность сети, связанная с большим количеством контуров возбуждения, а на низких частотах — спонтанная шумовая активность. Соответственно, депрессия синапсов на высоких частотах ведёт к уменьшению количества контуров возбуждения, а фасилитация на низких частотах — к преобладанию вызванной активности над шумовой. Оба эффекта в конечном итоге усиливают способность сети к синхронизации. Таким образом, в нейронных сетях мозга процессы синхронизации в конечном итоге могут регулироваться нейромедиаторами и нейромодуляторами через усиление или ослабление процессов синаптической пластичности.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показана возможность робастной синхронизации нейронной сети с динамическими связями посредством локализованной стимуляции периодическим внешним сигналом. По сути, речь идёт об эффекте управления динамикой сложной пространственно-распределённой нелинейной системы посредством локализованного в пространстве воздействия. Отметим, что при этом происходит захват частоты пачечных разрядов импульсов, а сами распределения импульсов внутри пачки остаются спонтанными (несинхронизованными), отражая структуру путей возбуждения между нейронами. Отметим также, что адаптивные изменения связей за счёт пластичности расширяют частотный диапазон синхронизации (область захвата).

Возможность синхронизации сложной сетевой системы за счёт локальной стимуляции может описывать эффекты когерентных колебаний, регистрируемых в мозге при выполнении различных когнитивных задач. По сути области мозга, между которыми происходит синхронизация, представляют собой нейронные сети со сложной архитектурой, а взаимодействие между ними, как правило, происходит посредством локализованных путей передачи сигнала. Их активация приводит к синхронизации на глобальном уровне, при этом каждая из областей продолжает выполнять свою функциональную задачу, подобно паттерну нейронных импульсов внутри пачечного разряда модели.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проекты 18–29–10068 МК, 20–01–00368 А) и гранта Президента Российской Федерации НШ-2653.2020.2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klimesch W. // *Int. J. Psychophysiol.* 1996. V.24, No. 1–2. P.61–100. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(96\)00057-8](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(96)00057-8)
2. Llinás R. R. *I of the Vortex: from Neurons to self.* Cambridge : The MIT Press, 2002. 302 p.
3. Mohs E. J., Blumberg M. S. // *J. Neurosci.* 2008. V.28, No. 40. P. 10 134–10 144. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1967-08.2008>
4. Jutras M. J., Buffalo E. A. // *Cur. Opin. Neurobiol.* 2010. V.20, No. 2. P.150–155. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.006>
5. Benedek M., Bergner S., Konen T., et al. // *Neuropsychologia.* 2011. V.49, No. 12. P.3 505–3 511. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.004>
6. Cantero J. L., Atienza M. // *Rev. Neurosci.* 2005. V.16, No. 1. P.69–83. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2005.16.1.69>
7. Hermundstad A. M., Brown K. S., Bassett D. S., et al. // *PLoS Comput Biol.* 2014. V.10, No. 5. Art. no. e1003591. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003591>
8. Botvinick M., Braver T. // *Ann. Rev. Psych.* 2015. V.66, No. 1. P.83–113. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015044>
9. Wang X.-J. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2012. V.22, No. 6. P.1 039–1 046. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.08.006>
10. Funahashi S. // *Front. Neurosci.* 2017. V.11. P.431. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00431>
11. Spencer K. M., Nestor P. G., Niznikiewicz M. A., et al. // *J. Neurosci.* 2003. V.23, No. 19. P.7 407–7 411. <https://doi.org/10.3410/f.1004572.195639>
12. Uhlhaas P. J., Singer W. // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013. V.15, No. 3. P.301–313.
13. Levy R., Hutchison W. D., Lozano A. M., Dostrovsky J. O. // *J. Neurosci.* 2000. V.20, No. 20. P.7 766–7 775. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-20-07766.2000>

