

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского»

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук

Научные руководители:

доктор физико-математических наук,
профессор кафедры нейротехнологий
Гордлеева Сусанна Юрьевна

доктор физико-математических наук,
зав. кафедрой нейротехнологий
Казанцев Виктор Борисович

Нижегород - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 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	16
1.1 Описание модели.....	17
1.2 Результаты.....	28
1.3 Заключение по главе 1	45
Глава 2. Исследование возможности хранения 8-битных (в градациях серого) изображений в кратковременной памяти биофизической модели нейрон- астроцитарной сети	47
2.1 Описание модели.....	48
2.2 Результаты.....	55
2.3 Заключение по главе 2	59
Глава 3. Исследование эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи и Хеббовской STDP синаптической пластичности в процессах формирования кратковременной памяти в спайковой модели нейронной сети	61
3.1 Описание модели.....	62
3.2 Результаты.....	68
3.3 Заключение по главе 3	78
Глава 4. 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	80
4.1 Описание реализованного комплекса программ.....	80
4.2 Настройка математических моделей нейрон-астроцитарных сетей, выбор значений параметров	83
4.3 Оценка ошибки интегрирования.....	91
4.4 Заключение по главе 4	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DMS – отложенное сравнение с образцом (англ. DMS - delayed matching to sample);

ПД – потенциал действия;

STDP – пластичность, зависящая от взаимных времен импульсов (англ. Spike time dependent plasticity);

SNN – сети импульсных нейронов (англ. Spiking neural network);

ИТФ – инозитол 1,4,5-трифосфат (англ. inositol 1,4,5-trisphosphate);

Ca^{2+} – ионы кальция;

mGluRs – метаботропные глутаматные рецепторы (англ. metabotropic glutamate receptors);

ЭР – эндоплазматический ретикулум (англ. ER - endoplasmic reticulum);

IP3Rs – ИТФ-зависимые Ca^{2+} рецепторы на мембране ЭР (англ. inositol 1,4,5-trisphosphate receptors);

SICs – медленные входные токи (англ. slow inward currents);

PSNR – пиковое отношение сигнал-шум (англ. peak signal-to-noise ratio).

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Понимание принципов обработки и хранения информации в головном мозге является одной из основных задач нейронауки [1-12]. Память является важным аспектом когнитивной функции, обеспечивая возможность запоминания информации, формирования знаний и опыта для дальнейшего использования в повседневной жизни. Системная нейробиология рассматривает память как существенно сложную парадигму, включающую различные типы и формы. Память классифицируется по продолжительности хранения информации на несколько типов, таких как мгновенная (ультракратковременная), кратковременная и долговременная память. При восприятии органами чувств, информация временно сохраняется в мгновенной памяти (длительность порядка 1 секунды), затем переходит в кратковременную память (длительность до 1-2 минут, емкость 7 ± 2 информационных сигналов в зависимости от сложности информации [13]) для использования в течение периода задержки. Часть информации после использования забывается, а другая часть переходит в долговременную память, где может храниться от нескольких дней и более, например, в течение всей жизни. Различные типы памяти ассоциируются с определенными нейронными ансамблями и областями мозга, а также включают разные нейрофизиологические механизмы [14-17]. По сенсорной модальности память классифицируют на визуальную, аудиальную, вкусовую, обонятельную, моторную и др.

У приматов визуальная кратковременная память изучалась в задачах задержки, таких как отложенное сравнение с образцом (DMS), которые требуют удержания памяти в течение короткого периода времени задержки, длительностью несколько секунд [18]. Записи сигналов префронтальной коры обезьян во время периода задержки показали, что некоторые нейроны проявляли постоянную и стимул-

специфичную активность [19-25]. Классические теоретические модели памяти предполагают, что информация сохраняется в стабильной активации устойчивых нейронных контуров в сети на протяжении всего времени хранения информационного сигнала [1, 3, 26-29]. Такие модели кратковременной памяти предполагают, что генерация устойчивой активности может быть результатом внутренних свойств нейронов (включая бистабильность [30] и кальций-зависимые долгосрочные изменения в возбудимости нейронов [31]) и может быть вызвана связностью в нейронной цепи прямой [5, 32] или рекуррентной архитектуры [33-35]. В таких моделях процесс хранения информации является нестабильными даже при незначительном изменении структуры сети, а также данные системы характеризуются энергетической неэффективностью [36].

