

На правах рукописи



Цыбина Юлия Александровна

**ВЛИЯНИЕ АСТРОЦИТОВ НА КРАТКОВРЕМЕННУЮ ПАМЯТЬ  
В БИОФИЗИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ НЕЙРОН-АСТРОЦИТАРНЫХ  
СЕТЕЙ МОЗГА**

Специальности: 1.5.2 – Биофизика,  
1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Нижний Новгород 2024

Работа выполнена на кафедре нейротехнологий, института биологии и биомедицины, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

**Научные руководители:**

доктор физико-математических наук, доцент,

**Гордлеева Сусанна Юрьевна**

доктор физико-математических наук, доцент,

**Казанцев Виктор Борисович**

**Официальные оппоненты:**

**Прохоров Михаил Дмитриевич**, д.ф.-м.н.,

профессор РАН, главный научный сотрудник

Саратовского филиала Института радиотехники и

электроники им. В.А. Котельникова РАН,

г. Саратов

**Захаров Денис Геннадьевич**, к. ф.-м. н.,

ведущий научный сотрудник института

когнитивных нейронаук, ФГАОУ ВО

«Национальный исследовательский университет

«Высшая школа экономики»», г. Москва

**Ведущая организация:**

ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт»»,

г. Москва

Защита состоится 06 сентября 2024 г. в 15 ч. 30 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.273.08 при ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени И. Канта» по адресу: 236022, г. Калининград, ул. Чернышевского, д. 56, ауд. 22.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Балтийского федерального университета им. И. Канта (г. Калининград, ул. Университетская, д. 2) и на сайте <https://kantiana.ru/postgraduate/dis-list/tsybina-yuliya-aleksandrovna/>.

Автореферат разослан “ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Андреев Андрей Викторович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Традиционно считалось, что процессы генерации, преобразования и передачи электрических импульсов по нейронной сети составляют основу процессов обработки и хранения информации в мозге. Первые теории кратковременной памяти предполагали, что информация сохраняется в стабильной активации устойчивых нейронных контуров в сети на протяжении всего времени хранения информационного сигнала. Однако позже данная концепция подверглась сомнению по ряду причин: в таких моделях процесс хранения информации является нестабильными даже при незначительном изменении структуры сети, а также данные системы характеризуются энергетической неэффективностью<sup>1</sup>. В настоящее время в основе общепризнанной экспериментально обоснованной гипотезы о клеточных механизмах формирования памяти находятся механизмы синаптической пластичности<sup>2</sup>. В моделях памяти на основе синаптической пластичности, информация сохраняется в стимул-специфичных паттернах синаптических весов в нейронной сети. Для реализации функций памяти в таких моделях не требуется постоянной генерации потенциалов действия (ПД) нейронами на протяжении всего времени хранения информации. Такие модели являются более устойчивыми и энергетически эффективными<sup>3</sup>. Задачами исследования механизмов формирования кратковременной памяти занимаются многие отечественные и зарубежные ученые. Среди экспериментальных исследований стоит выделить работы Анохина К.В., Балабана П.М., Morris R.G., Olton, D.S., Gauthier I., и др. Среди теоретических исследований кратковременной памяти стоит отметить работы Клиньшова В.В., Некоркина В.И., Борисюка Р.М., Казановича Я.Б., Матросова В.В., Цодыкса М.В., Лобова С.А., Baddeley A., Mongillo G., Lisman J.E., и др. Ограничения экспериментальных техник могут стать препятствием для полного исследования механизмов памяти. В таких случаях математическое моделирование становится практически единственным доступным инструментом для исследования. Биофизические модели помогают расширить понимание механизмов памяти, предсказывать эффекты повреждений или стимуляции определенных участков мозга на реализацию памяти и разрабатывать новые подходы к улучшению когнитивных функций, связанных с памятью. Несмотря на существенный прогресс в понимании нейрофизиологических механизмов памяти, научные дебаты в этом направлении продолжают активно вестись и в настоящее

---

<sup>1</sup>Attwell D., Laughlin S. B. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2001. – Т. 21. – №. 10. – С. 1133-1145

<sup>2</sup>Tsodyks M. V., Markram H. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability //Proceedings of the national academy of sciences. – 1997. – Т. 94. – №. 2. – С. 719-723.

<sup>3</sup>Mi Y., Katkov M., Tsodyks M. Synaptic correlates of working memory capacity //Neuron. – 2017. – Т. 93. – №. 2. – С. 323-330.

время<sup>4</sup>.

В последние годы появилось много экспериментальных данных о влиянии астроцитов на передачу сигналов в нейронной сети и о роли астроцитов в организации обучения и памяти<sup>5</sup>. Астроциты способны генерировать импульсы химической активности, а именно кратковременное повышение внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , в ответ на генерацию ПД нейронами<sup>6</sup>. Данная астроцитарная активация приводит к высвобождению из них глиопередатчиков, которые способны оказывать влияние на синаптическую передачу в близрасположенных к данному астроциту синаптических контактах<sup>7</sup>. Астроцитарная синаптическая модуляция, опосредованная действием глиопередатчиков, может продолжаться от нескольких секунд до нескольких минут. Экспериментальные данные указывают на то, что патологические изменения в  $\text{Ca}^{2+}$  сигнализации астроцитов средней префронтальной коры отрицательно влияют на кратковременную память, в то время как увеличение плотности астроцитов наоборот ее улучшает<sup>8</sup>. Кроме этого показано, что высвобождение глиопередатчиков астроцитами в гиппокампе влияет на производительность и эффективность кратковременной памяти<sup>9</sup>. Накопленные экспериментальные данные, а также соответствие между временными масштабами астроцитарной синаптической модуляции и функционирования кратковременной памяти позволяет предположить, что астроциты могут играть роль в механизмах формирования кратковременной памяти<sup>10</sup>. На данный момент существует несколько теоретических исследований, посвященных изучению влияния астроцитарной модуляции синаптической передачи на динамику нейронных сетей и синхронизацию нейронных ансамблей. Следует отметить работы отечественных и зарубежных авторов в данном направлении (В.Б. Казанцев, В.В. Матросов, А.А. Браже, Д.Э. Постнов, A. Araque, P. Jung, M. De Pitta, P. Bezzi, V. Volman, H. Berry, K. McCarthy, V. Parpura, Y. Li, G. Ullah, M. Berridge, T. Fellin и др.). Первая математическая модель, которая показывает, что реализация кратковременной памяти в спайковой нейронной сети возможна за счет астроцитарной модуляции синаптической передачи, была предложена в работе<sup>11</sup>, в

<sup>4</sup>Constantinidis C. et al. Persistent spiking activity underlies working memory // *Journal of neuroscience*. – 2018. – Т. 38. – №. 32. – С. 7020-7028.

<sup>5</sup>Santello M., Toni N., Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment // *Nature neuroscience*. – 2019. – Т. 22. – №. 2. – С. 154-166.

<sup>6</sup>Semyanov A., Henneberger C., Agarwal A. Making sense of astrocytic calcium signals—from acquisition to interpretation // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2020. – Т. 21. – №. 10. – С. 551-564.

<sup>7</sup>Allen N. J., Eroglu C. Cell biology of astrocyte-synapse interactions // *Neuron*. – 2017. – Т. 96. – №. 3. – С. 697-708.

<sup>8</sup>Lima A. et al. Astrocyte pathology in the prefrontal cortex impairs the cognitive function of rats // *Molecular psychiatry*. – 2014. – Т. 19. – №. 7. – С. 834-841.

<sup>9</sup>Robin L. M. et al. Astroglial CB1 receptors determine synaptic D-serine availability to enable recognition memory // *Neuron*. – 2018. – Т. 98. – №. 5. – С. 935-944. e5.

<sup>10</sup>Kastanenka K. V. et al. A roadmap to integrate astrocytes into Systems Neuroscience // *Glia*. – 2020. – Т. 68. – №. 1. – С. 5-26.

<sup>11</sup>Gordleeva S. Y. et al. Modeling working memory in a spiking neuron network accompanied by astrocytes // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2021. – Т. 15. – С. 631485.

которой соискатель является соавтором. Несмотря на существование достаточного количества экспериментальных данных, подтверждающих существование астроцитарной регуляции синаптической передачи<sup>12</sup>, ее роль в механизмах обработки информации и формирования кратковременной памяти до сих пор неясна и остается предметом активных исследований.

Таким образом, учитывая вышесказанное, **целью данной работы** является разработка математических моделей спайковых нейрон-астроцитарных сетей, учитывающих астроцитарную модуляцию синаптической передачи, численных методов и алгоритмов их обучения для уточнения и объяснения биофизических механизмов формирования кратковременной памяти в мозге.