14. Rubchinsky L.L., Park C., Worth R.M. // *Nonlinear Dyn.* 2012. V.68, No. 3. P.329–346. <https://doi.org/10.1007/s11071-011-0223-z>
15. Nambu A., Tachibana Y., Chiken S. // *Basal Ganglia.* 2015. V.5, No. 1. P.1–6. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2014.11.001>
16. Scharfman H.E. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2007. V.7, No. 4. P.348–354. <https://doi.org/10.1007/s11910-007-0053-z>
17. Jiruska P., de Curtis M., Jefferys J.G., et al. // *J. Physiol.* 2013. V.591, No. 4. P.787–797. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.239590>
18. Frolov N.S., Grubov V.V., Maksimenko V.A., et al. // *Scientific reports.* 2019. V.9. Art. no. 7243. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43619-3>
19. Shahaf G., Marom S. // *J. Neurosci.* 2001. V.21, No. 22. P.8782–8788. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-22-08782.2001>
20. Baruchi I., Ben-Jacob E. // *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys.* 2007. V.75, No. 5. Art. no. 050901. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.75.050901>
21. Bakkum D.J., Chao Z.C., Potter S.M. // *J. Neural Eng.* 2008. V.5, No. 3. P.310–323. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/5/3/004>
22. Pimashkin A., Gladkov A., Mukhina I., Kazantsev V. // *Front. Neural Circuits.* 2013. V.7, P.87. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00087>
23. Maeda E., Robinson H.P., Kawana A. // *J. Neurosci.* 1995. V.15, No. 10. P.6834–6845. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-10-06834.1995>
24. Wagenaar D.A., Pine J., Potter S.M. // *BMC Neurosci.* 2006. V.7, Art. no. 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-11>
25. Beggs J.M., Plenz D. // *J. Neurosci.* 2003. V.23, No. 35. P.11167–11177. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-35-11167.2003>
26. Pimashkin A., Kastalskiy I., Simonov A., et al. // *Front. Comput. Neurosci.* 2011. V.5. Art. no. 46. <https://doi.org/10.3389/fncom.2011.00046>
27. Pigareva Y., Gladkov A., Kolpakov V., et al. // *Opera Medica et Physiologica.* 2015. V.1. P.16–18. <https://doi.org/10.20388/omp2015.00s1.005>
28. Pigareva Y., Malishev E., Gladkov A., et al. // *Journal of Physics: Conference Series.* 2016. V.741, No. 1. Art. no. 012057. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/741/1/012057>
29. DeMarse T.B., Pan L., Alagapan S., et al. // *Front Neural Circuits.* 2016. V.10. P.32. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00032>
30. Gladkov A., Pigareva Y., Kutyina D., et al. // *Scientific reports.* 2017. V.7. Art. no. 15625. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15506-2>
31. Antipova O., Pigareva Y., Kolpakov V., et al. // *J. Phys.: Conference Series.* 2018. V.1124, No. 3. Art. no. 031022. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1124/3/031022>
32. Bisio M., Bosca A., Pasquale V., et al. // *PLoS One.* 2014. V.9, No. 9. Art. no. 107400. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107400>
33. Malishev E., Pimashkin A., Gladkov A., et al. // *J. Phys.: Conference Series.* 2015. V.643, No. 1. Art. no. 012025. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/643/1/012025>
34. Pan L., Alagapan S., Franca E., et al. // *Front. Neural Circuits.* 2015. V.9, Art. no. 32. <https://doi.org/10.3389/fncir.2015.00032>
35. Keren H., Marom S. // *Scientific Reports.* 2016. V.6. Art. no. 36837. <https://doi.org/10.1038/srep36837>
36. Segev R., Shapira Y., Benveniste M., Ben-Jacob E. // *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 2001. V.64, No. 1. Art. no. 011920. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.64.011920>
37. Chao Z.C., Bakkum D.J., Wagenaar D.A., Potter S.M. // *Neuroinformatics.* 2005. V.3, No. 3.