В данный момент гипотеза устойчивой активности во время периода задержки подвергается критическому анализу [37-38] на основе экспериментальных данных нейробиологических экспериментов на грызунах и приматах, которые показали, что устойчивая активность не сохраняется на всем периоде задержки, а скорее наблюдается последовательное переключение активности между нейронами. Это свидетельствует о том, что нейронная сеть префронтальной коры может поддерживать кратковременную память на основе динамически изменяющейся нейронной активности [39-43]. В теоретических исследованиях также было предложено понятие осцилляционных подциклов хранения 7 ± 2 в осцилляционных нейронных сетях [13]. Другие модели используют осцилляционную активность сетей спайковых нейронов после деполяризации для запоминания набора информационных сигналов на различных фазах ритмических осцилляций [44-45].

В настоящее время в основе общепризнанной экспериментально обоснованной гипотезы о клеточных механизмах формирования памяти находятся механизмы синаптической пластичности [46-49]. Синаптическая пластичность предполагает регуляцию эффективности отдельных синапсов в ответ на определенные паттерны

нейронной активности. Впервые идея о синаптической пластичности была высказана Сантьяго Рамон-и-Кахалем. Позже Дональд Олдинг Хебб в 1949 году сформулировал постулат синаптической пластичности [50]. Первые подтверждения данного постулата были получены в экспериментальных исследованиях на кроликах: многократная активация возбуждающих синапсов в гиппокампе приводила к увеличению силы задействованных синапсов. Полученный эффект был назван долговременной потеннциацией. Позже были обнаружены и другие типы синаптической пластичности, такие как: долговременная депрессия, метапластичность и гомеостатическая пластичность. Это послужило толчком к разработке новых моделей памяти на основе синаптической пластичности [4, 51-54]. В таких моделях элементы памяти сохраняются в стимул-специфичных паттернах синаптических весов в нейронной сети. Для реализации функций кратковременной 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 [4, 55-58]. Несмотря на значительный прогресс в выявлении нейрофизиологических механизмов функционирования кратковременной памяти у млекопитающих [1, 29, 59], дебаты о нейрональной активности во время периода задержки, которая, возможно, является ключом к пониманию механизмов кратковременной памяти, продолжаются [25, 60].

Помимо нейронов, в головном мозге есть глиальные клетки, одним из типов которых являются астроциты. Долгое время астроциты рассматривались как вспомогательные клетки для нейронов, обеспечивающие им питание и защиту. Однако современные исследования показывают, что астроциты играют более активную и сложную роль в функционировании мозга, чем просто «вспомогательные». Список функций, выполняемых астроцитами, постоянно обновляется и пересматривается [61-66]. Несколько исследований обсуждают роль астроцитов в восприятии сенсорных стимулов [67-70], пространственно-временной

координации сигнализации нейронных сетей [71-79], обработке информации и когнитивных функциях [80-82]. Все больше доводов скапливается в пользу теории непрерывной и совместной координированной деятельности нейрон-астроцитарных сетей мозга [83-85]. Астроциты способны генерировать импульсы химической активности, реагируя на нейронную активность повышением уровня внутриклеточной концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) [86]. Ca^{2+} импульсы в астроцитах вызывают высвобождение химических медиаторов (называемых «глиотрансмиттерами»), которые способны регулировать эффективность синаптической передачи между нейронами [87]. Модулируя синаптическую передачу, астроциты выступают в качестве третьей части так называемых трехсторонних синапсов [88-89]. Данные показывают, что астроциты оказывают влияние на синаптическую пластичность, активность нейронной сети, память и поведение (см. недавние обзоры [82, 85, 90]). Помимо активной роли астроцитов в нормальном функционировании мозга, исследователи обнаружили, что нарушение функции астроцитов может вызвать множество заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [91-93], болезнь Паркинсона [94-95], эпилепсия [96-98] и другие [99-100]. Несмотря на то, что роль, которую играют астроциты, еще не до конца понятна, эти недавние данные подтверждают гипотезу о том, что когнитивная обработка и память являются результатом не только активности нейронов, но и скоординированной деятельности как астроцитов, так и нейронов [84]. Экспериментальные данные также указывают на то, что патологические изменения в астроцитах средней префронтальной коры отрицательно влияют на эффективность кратковременной памяти, в то время как увеличение плотности астроцитов наоборот ее улучшает [101-102]. Кроме этого показано, что высвобождение глиотрансмиттеров астроцитами в гиппокампе влияет на производительность и эффективность кратковременной памяти [87, 103-104]. Астроцитарная модуляция синаптической передачи, опосредованная действием глиотрансмиттеров, может продолжаться от нескольких секунд до нескольких минут