**Для достижения поставленной цели в диссертационной работе решаются следующие задачи:**

1. Разработка архитектуры астроцитарной сети, топологии двунаправленного взаимодействия между нейронной и астроцитарной сетями и исследование механизмов астроцитарной регуляции синаптической передачи в процессах формирования кратковременной памяти.

2. Исследование возможности хранения 8-битных (в градациях серого) изображений в кратковременной памяти биофизической модели нейрон-астроцитарной сети.

3. Исследование эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи и Хеббовской STDP (spike time dependent plasticity - пластичность, зависящая от взаимных времен импульсов) синаптической пластичности в процессах формирования кратковременной памяти в спайковой модели нейронной сети.

4. Разработка биофизических моделей кратковременной памяти на основе спайковых нейрон-астроцитарных сетей, численных методов и алгоритмов их обучения и тестирования.

5. Реализация разработанных моделей, численных методов и алгоритмов в виде комплекса программ для моделирования и исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования памяти в мозге.

**Предметом исследования** являются биофизические процессы формирования кратковременной памяти в математических моделях нейрон-астроцитарных сетей мозга.

**Достоверность и обоснованность** полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью, обоснованным выбором параметров моделей, согласно опубликованным экспериментальным данным других исследователей и отсутствием противоречий с достоверно известными результатами. Кроме того, достоверность и

---

<sup>12</sup>Araque A. et al. Gliotransmitters travel in time and space //Neuron. – 2014. – Т. 81. – №. 4. – С. 728-739.

обоснованность полученных результатов подтверждается научной экспертизой на конференциях и положительной экспертной оценкой статей в рецензируемых научных журналах.

**Научная новизна работы** соответствует паспортам специальности 1.5.2 – «Биофизика» и 1.2.2. – «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» и заключается в разработке, обосновании и тестировании биофизических моделей нейрон-астроцитарных сетей, как сложных нелинейных физических систем, предназначенных для теоретического изучения механизмов функционирования кратковременной памяти в мозге (пункты 1.4 и 3 паспорта специальности 1.5.2), эффективных численных методов реализации функций кратковременной памяти в спайковых нейронных сетях за счет механизмов нейрон-астроцитарного взаимодействия; алгоритмов обучения и тестирования моделей нейрон-астроцитарных сетей; а также реализации разработанных моделей, численных методов и алгоритмов в виде комплекса программ для исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования кратковременной памяти в мозге и построении на их основе систем нейроморфного искусственного интеллекта (пункты 1, 2 и 3 паспорта специальности 1.2.2.).

В диссертационной работе впервые получены следующие результаты:

1. Разработаны и исследованы новые математические модели нейрон-астроцитарных сетей для теоретического изучения механизмов функционирования кратковременной памяти, а также исследования роли астроцитов и нейрон-астроцитарного взаимодействия в реализации хранения и извлечения информации.

2. С использованием биофизической модели нейрон-астроцитарной сети, показано, что градуальность амплитуд астроцитарных кальциевых импульсов и астроцитарной модуляции синаптической передачи позволяет спайковой нейрон-астроцитарной сети обеспечивать запись 8-битных (в градациях серого) информационных сигналов.

3. Разработана биофизическая модель нейрон-астроцитарной сети, способная хранить информацию за счет взаимодействия двух механизмов синаптической пластичности: кратковременной астроцитарной модуляции синаптической передачи и долговременной Хеббовской STDP пластичности. Показано, что два этих механизма могут быть реализованы одновременно, обеспечивая запись, хранение и извлечение информации.

4. Разработан численный метод реализации функций кратковременной памяти в спайковых нейронных сетях за счет механизмов нейрон-астроцитарного взаимодействия. Разработан алгоритм обучения и тестирования моделей нейрон-астроцитарных сетей 8-битными (в градациях серого) зашумленными информационными сигналами, а также

алгоритм непрерывного ситуационного обучения и тестирования функции кратковременной памяти в разработанных моделях монохромными 1-битными (бинарными) изображениями.

5. Реализован комплекс программ для моделирования и исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования кратковременной памяти в мозге.

#### **Основные результаты и положения, выносимые на защиту:**

1. Наибольшая эффективность кратковременной памяти, измеряемая как корреляция выходных сигналов с сигналами обучения, реализованная в модели спайковой нейрон-астроцитарной сети за счет механизма астроцитарной модуляции синаптической передачи, достигается при размере нейронного ансамбля в 16-25 нейронов, взаимодействующих с одним астроцитом, и в среднем составляет 0.96 для тестовых изображений.

2. Емкость кратковременной памяти в биофизической модели нейрон-астроцитарной сети, оцениваемая как максимальное число информационных сигналов, которые можно одновременно сохранять в памяти, составляет не более 7-ми информационных сигналов и определяется длительностью астроцитарных кальциевых импульсов и астроцит-опосредованной модуляции синаптической передачи.

3. Биофизическая модель спайковой нейрон-астроцитарной сети способна обеспечивать кодирование информационных сигналов в виде 8-битных (в градациях серого) изображений благодаря градуальности амплитуды астроцитарных кальциевых импульсов. Показано, что для широкого диапазона дисперсии шума (до 100%) во входных тестовых сигналах предложенная сетевая модель способна извлекать из памяти исходно-запомненное изображение.

4. Учет механизма астроцитарной модуляции синаптической передачи в модели спайковой нейронной сети, обученной по правилу Хеббовской STDP пластичности, приводит к увеличению на 10% эффективности хранения информационных сигналов с высокой степенью пересечения (до 80%) стимул-специфичных нейронных ансамблей по сравнению с моделью спайковой нейронной сети, обученной только согласно правилу STDP.

5. Разработанные математические модели, численные методы и алгоритмы обучения и тестирования спайковых нейрон-астроцитарных сетей реализованы в виде комплекса программ для моделирования и исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования краткосрочной и долговременной памяти.

**Практическая значимость работы.** Разработанные модели нейрон-астроцитарного взаимодействия могут быть использованы при разработке нового поколения интеллектуальных информационно-вычислительных платформ (фреймворков), способных осуществлять обработку больших потоков информации (“больших данных”) с использованием принципов работы мозга. Такие фреймворки могут применяться в интересах

высокотехнологичных предприятий ИТ и медицинского сектора для обработки медицинских данных, классификации информации и построения виртуальных моделей нервной системы. Применение таких платформ востребовано, в частности, при разработке гибридных нейроинтерфейсных (нейроморфных) систем, где важную роль играет использование биологоправдоподобных моделей клеток, способных имитировать сигналы живых биологических нейронов. В перспективе такие технологии способны преодолеть ограничения существующих методов машинного обучения по энергоэффективности. Фундаментальные результаты работы могут быть использованы в образовательном процессе по биологическим и математическим специальностям.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации были представлены докладами на следующих всероссийских и международных научных мероприятиях: международная конференция «Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии» (Нижний Новгород, 2020, 2021, 2022); международная научно-техническая конференция «Нейроинформатика» (Долгопрудный, 2019, Москва, 2022); международная конференция «Динамические системы. Теория и приложения» (Нижний Новгород, 2022); International Joint Conference on Neural Networks (Шэньчжэнь, Китай, 2021); Third International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN) (Калининград, 2021); научная конференция по радиофизике (Нижний Новгород, 2019, 2021); 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2020 (Иннополис, 2020); XIX научная школа Нелинейные волны – 2020 (Нижний Новгород, 2020).

**Личный вклад.** Все результаты диссертационной работы получены лично автором. В совместных публикациях все расчеты, связанные с компьютерным моделированием исследуемых систем, выполнены лично автором на основе разработанного и реализованного автором оригинального комплекса программ для моделирования и исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования краткосрочной и долговременной памяти. Выбор направления исследований, постановка основных задач, планирование вычислительных экспериментов и интерпретация полученных результатов проводились совместно с научными руководителями и соавторами опубликованных работ.

**Публикации.** Результаты работы опубликованы в 20 научных работах, включая 4 статьи в журналах категории K1, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ и системы цитирования Web of Science и Scopus (Q1), 12 статей в трудах конференций, 5 из которых индексируются в Scopus и/или Web of Science, 4 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

*Во введении* сформулированы актуальность, цель и научная новизна работы, а также

обоснованность и достоверность полученных результатов. Также приведены положения, выносимые на защиту.

*Первая глава* посвящена исследованию роли архитектуры астроцитарной сети, топологии нейрон-астроцитарного взаимодействия и механизмов астроцитарной регуляции синаптической передачи в процессах формирования кратковременной памяти в биофизической модели нейрон-астроцитарной сети.