- P. 263–280. <https://doi.org/10.1385/NI:3:3:263>
38. Дергереv А. А., Бурцев М. С. // Мат. биол. и биоинф. 2015. Т. 10, № 1. С. 234–244. <https://doi.org/10.17537/2015.10.234>
39. Chao Z. C., Bakkum D. J., Potter S. M. // J. Neural Eng. 2007. V. 4, No. 3. P. 294–308. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/4/3/015>
40. Kawasaki F., Stiber M. // Biol. Cybern. 2014. V. 108, No. 4. P. 423–443. <https://doi.org/10.1007/s00422-014-0611-9>
41. Lobov S., Simonov A., Kastalskiy I., Kazantsev V. // The European Phys. J. Special Topics. 2016. V. 225, No. 1. P. 29–39. <https://doi.org/10.1140/epjst/e2016-02614-y>
42. Lobov S. A., Zhuravlev M. O., Makarov V. A., Kazantsev V. B. // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. 2017. V. 12, No. 4. P. 109–124. <https://doi.org/10.1051/mmnp/201712409>
43. Morrison A., Diesmann M., Gerstner W. // Biol Cybern. 2008. V. 98, No. 6. P. 459–478. <https://doi.org/10.1007/s00422-008-0233-1>
44. Rabinovich M. I., Varona P., Selverston A. I., Abarbanel H. D. I. // Rev. Mod. Phys. 2006. V. 78, No. 4. P. 1213–1265. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.78.1213>
45. Zhigulin V. P., Rabinovich M. I., Huerta R., Abarbanel H. D. I. // Phys. Rev. E. 2003. V. 67, No. 2. Art. no. 021901.
46. Ruan Y., Zhao G. // Neural Plast. 2009. V. 2009. Art. no. 704075. <https://doi.org/10.1155/2009/704075>
47. Nowotny T., Zhigulin V. P., Selverston A. I., et al. // J. Neurosci. 2003. V. 23, No. 30. P. 9776–9785. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-30-09776.2003>
48. Lobov S., Balashova K., Makarov V. A., Kazantsev V. // Procs. 5th Int. Congress on Neurotechnology, Electronics and Informatics — NEUROTECHNIX. 30–31 October 2017, Funchal, Portugal. V. 1. P. 15–21. <https://doi.org/10.5220/0006497400150021>
49. Лобов С. А. // Мат. биол. и биоинф. 2019. Т. 14, № 2. С. 649–664. <https://doi.org/10.17537/2019.14.649>
50. Eidum D. M., Henriquez C. S. // Chaos An Interdiscip. J. Nonlinear Sci. 2020. V. 30, No. 3. Art. no. 033105. <https://doi.org/10.1063/1.5126104>
51. Zirkle J., Rubchinsky L. L. // Front. Comput. Neurosci. V. 14. P. 52. <https://doi.org/10.3389/fncom.2020.00052>
52. Andreev A. A., Makarov V. V., Runnova A. E., et al. // Chaos, Solitons and Fractals. 2018. V. 106, P. 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2017.11.017>
53. Izhikevich E. M. // IEEE Trans. Neural Networks. 2003. V. 14, No. 6. P. 1569–1572. <https://doi.org/10.1109/TNN.2003.820440>
54. Izhikevich E. M. // IEEE Trans. Neural Networks. 2004. V. 15, No. 5. P. 1063–1070. <https://doi.org/10.1109/TNN.2004.832719>
55. Tsodyks M., Pawelzik K., Markram H. // Neural Computation. 1998. V. 10, No. 4. P. 821–835. <https://doi.org/10.1162/089976698300017502>
56. Song S., Miller K. D., Abbott L. F. // Nat. Neurosci. 2000. V. 3, No. 9. P. 919–926. <https://doi.org/10.1038/78829>

Поступила в редакцию 24 сентября 2019 г.; принята в печать 14 апреля 2020 г.

SYNCHRONIZATION IN A NETWORK OF SPIKING NEURON GENERATORS WITH PLASTIC CONNECTIVITY

M. V. Bazhanova, N. P. Krylova, V. B. Kazantsev, A. E. Khramov, and S. A. Lobov

Synchronization of neural activity plays an important role in the processing of information in the brain. In this work, we study the dynamics of a neural network with plastic synaptic connections under the action of a spatially localized stimulus. It is established that synchronization of all the network neurons by local action is possible in a certain range of periodic stimulation. The network forms the signals in the form of the quasi-synchronous pulse bursts and synchronization of the pulse bursts with the applied stimuli occurs under external periodic action. It is shown that the network synchronization takes place in a certain frequency range of external action. An expansion of this range is observed with increasing geometric size of the stimulated region. The synchronization range decreases with increasing number of the neural connections in the network. It is also established that the plastic (adaptive) connections among the network elements can improve the network sensitivity to external action, i.e., expand the frequency range of stimulation, which causes the network synchronization, and decrease the minimum size of the network segment exposed to external action.