[83, 105-108]. Накопленные экспериментальные данные, а также соответствие между временными масштабами астроцитарной модуляции синаптической передачи и функционирования кратковременной памяти позволяет предположить, что астроциты могут играть роль в механизмах формирования кратковременной памяти.

Ограничения экспериментальных техник могут стать препятствием для полного исследования механизмов памяти. В таких случаях математическое моделирование становится практически единственным доступным инструментом для исследования. В моделировании создание адекватной математической модели, способной обладать как биологической правдоподобностью, так и функциональностью обработки, до сих пор остается открытым вопросом [57, 109]. 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. Хотя участие астроцитов в обработке информации в мозге было широко показано экспериментально [82], компьютерных исследований нейронных сетей, фокусирующихся на астроцитарной модуляции синаптической передачи в контексте обучения и памяти, недостаточно. Важность компьютерного моделирования для лучшего понимания природы и поиска ответов на открытые вопросы трудно переоценить. Примеры работ, где такое моделирование принесло новые знания, многочисленны. В области моделирования астроцитов в недавнем исследовании [110] успешно продемонстрировали способность к самовосстановлению распределенной импульсной нейрон-астроцитарной сети в роботизированном приложении для предотвращения столкновениями с препятствиями. Назари и др. [111-112] изучали передачу информации между кортикальной спайковой нейронной сетью и кортикальной нейрон-астроцитарной сетью. Они показали, что спайковой кортикальной сети удалось улучшить эффективность распознавания образов без необходимости переобучения, за счет получения дополнительной информации от

нейрон-астроцитарной сети. Кроме того, ученые предложили несколько цифровых реализаций динамики астроцитов [113] и нейрон-астроцитарного взаимодействия [111,114]. В нескольких работах исследовалось, как индуцированная астроцитами динамическая координация в ансамблях нейронов [115-117] вызывает генерацию интегрированных наборов информации [74, 76, 118]. Результаты моделирования динамики астроцитов [113] и нейрон-астроцитарного взаимодействия [111, 114, 119] указывают на то, что астроциты могут действительно применяться для решения нейрокомпьютерных задач, что открывает новое фундаментальное направление исследований. В работах [120-122] исследуется влияние двунаправленного взаимодействия нейронов и астроцитов в небольших нейрон-астроцитарных популяциях на динамическую координацию в мозге. Первая математическая модель, которая показывает, что реализация кратковременной памяти в спайковой нейронной сети возможна за счет астроцитарной модуляции синаптической передачи, была предложена в работе [123], в которой соискатель является соавтором. Несмотря на существование достаточного количества экспериментальных данных, подтверждающих влияние астроцитов на синаптическую передачу [124], ее роль в механизмах обработки информации и формирования кратковременной памяти до сих пор неясна и остается предметом активных исследований.

Цель диссертационной работы

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

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

Научная новизна

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 К1, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ и системы цитирования Web of Science и Scopus (Q1) [123, 125-127], 12 статей в трудах конференций [128-139], 5 из которых индексируются в Scopus и/или Web of Science [128-132], 4 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ [140-143].

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы (170 источников). Работа изложена на 116 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 42 оригинальными рисунками и 2 таблицами.