Биофизическая модель нейрон-астроцитарной сети состоит из двух слоев: сети импульсных нейронов (СНС) и сети астроцитов (рис. 1а). Размерность слоя нейронов  $W \times W$ , размерность астроцитарного слоя  $M \times M$ . Топология синаптических связей в сети случайная, подчиняющаяся экспоненциальному распределению, все связи в сети возбуждающие. Каждый астроцит модели двунаправленно взаимодействует с нейронным ансамблем размерности  $L \times L$ . Значения параметров размерностей  $W$ ,  $M$  и  $L$  варьировались во время исследования. Для моделирования динамики мембранного потенциала нейрона использовалась модель Ижикевича<sup>13</sup>, а для динамики внутриклеточной концентрации кальция в астроците модель Уллаха<sup>14</sup>. Астроциты в сети связаны друг с другом локально глп-контактами, проницаемыми для молекул инозитол-трифосфата (ИТФ) и ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Входной сигнал в виде монохромного 1-битного (бинарного) изображения подавался в нейронную сеть таким образом, что один пиксель изображения соответствовал одному нейрону. Входное тестовое изображение подвергалось добавлению импульсного шума с разной дисперсией<sup>15</sup>, а также применению фильтра нижних частот с пороговым значением  $f_0$ . Выходной сигнал декодировался как средняя частота генерации ПД нейронами. Для оценки эффективности хранения информации в модели нейрон-астроцитарной сети использовалась корреляционная мера, которая сравнивала выходной сигнал с сигналом обучения.

Генерация ПД пресинаптическими нейронами индуцирует высвобождение нейромедиатора глутамата в синаптические щели (рис. 1б). Связывание глутамата с рецепторами на мембране астроцита приводит к выработке молекул ИТФ. Повышение внутриклеточной концентрации ИТФ приводит к выходу  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных хранилищ астроцита в его цитоплазму. Генерация  $\text{Ca}^{2+}$  импульса приводит к высвобождению из астроцита глиопередатчика, воздействие которого на пре- и постсинаптические терминалы близрасположенных синапсов приводит к изменению в них эффективности

---

<sup>13</sup>Izhikevich E. M. Simple model of spiking neurons //IEEE Transactions on neural networks. – 2003. – Т. 14. – №. 6. – С. 1569-1572.

<sup>14</sup>Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A. H. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1, 4, 5)-trisphosphate regeneration //Cell calcium. – 2006. – Т. 39. – №. 3. – С. 197-208.

<sup>15</sup>Sicuranza G. Nonlinear image processing. – Elsevier, 2000.

синаптической передачи.

В данной работе для описания динамики мембранного потенциала нейрона была использована модель Ижикевича<sup>4</sup>, поскольку она является вычислительно эффективной при проведении численных экспериментов для сетей, содержащих большое количество элементов:

$$\begin{cases} \frac{dV^{(i,j)}}{dt} = 0.04V^{(i,j)^2} + 5V^{(i,j)} - U^{(i,j)} + 140 + I_{app}^{(i,j)} + I_{syn}^{(i,j)}, \\ \frac{dU^{(i,j)}}{dt} = a(bV^{(i,j)} - U^{(i,j)}); \end{cases} \quad (1)$$

где  $V^{(i,j)}$  обозначает мембранный потенциал  $(i,j)$  нейрона, а  $U^{(i,j)}$  – переменная восстановления мембранного потенциала после спайка: если  $V^{(i,j)} \geq 30$  мВ, то

$$V^{(i,j)} = c, \quad U^{(i,j)} = U^{(i,j)} + d. \quad (2)$$

Верхний индекс  $(i,j)$  обозначает номер нейрона в сети.  $I_{app}^{(i,j)}$  – входной ток, преобразованный из цифрового входного изображения. Параметры  $a$  и  $b$  описывают временной масштаб переменной  $U$  и ее чувствительность к подпороговым колебаниям  $V$ , соответственно. Параметр  $c$  – значение сброса переменной  $V$ , и  $d$  описывает сброс переменной  $U$  после генерации ПД нейроном.  $I_{syn}^{(i,j)}$  – суммарный синаптический ток, получаемый от всех пресинаптических нейронов, который вычисляется согласно формуле:

$$I_{syn}^{(i,j)} = \sum_{k=1}^{N_{in}^{(i,j)}} \frac{\omega_{syn,k}^{(i,j)} (E_{syn} - V^{(i,j)})}{1 + \exp(-V_{pre,k} / k_{syn})}, \quad (3)$$

где  $N_{in}^{(i,j)}$  – общее количество синапсов,  $\omega_{syn,k}^{(i,j)}$  – вес  $k$ -го синапса, связанного с  $(i,j)$  нейроном, который вычисляется как:  $\omega_{syn,k}^{(i,j)} = \eta + v_{Ca}^{(i,j)}$ , где  $\eta$  – базовый синаптический вес, а параметр  $v_{Ca}^{(i,j)}$  определяет силу астроцитарной модуляции синаптической передачи, которая будет определена ниже.  $V_{pre}$  – мембранный потенциал пресинаптического нейрона,  $E_{syn} = 0$  мВ для возбуждающего синапса и  $E_{syn} = -90$  мВ для тормозного. Параметр  $k_{syn}$  обозначает крутизну функции синаптической активации. Для простоты, в рамках данной работы пренебрегается синаптическими и аксональными задержками в системе. В данной работе количество выходящих связей из нейрона зафиксировано и равно  $N_{out} = 40$ .

Динамика внеклеточной концентрации нейромедиатора глутамата, высвобождаемого в синаптическую щель при генерации ПД пресинаптическим нейроном, описывается следующим уравнением:

$$\frac{d[G]^{(i,j)}}{dt} = -\alpha_{glu}[G]^{(i,j)} + k_{glu} \Theta(V^{(i,j)} - 30 \text{ мВ}), \quad (4)$$

где  $\Theta$  обозначает функцию Хевисайда,  $\alpha_{glu}$  – константа клиренса, а  $k_{glu}$  – эффективность высвобождения глутамата.

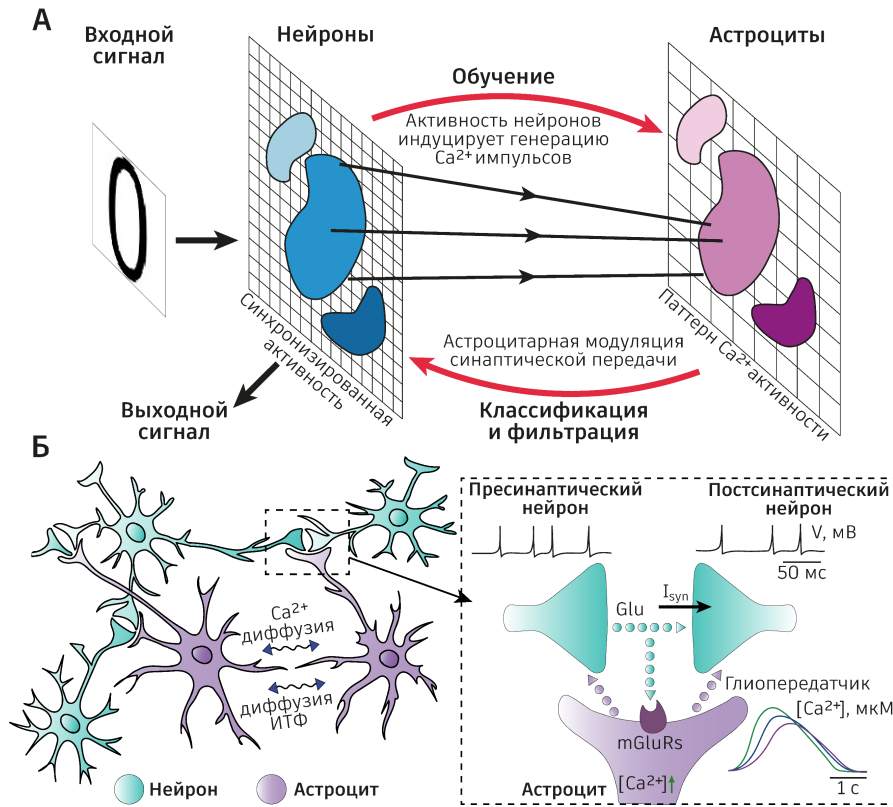


Рис. 1. Концепция модели формирования кратковременной памяти в спайковой нейрон-астроцитарной сети за счет астроцитарной модуляции синаптической передачи. (а) Схема модели нейрон-астроцитарной сети, (б) схема нейрон-астроцитарного взаимодействия, реализованного в модели.