Глава 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

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

Результаты данной главы отражены в публикациях: 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); 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); Цыбина Ю. А., Гордлеева С. Ю., Кривonosов 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; 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.

1.1 Описание модели

Разработанная модель нейрон-астроцитарной сети состоит из двух слоев: сети импульсных нейронов (SNN) и сети астроцитов (рисунок 1.1 А). 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 [144], а для динамики внутриклеточной концентрации кальция в астроците модель Уллаха [145]. Астроциты в сети связаны друг с другом локально гЭп-контактами, проницаемыми для молекул инозитол 1,4,5-трифосфата (ИТФ) и Ca^{2+} [146-149]. Входной сигнал в виде монохромного 1-битного (бинарного) изображения подавался в нейронную сеть таким образом, что один пиксель изображения соответствовал одному нейрону. Выходной сигнал декодировался как средняя частота генерации ПД нейронами. Генерация ПД пресинаптическими нейронами индуцирует высвобождение нейромедиатора глутамата в синаптические щели (рисунок 1.1 Б). Связывания глутамата с метаботропными рецепторами (mGluRs) на мембране астроцита приводит к выработке молекул ИТФ. ИТФ регулирует высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума (ЭР) астроцита в его цитоплазму. Генерация кальциевого импульса в астроците приводит к высвобождению из астроцита глиопередатчика, воздействие которого на пре- и постсинаптические мембраны близрасположенных синапсов приводит к изменению эффективности синаптической передачи.