Молекулы ИТФ являются вторичным мессенджером для астроцитарной  $Ca^{2+}$  динамики и вырабатываются во время связывания глутамата с метаботропными глутаматергическими рецепторами (mGluRs) на мембране астроцита. ИТФ регулирует многие процессы в астроците, в том числе высвобождение  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума (ЭР) астроцита в его цитоплазму. Динамика внутриклеточной концентрации молекул ИТФ в астроците описывается уравнением:

$$\frac{d[IP_3]^{(m,n)}}{dt} = \frac{[IP_3^*] - [IP_3]^{(m,n)}}{\tau_{IP_3}} + J_{PLC\delta}^{(m,n)} + J_{glu}^{(m,n)} + diff_{IP_3}^{(m,n)}. \quad (5)$$

Верхний индекс  $(m, n)$  обозначает номер астроцита в сети,  $[IP_3^*]$  – равновесная внутриклеточная концентрация ИТФ, а  $1/\tau_{IP_3}$  – скорость снижения концентрации ИТФ. Поток  $J_{PLC\delta}$  описывает  $Ca^{2+}$ -индуцированное производство ИТФ фосфолипазой  $C_8$  ( $PLC\delta$ ), а диффузионный поток молекул ИТФ,  $diff_{IP_3}$ , осуществляется через гЭп-контакты между соседними астроцитами, и они имеют следующий вид:

$$J_{PLC\delta} = \frac{v_4([Ca^{2+}] + (1 - \alpha)k_4)}{[Ca^{2+}] + k_4}, \quad diff_{IP_3} = d_{IP_3}(\Delta[IP_3]), \quad (6)$$

где переменная  $[Ca^{2+}]$  описывает внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  в астроците. Параметры  $v_4$  и  $k_4$  обозначают максимальную скорость продукции и константу диссоциации ИТФ  $Ca^{2+}$ -зависимой фосфолипазой  $PLC\delta$ , соответственно,  $\alpha = 0.8$ .  $\Delta[IP_3]$  - дискретный оператор Лапласа, а параметр  $d_{IP_3}$  обозначает скорость диффузии ИТФ. Связывание глутамата с mGluRs на мембране астроцита приводит к активации фосфолипазы  $C\beta$ , ( $PLC\beta$ ) и продукции ИТФ. Такое глутамат-индуцированное повышение внутриклеточной концентрации ИТФ моделируется в виде прямоугольного импульса с заданной амплитудой и длительностью  $A_{glu}$ ,  $t_{glu}$ :

$$J_{glu} = \begin{cases} A_{glu}, & \text{если } t_0 < t \leq t_0 + t_{glu}, \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases} \quad (7)$$

Момент времени  $t_0$  соответствует времени достижения внеклеточной концентрации глутамата порогового значения  $[G]_{thr} = 0.1$  мкМ при генерации ПД не менее чем  $F_{act} \cdot N_a$  нейронами ( $F_{act} = 0.5$ ), взаимодействующими с астроцитом ( $N_a = L^2$ ):

$$\frac{1}{N_a} \sum_{(i,j) \in N_a} \Theta([G]^{(i,j)} - [G]_{thr}) > F_{act}. \quad (8)$$

В данной работе для описания динамики внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  в астроците используется биофизическая модель Уллаха<sup>5</sup>. Данная модель описывает процесс генерации  $Ca^{2+}$  импульса в астроците  $(m, n)$  в ответ на повышение внутриклеточной концентрации ИТФ, индуцируемое связыванием глутамата с mGluRs на мембране астроцита:

$$\begin{cases} \frac{d[Ca^{2+}]^{(m,n)}}{dt} = J_{ER}^{(m,n)} - J_{pump}^{(m,n)} + J_{leak}^{(m,n)} + J_{in}^{(m,n)} - J_{out}^{(m,n)} + diff_{Ca}^{(m,n)}, \\ \frac{dh^{(m,n)}}{dt} = a_2(d_2 \frac{[IP_3]^{(m,n)}}{[IP_3]^{(m,n)} + d_3} + d_1(1 - h^{(m,n)}) - [Ca^{2+}]^{(m,n)}h^{(m,n)}); \end{cases} \quad (9)$$

здесь  $[Ca^{2+}]$  обозначает концентрацию  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, а  $h$  обозначает долю открытых ИТФ-зависимых кальциевых рецепторов ( $IP_3Rs$ ) на ЭР.  $a_2$  - константа ингибирования  $Ca^{2+}$ .  $d_1$ ,  $d_2$  и  $d_3$  — константы диссоциации для ИТФ, для ингибирования  $Ca^{2+}$  и рецептора для ИТФ, соответственно. Потoki ионов  $Ca^{2+}$  вычисляются согласно формулам:

$$J_{ER} = c_1 v_1 \left( \frac{[IP_3]}{[IP_3] + d_1} \right)^3 \cdot \left( \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + d_5} \right)^3 \cdot h^3 \cdot \left( \frac{c_0 - [Ca^{2+}]}{c_1} - [Ca^{2+}] \right), \quad (10)$$

$$J_{out} = k_1 [Ca^{2+}], \quad J_{pump} = \frac{v_3 [Ca^{2+}]^2}{[Ca^{2+}]^2 + k_3^2}, \quad J_{in} = v_5 + \frac{v_6 [IP_3]^2}{[IP_3]^2 + k_2^2}$$

$$J_{leak} = c_1 v_2 \left( \frac{c_0 - [Ca^{2+}]}{c_1} - [Ca^{2+}] \right), \text{diff}_{Ca} = d_{Ca} (\Delta [Ca^{2+}]).$$

Повышение внутриклеточной концентрации ИТФ приводит к открытию ИТФ-зависимых кальциевых каналов на мембране ЭР и выходу  $Ca^{2+}$  из ЭР в цитоплазму, что описывается потоком  $J_{ER}$ .  $J_{pump}$  обозначает АТФ-зависимый перенос кальция из цитоплазмы обратно в ЭР.  $J_{leak}$  обозначает пассивную утечку  $Ca^{2+}$  из ЭР в цитозоль.  $J_{in}$  и  $J_{out}$  обозначают обмен  $Ca^{2+}$  с внеклеточным пространством.  $\text{diff}_{Ca}$  представляет собой диффузию  $Ca^{2+}$  через гЭП-контакты между соседними астроцитами,  $d_{Ca}$  обозначает скорость диффузии  $Ca^{2+}$ . Параметры  $c_0$  и  $c_1$  обозначают общую концентрацию  $Ca^{2+}$  в клетке, отнесённую к объёму цитозоли, и отношение объёма ЭР к объёму цитозоли, соответственно. Параметры  $v_1$ ,  $v_2$ ,  $v_3$ ,  $v_5$  и  $v_6$  – максимальные скорости ИТФ-зависимого SICR, утечки  $Ca^{2+}$  из ЭР, закачки  $Ca^{2+}$  в ЭР с помощью SERCA, утечки  $Ca^{2+}$  через плазматическую мембрану и ёмкостного кальциевого тока, соответственно.  $k_1$  – константа скорости высвобождения  $Ca^{2+}$ ,  $k_2$  – константа полунасыщения для зависимого от агониста поступления  $Ca^{2+}$ ,  $k_3$  – константа активации для SERCA и  $d_5$  – константа диссоциации для активации  $Ca^{2+}$ .

Генерация  $Ca^{2+}$  импульса в астроците приводит к высвобождению из астроцита глиопередатчика, воздействие которого на пре- и постсинаптические терминалы близрасположенного синапса приводит к изменению эффективности синаптической передачи. В работе рассматривается экспериментально подтвержденный глиопередатчик – глутамат, действие которого может приводить к усилению глутаматергических синапсов<sup>16</sup>. В модели воспроизводятся следующие эффекты астроцитарной модуляции синаптической передачи: (i) потенцирование синапса посредством генерации медленных возбуждающих постсинаптических токов (SICs)<sup>17</sup>; и (ii) mGluR-зависимое гетеросинаптическое облегчение пресинаптического высвобождения нейромедиатора глутамата<sup>18</sup>. Астроцит-индуцированное усиление синаптической передачи в модели описывается следующим образом:

$$v_{Ca} = v_{Ca}^* \Theta([Ca^{2+}] - [Ca]_{thr}) \Theta(F - F_{astro}), \quad F = \frac{1}{N_a} \sum_{(i,j) \in N_a} \Theta(V^{(i,j)} - 30 \text{ мВ}), \quad (11)$$

где параметр  $v_{Ca}^*$  описывает силу астроцитарной модуляции синаптической передачи, при условии, что концентрация  $Ca^{2+}$  превышает пороговое значение  $[Ca]_{thr} = 0.15$  мкМ, необходимое для высвобождения глиопередатчика; и доля нейронов, генерирующих в

<sup>16</sup>Fellin T. et al. Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors //Neuron. – 2004. – Т. 43. – №. 5. – С. 729-743.

<sup>17</sup>Chen N. et al. Nucleus basalis-enabled stimulus-specific plasticity in the visual cortex is mediated by astrocytes //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2012. – Т. 109. – №. 41. – С. E2832-E2841

<sup>18</sup>Navarrete M., Araque A. Endocannabinoids potentiate synaptic transmission through stimulation of astrocytes //Neuron. – 2010. – Т. 68. – №. 1. – С. 113-126.

данный момент времени ПД,  $F$ , от общего числа нейронов  $N_a$ , связанных с этим астроцитом, больше порогового значения  $F_{astro} = 0.375$ . Длительность астроцитарной модуляции синаптической передачи фиксирована и равна  $\tau_{astro} = 250$  мс.

На рис. 2 показана динамика мембранного потенциала нейронов (рис. 2 а, г), внеклеточной концентрации глутамата, высвобожденного в результате генерации ПД этими нейронами (рис. 2 б, д), и внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  в соответствующих астроцитах (рис. 2 в, е) во время обучения нейрон-астроцитарной сети на один информационный сигнал и тестирования кратковременной памяти модели на сигнал из обучения и новый сигнал. Рис. 2 а-в соответствуют нейрону, принадлежащему стимул-специфичному ансамблю и взаимодействующему с ним астроциту, а рис. 2 г-е нейрону и астроциту, принадлежащим остальной части сети. Во время обучения генерация ПД нейроном (Рис. 2 а), приводит к повышению внеклеточной концентрации глутамата (рис. 2 б). Синхронизированная активность в ансамбле нейронов, вызывает повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  во взаимодействующем с этим ансамблем астроците (рис. 2 в). Генерация  $Ca^{2+}$  импульса в астроците приводит к высвобождению глиопередатчика, который влияет на силу всех синаптических связей, топологически расположенных в зоне, соответствующей данному астроциту. Такая астроцитарная модуляция приводит к увеличению частоты генерации ПД нейрона во время предъявления тестового сигнала (Рис. 2 а в сравнении с Рис. 2 г).

Был проведен статистический анализ корреляции выходных сигналов с сигналами обучения от размера ансамбля нейронов, взаимодействующего с одним астроцитом ( $L \times L$ ). Было выявлено, что при низких дисперсиях шума (от 0 до 0.1) наибольшее медианное значение корреляции составило 0.98 при значениях параметра  $L \in [2,5]$ ; при более высоких дисперсиях шума (от 0.12 до 0.2) наибольшее медианное значение корреляции составило 0.92 при  $L = 4$ . Также было обнаружено, что при низких порогах фильтрации ( $f_0 \in [4,22]$ ) наибольшее медианное значение корреляции составило 0.975 при  $L \in [5,6]$ , а при более высоких порогах фильтрации ( $f_0 \in [24,58]$ ) наибольшее медианное значение корреляции составило 0.94 при  $L = 4$ . Таким образом, было показано, что различные размеры нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом, могут оптимизировать эффективность кратковременной памяти на разных пространственных частотах.

Также была определена максимальная емкость кратковременной памяти модели: 7 информационных сигналов. Выявлено, что емкость кратковременной памяти модели нейрон-астроцитарной сети ограничена длительностью астроцитарного  $Ca^{2+}$  импульса и длительностью астроцитарной модуляции синаптической передачи, и не зависит от количества нейронов и астроцитов в сети.

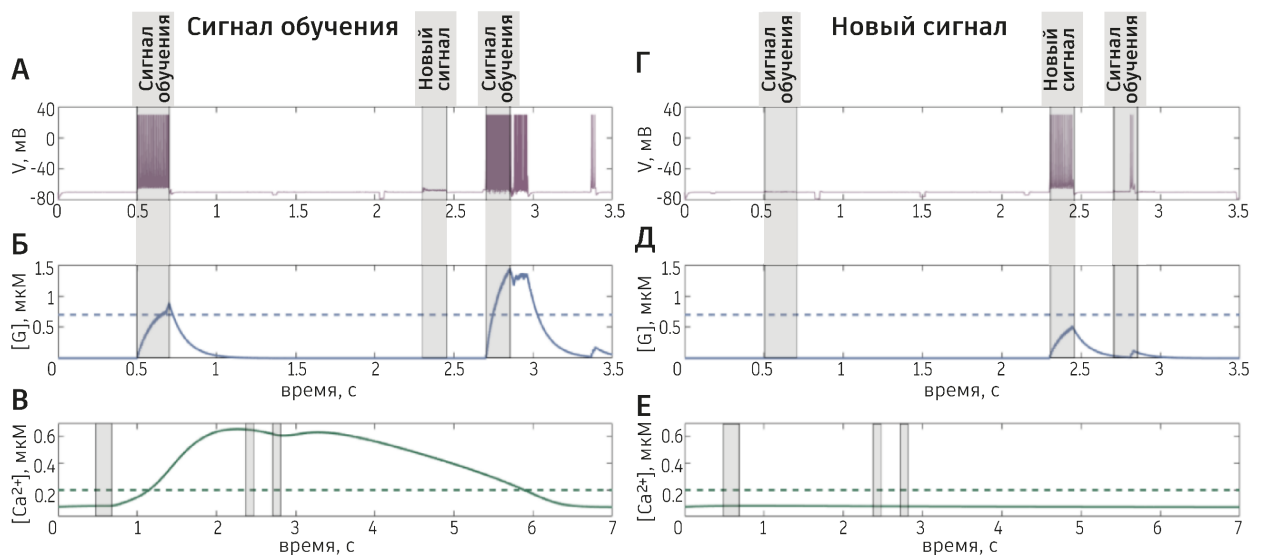


Рис. 2. Временные реализации динамических переменных модели нейрон-астроцитарной сети во время обучения и тестирования кратковременной памяти сетевой модели. (а, г) Мембранный потенциал нейронов, (б, д) внеклеточная концентрация высвобожденного глутамата и (в, е) внутриклеточная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  во взаимодействующих с этими нейронами астроцитах. Серыми прямоугольниками обозначены временные интервалы стимуляции нейронной сети.

Было проведено исследование влияние частичного блокирования астроцитарной модуляции синаптической передачи (неспособность астроцитов модулировать синаптическую передачу в некоторых синапсах) на эффективность реализации функций кратковременной памяти. Показано, что блокирование астроцитарной модуляции приводит к снижению эффективности кратковременной памяти модели нейрон-астроцитарной сети (при степени нарушения астроцитарной модуляции синаптической передачи, равной 50%, корреляция выходных сигналов с сигналами обучения снизилась на 9%).

**Вторая глава** посвящена исследованию возможности хранения 8-битных (в градациях серого) изображений в кратковременной памяти биофизической модели нейрон-астроцитарной сети за счет градуальности амплитуды астроцитарных  $\text{Ca}^{2+}$  импульсов и астроцитарной модуляции эффективности синаптической передачи. На основе результатов, полученных в первой главе диссертации, была разработана сетевая модель, нейрон-астроцитарное взаимодействие в которой было реализовано с учетом градуальности амплитуд кальциевых импульсов в астроците и астроцитарного воздействия на синаптическую передачу. Разработан численный метод реализации функций кратковременной памяти в спайковых нейронных сетях за счет механизмов нейрон-астроцитарного взаимодействия и градуальности амплитуд кальциевых импульсов в астроците, а также алгоритм обучения и тестирования модели нейрон-астроцитарной сети 8-битными (в градациях серого) зашумленными информационными сигналами.

Разработанная нейрон-астроцитарная сеть представляет собой два

взаимодействующих между собой слоя: слой СНС и слой астроцитарной сети. Для описания динамики нейрона использовалась модель Ижикевича (уравнения (1-2)). Синаптический ток вычислялся согласно уравнению (3). Динамика астроцита моделировалась с помощью биофизической модели Уллаха (уравнения (5-6, 9-10)). Астроциты в сети связаны друг с другом глп-контактами, аналогично модели, описанной в 1 главе. Каждый астроцит сети взаимодействует с ансамблем нейронов  $N_a = 16$ . Поток  $J_{glu}^{(m,n)}$  в уравнении (5) описывает глутамат-индуцированную продукцию ИТФ и моделируется следующим образом:

$$J_{glu}^{(m,n)} = \begin{cases} [G_{sum}]^{(m,n)}, & \text{если } [G_{sum}]^{(m,n)} > [G]_{thr1}, \\ 0, & \text{иначе;} \end{cases} \quad (12)$$

где  $[G]_{thr1} = 2$  мкМ – пороговое значение для суммарной концентрации глутамата, высвобождаемого всеми нейронами, связанными с астроцитом  $(m, n)$ .  $[G_{sum}]^{(m,n)}$  – суммарная концентрация глутамата, достигшая астроцита  $(m, n)$ :

$$[G_{sum}]^{(m,n)} = \left( \sum_{(i,j) \in N_a} [G]^{(i,j)} \right). \quad (13)$$