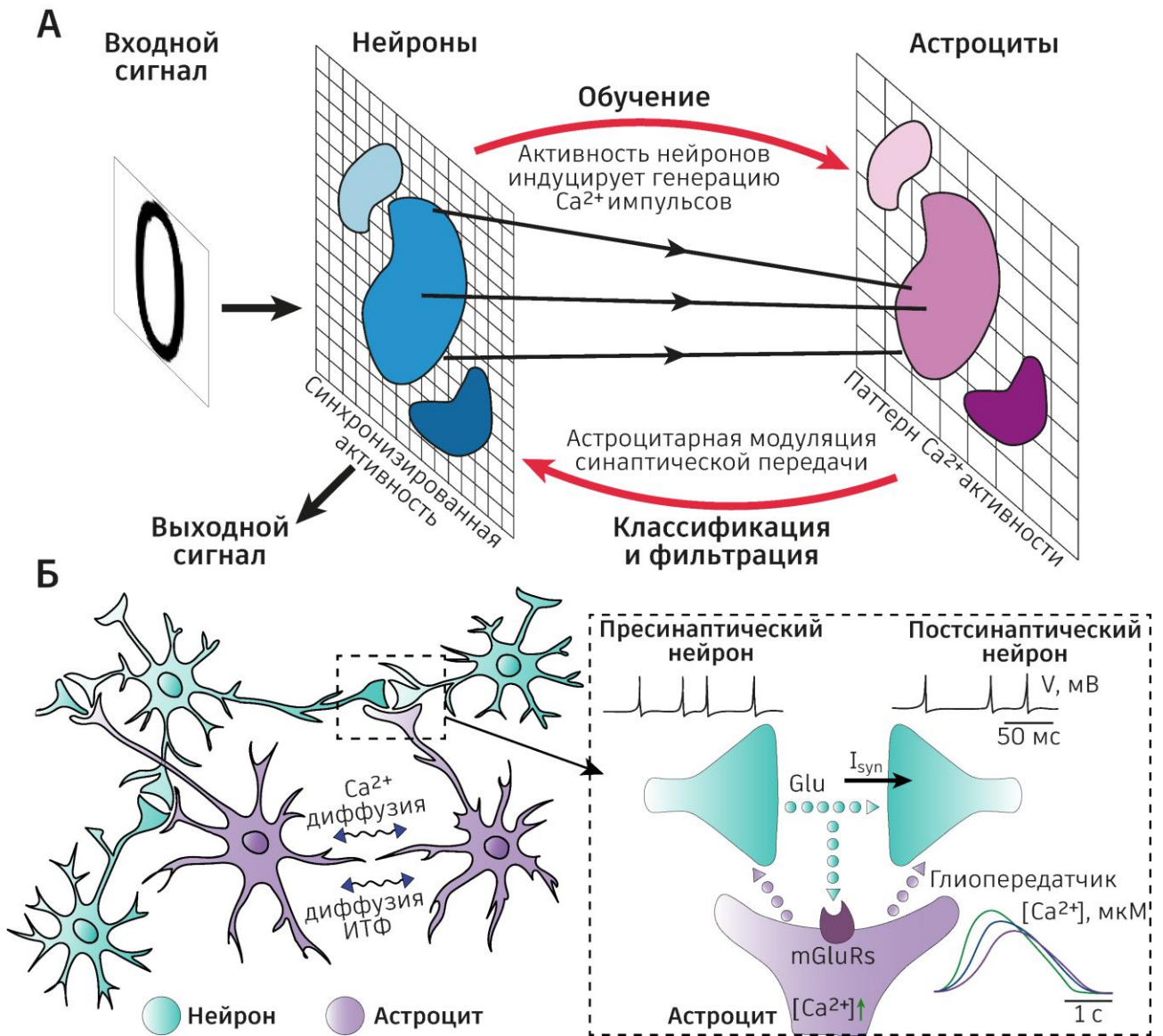


Рисунок 1.1 – Концепция модели формирования кратковременной памяти в спайковой нейрон-астроцитарной сети за счет астроцитарной модуляции синаптической передачи. А – Схема модели нейрон-астроцитарной сети. Б – Схема нейрон-астроцитарного взаимодействия, реализованного в модели.

Нейронная сеть

В данной работе для описания динамики мембранного потенциала нейрона среди множества реализованных моделей [150-154] была выбрана модель Ижикевича [144], поскольку она является вычислительно эффективной при проведении численных экспериментов для сетей, содержащих большое количество элементов и способна воспроизводить динамику практически всех типов кортикальных нейронов:

$$\begin{cases} \frac{dV^{(i,j)}}{dt} = 0.04V^{(i,j)^2} + 5V^{(i,j)} - U^{(i,j)} + 140 + I_{app}^{(i,j)} + I_{syn}^{(i,j)}, \\ \frac{dU^{(i,j)}}{dt} = a(bV^{(i,j)} - U^{(i,j)}); \end{cases} \quad (1.1)$$

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

$$\begin{cases} V^{(i,j)} = c, \\ U^{(i,j)} = U^{(i,j)} + d. \end{cases} \quad (1.2)$$

Верхний индекс (i,j) обозначает номер нейрона в сети. $I_{app}^{(i,j)}$ – входной ток, преобразованный из цифрового входного изображения. Параметры $a = 0.02$ и $b = 0.2$ описывают временной масштаб переменной U и ее чувствительность к подпороговым колебаниям V , соответственно. Параметр $c = -65$ мВ – значение сброса переменной V , и $d = 8$ описывает сброс переменной U после генерации ПД нейроном. $I_{syn}^{(i,j)}$ – суммарный синаптический ток, получаемый от всех пресинаптических нейронов, который вычисляется согласно обобщенной из [155-157] формуле:

$$I_{syn}^{(i,j)} = \sum_{k=1}^{N_{in}^{(i,j)}} \frac{\omega_{syn,k}^{(i,j)} (E_{syn} - V^{(i,j)})}{1 + \exp(-V_{pre,k} / k_{syn})}, \quad (1.3)$$

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 $\eta = 0.025$ – базовый синаптический вес, а $v_{Ca}^{(i,j)}$ – астроцитарная модуляция синаптической передачи, которая будет определена позже. V_{pre} – мембранный потенциал пресинаптического нейрона, $E_{syn} = 0$ мВ для возбуждающего синапса и $E_{syn} = -90$ мВ для

тормозного. Параметр $k_{syn} = 0.2$ мВ 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 $N_{out} = 40$, то есть каждый пресинаптический нейрон взаимодействует с N_{out} постсинаптическими нейронами. Синаптические связи в сети формируются на основе экспоненциального распределения, которое зависит от расстояния (обозначаемого как r) между каждой парой нейронов:

$$f(r) = \frac{1}{\lambda} \exp\left(-\frac{r}{\lambda}\right), r > 0, \quad (1.4)$$

где $\lambda = 5$.