Более высокая частота генерации ПД нейронами инициирует высвобождение большего количества глутамата во внеклеточное пространство. Это, в свою очередь, приводит к увеличению длительности и амплитуды импульса  $J_{glu}^{(m,n)}$ , определяющего воздействие на астроцит. Различные по интенсивности воздействия  $J_{glu}^{(m,n)}$  приводят к генерации разных по амплитуде  $Ca^{2+}$  импульсов в астроцитах, соответствующих этим нейронам из-за разного количества генерируемого в них ИТФ (Рис. 3 а). Астроцитарная модуляция синаптической передачи в модели происходит пропорционально внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . Данная модуляция синаптической передачи моделируется следующим образом:

$$v_{Ca}^{(i,j)} = v_{Ca}^* \frac{[Ca^{2+}]^{(m,n)} - [Ca^{2+}]_{thr}}{[Ca^{2+}]_{max}} \Theta([Ca^{2+}]^{(m,n)} - [Ca^{2+}]_{thr}) \Theta([G_{sum}]^{(m,n)} - [G]_{thr2}), \quad (14)$$

где  $v_{Ca}^*$  – сила астроцит-опосредованной модуляции синаптической передачи,  $[Ca^{2+}]_{max}$  – максимальная концентрация  $Ca^{2+}$  в астроцитарном слое в текущий момент времени. Астроцитарная модуляция синаптической передачи активируется при достижении внутриклеточной концентрацией  $Ca^{2+}$  и внеклеточной концентрацией глутамата, высвобождаемого нейронами, заданных порогов  $[Ca^{2+}]_{thr}$ , и  $[G]_{thr2}$  соответственно. Продолжительность модуляции синаптической передачи астроцитами,  $\tau_{astro} = 300$  мс, была выбрана в соответствии с экспериментальными данными динамики генерации медленных постсинаптических токов, SICs.

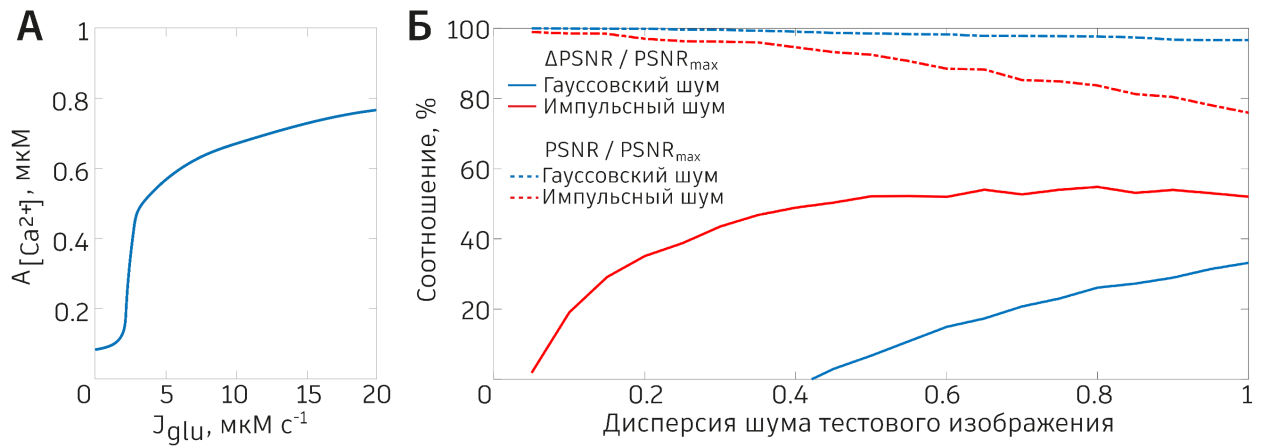


Рис. 3. Результаты тестирования возможности хранения 8-битного (в градациях серого) изображения моделью нейрон-астроцитарной сети. (а) Зависимость амплитуды  $Ca^{2+}$  сигналов от амплитуды  $J_{glu}$  в одном астроците. (б) Зависимость PSNR декодированного из нейронного слоя выходного сигнала от дисперсии шума в тестовом изображении.

Для тестирования устойчивости хранения 8-битного (в градациях серого) информационного сигнала в разработанной модели нейрон-астроцитарной сети к шуму, была исследована эффективность распознавания информационных сигналов в зависимости от дисперсии шума в тестовом изображении. В качестве показателя эффективности использовалась метрика пикового отношения сигнал-шум (peak signal-to-noise ratio – PSNR). Показано, что в случае гауссовского шума сеть способна улучшить качество искаженного изображения на 30%, а в случае импульсного шума - на 50% (Рис. 3 б). На данном рисунке  $PSNR_{max}$  соответствует значению метрики PSNR при предъявлении сигнала обучения в качестве теста ( $PSNR_{max} = 18.3$  дБ).

**Третья глава** диссертации посвящена исследованию эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи и Хеббовской STDP синаптической пластичности в процессах формирования памяти в нейронной сети. Для включения в модель долговременного обучения, предложенная в первой главе биофизическая модель нейрон-астроцитарной сети была структурно модифицирована и был добавлен механизм обучения синаптических связей согласно правилу STDP. Модель сети включает в себя три взаимодействующих слоя: слой пирамидальных (возбуждающих) нейронов, слой интернейронов (тормозных нейронов) и астроцитарный слой. Пирамидальные нейроны связаны внутри слоя возбуждающими синапсами (обозначение связей: EE). Пирамидальные нейроны двунаправленно взаимодействуют с интернейронами (EI). Интернейроны связаны с пирамидальными нейронами (IE) и не связаны между собой. Аналогично моделям, описанным в первых двух главах, в третьей главе для описания динамики мембранного потенциала нейрона и внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  в астроците использовались модели Ижикевича (уравнения (1-2)) и Уллаха (уравнения (5-6, 9-10)), соответственно.

Астроциты сети связаны гЭп-контактами друг с другом и двунаправленно взаимодействуют с ансамблем пирамидальных нейронов, аналогично модели, приведенной в 2 главе. Входные сигналы подавались на слой пирамидальных нейронов. Выходной сигнал считывался, как частота генерации ПД пирамидальными нейронами. В предлагаемой модели сети синаптические веса динамически изменяются во время обучения, согласно Хеббовской пластичности STDP только для ЕЕ и ІЕ синаптических связей. Синаптические веса для синапсов ЕІ фиксированы и равны  $\omega_{synEI} = 0.1$ . Индуцированное астроцитами увеличение веса возбуждающих синапсов,  $\omega_{synEE}$ , по аналогии с предложенной моделью в 1 главе уравнение (11) описывается следующим образом:

$$\begin{aligned} \overline{\omega_{synEE}} &= \omega_{synEE}(1 + v_{Ca}), \omega_{synEE} \in [10^{-4}, \omega_{synEEmax}]; \\ v_{Ca} &= v_{Ca}^* \Theta([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{thr}) \Theta(F - F_{astro}), \end{aligned} \quad (15)$$

где  $\omega_{synEE}$  - вес возбуждающего синапса, обученного в соответствии с правилом STDP,  $v_{Ca}^*$  описывает силу астроцитарной модуляции синаптической передачи,  $[Ca^{2+}]_{thr}$  обозначает порог внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , при достижении которого происходит высвобождение глиопередатчика из астроцита. Астроцитарная модуляция синаптической передачи активируется, когда внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$  превышает заданный порог  $[Ca^{2+}]_{thr}$ , и доля активных нейронов,  $F$ , от общего числа нейронов  $N_a$ , связанных с этим астроцитом, больше порогового значения  $F_{astro} = 0.5$ . Длительность индуцированного астроцитами усиления синаптической передачи фиксирована и равна  $\tau_{astro} = 20$  мс. Синаптический ток вычисляется согласно уравнению (3). К реализованной модели нейрон-астроцитарной сети был применен разработанный алгоритм непрерывного ситуационного обучения и тестирования функции кратковременной памяти, представленный на Рис. 4.

Для оценки влияния астроцитов на формирование памяти в модели нейрон-астроцитарной сети, были рассчитаны зависимости корреляции выходных информационных сигналов с сигналами обучения от дисперсии шума тестовых входных сигналов (рис. 5). Различия в корреляции между выходными сигналами нейрон-астроцитарной сети и нейронной сети (красная кривая по сравнению с синей кривой) показывают, что включение в сетевую модель астроцитарной модуляции синаптической передачи увеличивает корреляцию на 10% при высокодисперсном шуме ( $\geq 0.3$ ) относительно нейронной сети, обученной только в соответствии с алгоритмом обучения в форме Хеббовской пластичности STDP.

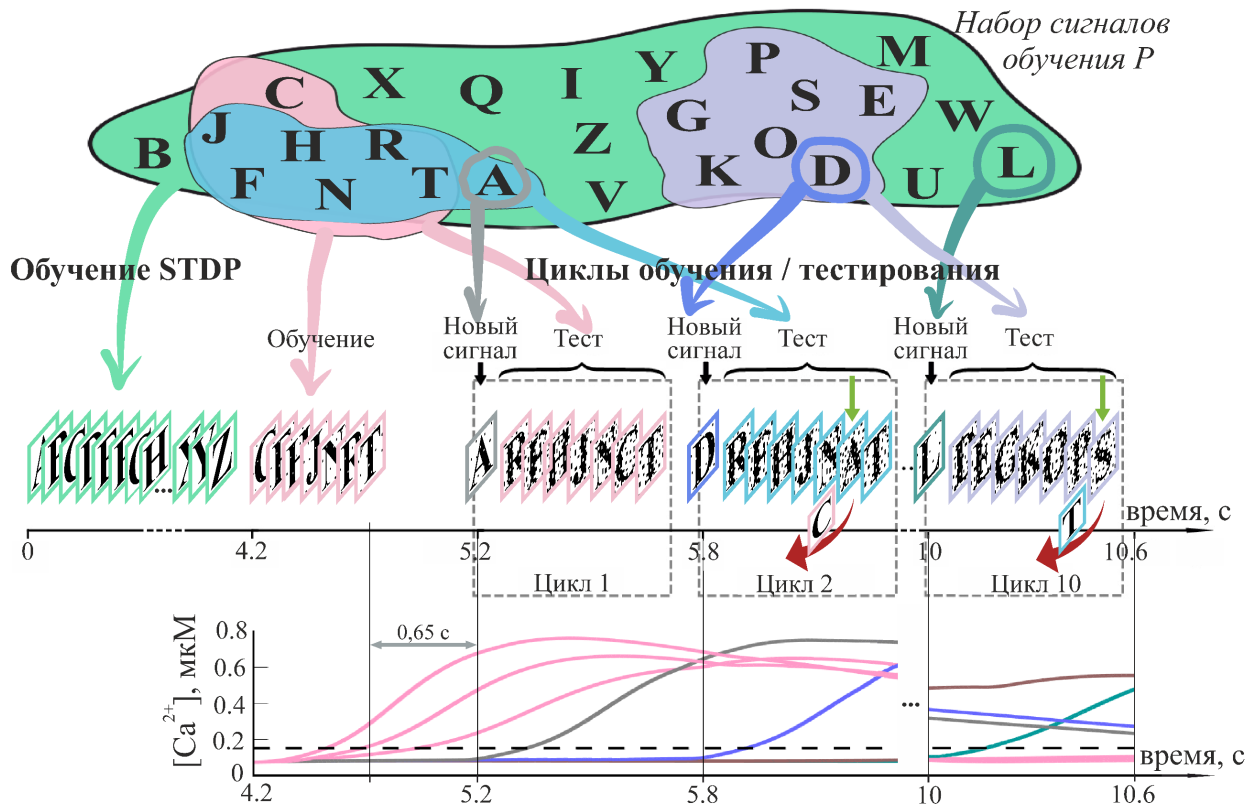


Рис. 4. Алгоритм непрерывного ситуационного обучения и тестирования кратковременной памяти модели нейрон-астроцитарной сети.

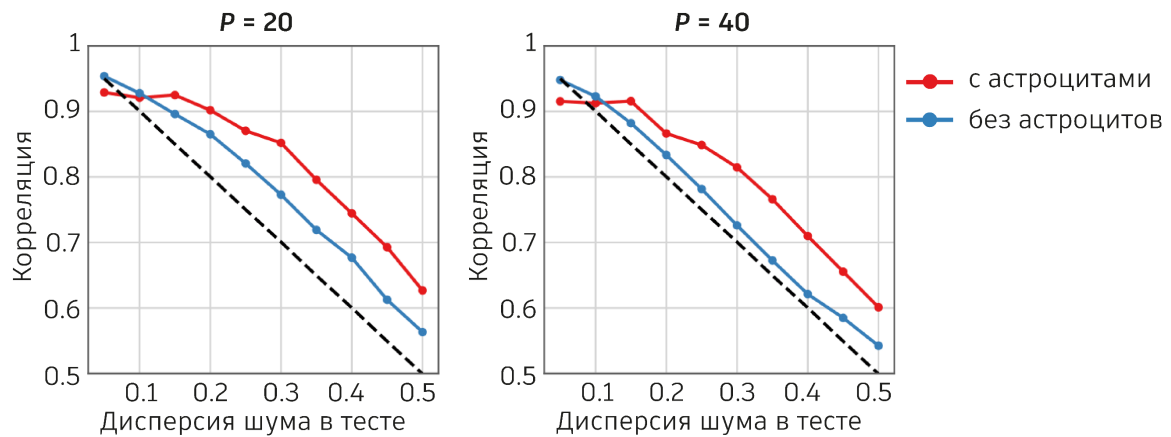


Рис. 5. Усредненная по всем тестовым входным информационным сигналам корреляция между выходными сигналами и сигналами обучения в зависимости от дисперсии шума в тестовых сигналах. Красным цветом показаны результаты для модели с учетом астроцитарной модуляции синаптической передачи, синим - без нее; для 20 и 40 информационных сигналов в обучении. Черной пунктирной кривой показана средняя корреляция тестовых зашумленных сигналов с сигналами обучения.

В четвертой главе диссертации разработанные математические модели, численные методы и алгоритмы обучения и тестирования биофизических моделей нейрон-астроцитарных сетей были реализованы в виде комплекса программ для моделирования и исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования

краткосрочной и долговременной памяти. Схематическая иллюстрация структуры предложенного программного комплекса представлена на Рис. 6.

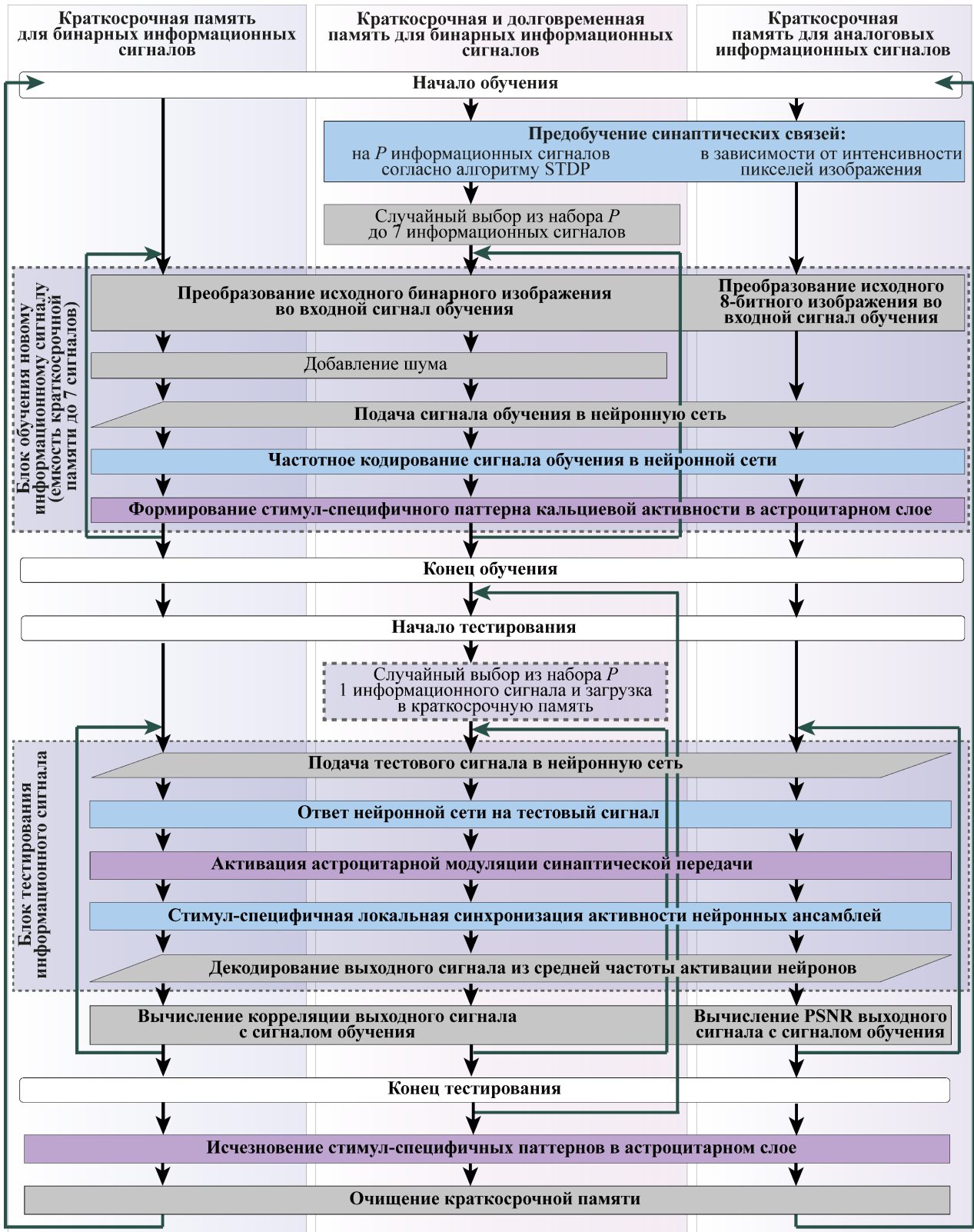


Рис. 6. Схематическая иллюстрация структуры предложенного программного комплекса для моделирования и исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования краткосрочной и долговременной памяти.