Динамика внеклеточной концентрации нейромедиатора глутамата, высвобождаемого в синаптическую щель при генерации ПД пресинаптическим нейроном, описывается следующим уравнением [158]:

$$\frac{d[G]^{(i,j)}}{dt} = -\alpha_{glu}[G]^{(i,j)} + k_{glu}\Theta(V^{(i,j)} - 30 \text{ мВ}), \quad (1.5)$$

где Θ обозначает функцию Хевисайда, $\alpha_{glu} = 10 \text{ с}^{-1}$ – константа клиренса, а $k_{glu} = 600 \text{ мкМ с}^{-1}$ – эффективность высвобождения глутамата.

Молекулы ИТФ являются вторичным мессенджером для астроцитарной кальциевой динамики и вырабатываются во время связывания глутамата с mGluRs на мембране астроцита [159]. ИТФ регулирует многие процессы в астроците, в том числе высвобождение Ca^{2+} из ЭР астроцита в его цитоплазму [160]. Динамика внутриклеточной концентрации молекул ИТФ в астроците описывается уравнением:

$$\frac{d[IP_3]^{(m,n)}}{dt} = \frac{[IP_3^*] - [IP_3]^{(m,n)}}{\tau_{IP_3}} + J_{PLC\delta}^{(m,n)} + J_{glu}^{(m,n)} + diff_{IP_3}^{(m,n)}. \quad (1.6)$$

Здесь, верхний индекс (m, n) обозначает номер астроцита в сети, $[IP_3^*] = 0.16$ мкМ – равновесная внутриклеточная концентрация ИТФ, а $1/\tau_{IP_3} = 0.14$ с⁻¹ – скорость снижения концентрации ИТФ. J_{PLC_δ} инкапсулирует ИТФ, продуцируемый фосфолипазой C_8 согласно формуле:

$$J_{PLC_\delta} = \frac{v_4([Ca^{2+}] + (1 - \alpha)k_4)}{[Ca^{2+}] + k_4}, \quad (1.7)$$

где $[Ca^{2+}]$ представляет концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме астроцитов. Параметры $v_4 = 0.3$ мкМ · с⁻¹ и $k_4 = 1.1$ мкМ обозначают максимальную скорость продукции и константу диссоциации ИТФ Ca^{2+} -зависимой фосфолипазой PLC_δ , соответственно, $\alpha = 0.8$. Диффузия ИТФ (обозначена как $diff_{IP_3}$) осуществляется через гЭП-контакты между соседними астроцитами и вычисляется согласно формуле:

$$diff_{IP_3} = d_{IP_3}(\Delta[IP_3]), \quad (1.8)$$

где $\Delta[IP_3]$ - дискретный оператор Лапласа, $d_{IP_3} = 0.1$ с⁻¹ обозначает скорость диффузии ИТФ. Продукция ИТФ, стимулируемая глутаматом через mGluRs и фосфолипазу C_β , моделируется в виде прямоугольного импульса с заданной амплитудой и длительностью A_{glu} , t_{glu} :

$$J_{glu} = \begin{cases} A_{glu}, & \text{если } t_0 < t \leq t_0 + t_{glu}, \\ 0, & \text{иначе;} \end{cases} \quad (1.9)$$

где $A_{glu} = 5$ мкМ · с⁻¹, $t_{glu} = 60$ мс. Момент времени t_0 соответствует времени достижения внеклеточной концентрации высвобожденного глутамата при генерации ПД не менее чем $F_{act} \cdot N_a$ нейронами ($F_{act} = 0.5$), взаимодействующими с астроцитом ($N_a = L^2$), порогового значения $[G]_{thr} = 0.1$ мкМ:

$$\frac{1}{N_a} \sum_{(i,j) \in N_a} \Theta([G]^{(i,j)} - [G]_{thr}) > F_{act}. \quad (1.10)$$