В *заключении* приведены основные выводы работы, которые заключаются в следующем:

1. Исследована эффективность кратковременной памяти (корреляция выходных сигналов с сигналами обучения) в биофизической модели нейрон-астроцитарной сети в зависимости от топологии двунаправленного взаимодействия между нейронной и астроцитарной сетями. Показано, что наибольшая эффективность кратковременной памяти достигается при небольшом размере нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом (16-25 нейронов). Выявлено, что блокирование астроцитарной модуляции синаптической передачи (неспособность астроцитов модулировать синаптическую передачу в некоторых синапсах) приводит к ухудшению реализации функций кратковременной памяти в модели нейрон-астроцитарной сети. При степени нарушения астроцитарной модуляции синаптической передачи, равной 50%, средняя корреляция выходных сигналов с сигналами обучения составила 0.84, что значительно ниже, чем в режиме работы модели нейрон-астроцитарной сети в отсутствии нарушений (корреляция 0.93).

2. Емкость кратковременной памяти в биофизической модели нейрон-астроцитарной сети определяется длительностью астроцитарных кальциевых импульсов и астроцит-опосредованной модуляции синаптической передачи, и не зависит от числа астроцитов и нейронов в сети.

3. Реализована биофизическая модель нейрон-астроцитарной сети, способная осуществлять кодирование 8-битных (в градациях серого) информационных сигналов, благодаря разработанному численному методу реализации функций кратковременной памяти в спайковых нейронных сетях за счет градуальности нейрон-астроцитарного взаимодействия.

4. Разработана биофизическая модель нейрон-астроцитарной сети, способная хранить информацию за счет взаимодействия двух механизмов синаптической пластичности: кратковременной астроцитарной модуляции синаптической передачи и долговременной Хеббовской STDP пластичности. Впервые показано, что два этих механизма могут быть успешно реализованы одновременно, обеспечивая запись, хранение и извлечение информационных сигналов с высокой степенью пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей. Разработан алгоритм непрерывного ситуационного обучения и тестирования функции кратковременной памяти в предложенных спайковых моделях нейрон-астроцитарных сетей.

5. Разработан программный комплекс, реализующий функции кратковременной и долговременной памяти на основе биофизических моделей нейрон-астроцитарных сетей, предназначенный для исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе

формирования кратковременной памяти в мозге и построении на его основе систем нейроморфного искусственного интеллекта.

### ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Публикации в изданиях, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных*

*Scopus и Web of Science*

1. Gordleeva S, Tsybina Y. A., Krivonosov M. I., Tyukin I. Y., Kazantsev V. B., Zaikin A. A., Gorban A. N. Situation-based neuromorphic memory in spiking neuron-astrocyte network // IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems. – 2023. – С. 1-15. (журнал **Q1, K1**)

2. Li Z., Tsybina Y., Gordleeva S., Zaikin A. Impact of Astrocytic Coverage of Synapses on the Short-Term Memory of a Computational Neuron-Astrocyte Network // Mathematics. – 2022. – Т. 10. – №. 18. – С. 3275. (журнал **Q1, K1**)

3. Tsybina Y., Kastalskiy I., Krivonosov M., Zaikin A., Kazantsev V., Gorban A. N., Gordleeva S. Astrocytes mediate analogous memory in a multi-layer neuron-astrocyte network // Neural Computing and Applications. – 2022. – Т. 34. – №. 11. – С. 9147-9160. (журнал **Q1, K1**)

4. Gordleeva S. Y., Tsybina Y. A., Krivonosov M. I., Ivanchenko M. V., Zaikin A. A., Kazantsev V. B., Gorban A. N. Modeling working memory in a spiking neuron network accompanied by astrocytes // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2021. – Т. 15. – С. 631485. (журнал **Q1, K1**)

*Публикации в сборниках трудов конференций, индексируемые в Scopus и/или Web of Science*

5. Tsybina Y. A., Zaikin A. A., Gordleeva S. Y. Information Processing in Spiking Neuron-Astrocyte Network in Ageing // International Conference on Neuroinformatics. – Cham : Springer International Publishing, 2022. – С. 436-447.

6. Tsybina Y., Gordleeva S., Krivonosov M., Kastalskiy I., Zaikin A., Gorban A. Modelling working memory in neuron-astrocyte network // 2021 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). – IEEE, 2021. – С. 1-6.

7. Kastalskiy I., Tsybina Y., Kazantsev V., Gordleeva S. Astrocytes' signals guided storage and retrieval of patterns by an SNN // 2021 Third International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). – IEEE, 2021. – С. 34-37.

8. Tsybina Y., Krivonosov M., Gordleeva S., Zaikin A., Gorban A. Short-term memory in neuron-astrocyte network // 2020 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR). – IEEE, 2020. – С. 245-247.

9. Gordleeva S., Tsybina Y., Krivonosov M., Zaikin A., Ivanchenko M., Gorban A. Astrocytes organize associative memory // Advances in Neural Computation, Machine Learning, and Cognitive Research III: Selected Papers from the XXI International Conference on Neuroinformatics, October 7-11, 2019, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia. – Springer International Publishing, 2020. – С. 384-391.

***Публикации в сборниках трудов конференций, индексируемые в РИНЦ***

10. Цыбина Ю. А., Кастальский И. А., Заикин А. А., Гордлеева С. Ю. Обработка аналоговой информации спайковой нейрон-астроцитарной сетью //М34 Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. Труды XXII. – 2022. – С. 152.
11. Цыбина Ю. А., Заикин А. А., Гордлеева С. Ю. Влияние астроцитов на процессы обработки и хранения информации в спайковой нейронной сети //Динамические системы. Теория и приложения. – 2022. – С. 90-92.
12. Цыбина Ю. А., Кривоносов М. И., Заикин А. А., Горбань А. Н., Гордлеева С. Ю. Моделирование кратковременной памяти в спайковой нейрон-астроцитарной сети //М34 Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. Труды XXI. – 2021. – С. 395.
13. Цыбина Ю. А., Гордлеева С. Ю., Кривоносов М. И., Заикин А. А. Моделирование рабочей памяти в нейрон-астроцитарных сетях //Труды XXV научной конференции по радиофизике. – 2021. – С. 441-442.
14. Цыбина Ю. А., Гордлеева С. Ю., Кривоносов М. И., Иванченко М. В., Заикин А. А. Ассоциативная память в модели нейрон-астроцитарной сети //Нелинейные волны-2020. – 2020. – С. 275-276.
15. Цыбина Ю. А., Кривоносов М. И., Заикин А. А., Горбань А. Н., Гордлеева С. Ю. Кратковременная рабочая память в нейрон-астроцитарной сети //Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. – 2020. – С. 407-408.
16. Лотарева Ю. А., Гордлеева С. Ю., Кривоносов М. И., Заикин А. А., Иванченко М. В., Горбань А. Н. Ассоциативная память в простейшей модели нейрон-астроцитарной сети //Труды XXIII научной конференции по радиофизике, посвященной 100-летию со дня рождения НА Железцова. – 2019. – С. 239-242.

***Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ***

1. Цыбина Ю. А., Гордлеева С. Ю., Кривоносов М. И., Заикин А. А., Горбань А. Н. Программа моделирования кратковременной памяти в нейрон-астроцитарной сети: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020666471, 2020.
2. Цыбина Ю. А., Гордлеева С. Ю., Казанцев В.Б. Новая архитектура аналоговой памяти на основе нейрон-астроцитарной сети мозга: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022610891, 2022.
3. Цыбина Ю. А., Гордлеева С. Ю., Казанцев В.Б. Симулятор рабочей памяти на основе многослойной нейрон-астроцитарной сети: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022617606, 2022.
4. Цыбина Ю. А., Гордлеева С. Ю., Казанцев В.Б. Программный комплекс моделирования астроцит-опосредованного развития патологий и старения в мозге для тестирования фармакологических воздействий: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022682343, 2022.

**ЦЫБИНА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**ВЛИЯНИЕ АСТРОЦИТОВ НА КРАТКОВРЕМЕННУЮ ПАМЯТЬ В БИОФИЗИЧЕСКИХ  
МОДЕЛЯХ НЕЙРОН-АСТРОЦИТАРНЫХ СЕТЕЙ МОЗГА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Подписано к печати 14.06.2024 г. Формат 60x90 1/16  
Бумага офсетная №1. Тираж 100 экз. Заказ № 40

---

Отпечатано в типографии ИП Сеницын А.Е.  
603155, г. Нижний Новгород, ул. Провиантская, 8