Астроцитарная сеть

В данной работе используется биофизическая модель Уллаха [145] для описания динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците. Данная модель описывает процесс генерации кальциевого импульса в астроците (m, n) в ответ на повышение внутриклеточной концентрации ИТФ, индуцируемое связыванием глутамата с mGluRs на мембране астроцита:

$$\begin{cases} \frac{d[Ca^{2+}]^{(m,n)}}{dt} = J_{ER}^{(m,n)} - J_{pump}^{(m,n)} + J_{leak}^{(m,n)} + J_{in}^{(m,n)} - J_{out}^{(m,n)} + diff_{Ca}^{(m,n)}, \\ \frac{dh^{(m,n)}}{dt} = a_2(d_2 \frac{[IP_3]^{(m,n)} + d_1}{[IP_3]^{(m,n)} + d_3} (1 - h^{(m,n)}) - [Ca^{2+}]^{(m,n)} h^{(m,n)}); \end{cases} \quad (1.11)$$

где $[Ca^{2+}]$ обозначает концентрацию Ca^{2+} в цитоплазме, а h обозначает долю открытых ИТФ-зависимых кальциевых рецепторов (IP_3Rs) на ЭР. $a_2 = 0.14 \text{ мкМ}^{-1} \text{ с}^{-1}$ – константа ингибирования Ca^{2+} . $d_1 = 0.13 \text{ мкМ}$, $d_2 = 1.049 \text{ мкМ}$ и $d_3 = 943.4 \text{ нМ}$ — константы диссоциации для ИТФ, для ингибирования Ca^{2+} и рецептора для ИТФ, соответственно. Потоки ионов Ca^{2+} вычисляются согласно формулам:

$$J_{ER} = c_1 v_1 \left(\frac{[IP_3]}{[IP_3] + d_1} \right)^3 \cdot \left(\frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + d_5} \right)^3 \cdot h^3 \cdot \left(\frac{c_0 - [Ca^{2+}]}{c_1} - [Ca^{2+}] \right), \quad (1.12)$$

$$J_{pump} = \frac{v_3 [Ca^{2+}]^2}{[Ca^{2+}]^2 + k_3^2}, \quad (1.13)$$

$$J_{leak} = c_1 v_2 \left(\frac{c_0 - [Ca^{2+}]}{c_1} - [Ca^{2+}] \right), \quad (1.14)$$

$$J_{in} = v_5 + \frac{v_6 [IP_3]^2}{[IP_3]^2 + k_2^2}, \quad (1.15)$$

$$J_{out} = k_1[Ca^{2+}], \quad (1.16)$$

$$diff_{Ca} = d_{Ca}(\Delta[Ca^{2+}]). \quad (1.17)$$

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. $diff_{Ca}$ представляет собой диффузию Ca^{2+} через гЭП-контакты между соседними астроцитами, $d_{Ca} = 0.03c^{-1}$ обозначает скорость диффузии Ca^{2+} . Параметры $c_0 = 2$ мкМ и $c_1 = 0.185$ обозначают общую концентрацию Ca^{2+} в клетке, отнесённую к объёму цитозоли, и отношение объёма ЭР к объёму цитозоли, соответственно. Параметры $v_1 = 6 c^{-1}$, $v_2 = 0.11 c^{-1}$, $v_3 = 2.2$ мкМс $^{-1}$, $v_5 = 0.025$ мкМс $^{-1}$ и $v_6 = 0.2$ мкМс $^{-1}$ – максимальные скорости ИТФ-зависимого CICR, утечки Ca^{2+} из ЭР, закачки Ca^{2+} в ЭР с помощью SERCA, утечки Ca^{2+} через плазматическую мембрану и ёмкостного кальциевого тока, соответственно. $k_1 = 0.5 c^{-1}$ – константа скорости высвобождения Ca^{2+} , $k_2 = 1$ мкМ – константа полунасыщения для зависимого от агониста поступления Ca^{2+} , $k_3 = 0.1$ мкМ – константа активации для SERCA и $d_5 = 0.082$ мкМ – константа диссоциации для активации Ca^{2+} .

Генерация кальциевого импульса в астроците приводит к высвобождению из астроцита глиопередатчика, воздействие которого на пре- и постсинаптические мембраны близрасположенного синапса приводит к изменению эффективности синаптической передачи. В работе рассматривается экспериментально подтвержденный глиопередатчик – глутамат, действие которого может приводить к усилению глутаматергических синапсов. В модели воспроизводятся следующие эффекты индуцированные астроцитарным глутаматом: (i) потенцирование синапса посредством генерации медленных возбуждающих входных токов (SICs) на

постсинапсе [70, 161]; и (ii) mGluR-зависимое гетеросинаптическое облегчение пресинаптического высвобождения нейромедиатора глутамата [106, 162-163]. Астроцит-индуцированное усиление синаптической передачи в модели описывается следующим образом:

$$v_{Ca} = v_{Ca}^* \Theta([Ca^{2+}] - [Ca]_{thr}) \Theta(F - F_{astro}), \quad (1.18)$$

$$F = \frac{1}{N_a} \sum_{(i,j) \in N_a} \Theta(V^{(i,j)} - 30 \text{ мВ}) \quad (1.19)$$

где $v_{Ca}^* = 0.5$ представляет собой 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 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.

Изменение размера нейронного ансамбля, взаимодействующего с одним астроцитом

Чтобы изучить эффективность кратковременного хранения информации в разработанной нейрон-астроцитарной сети при разных топологиях нейрон-астроцитарного взаимодействия, варьировался размер нейронного ансамбля, взаимодействующего с одним астроцитом, L , и, соответственно, размер астроцитарного слоя M . Однако, чтобы гарантировать, что астроцитарный слой полностью покрывает слой нейронов и не остается ни одного нейрона сети, который не взаимодействует хотя бы с одним астроцитом, должно выполняться следующее равенство:

$$\frac{W - 1}{L - p} = M, \quad (1.20)$$

где p - размер пересечения нейронных ансамблей. В этой работе зафиксировано $p = 1$. В данном исследовании входное изображение имеет размерность 79×79 пикселей, то есть $W = 79$. Данное соотношение выполняется для размерности нейронного ансамбля, взаимодействующим с одним астроцитом $L = 2, 3, 4, 7$.

Для анализа модели при значениях $L = 5, 6, 9$, входное изображение подвергается коррекции путем добавления периферийных полос шириной 1 пиксель по всем краям изображения. Интенсивность пикселей в этих полосах выбирается таким же, как фон изображения. В результате коррекции, размер изображения увеличивается до $W = 81$, и уравнение выполняется. Аналогично, для значения $L = 8$, выбирается $W = 78$ и в изображении удаляется по одной полосе шириной 1 пиксель снизу и справа исходного изображения. Таким образом, используемые цифровые изображения искажаются наименьшим образом.

Отсечение пространственных частот изображений

В качестве входных сигналов для обучения и тестирования реализованной кратковременной памяти в биофизической модели нейрон-астроцитарной сети использовались монохромные 1-битные (бинарные) изображения цифр и букв 0,1,2, ..., размерностью $W \times W$ пикселей, где каждый пиксель изображения соответствовал одному нейрону сети. Для исследования влияния характеристик входных сигналов в виде 2D изображений на эффективность хранения информации в разработанной модели нейрон-астроцитарной сети был использован фильтр нижних частот для отсечения пространственных частот входного изображения. Для этого использовалось 2D быстрое прямое преобразование Фурье, которое преобразует изображение из пространственной области в частотную область:

$$F(k, l) = \sum_{x=0}^{W-1} \sum_{y=0}^{W-1} f(x, y) e^{-i2\pi(\frac{kx}{W} + \frac{ly}{W})}. \quad (1.21)$$

Затем применялся фильтр нижних частот с пороговым значением f_0 к спектральной области, который устанавливал все компоненты выше f_0 равными нулю. Далее выполнялось обратное преобразование Фурье для преобразования изображения из спектральной области в пространственную:

$$F(x, y) = \frac{1}{W^2} \sum_{k=0}^{W-1} \sum_{l=0}^{W-1} F(k, l) e^{i2\pi(\frac{kx}{W} + \frac{ly}{W})}. \quad (1.22)$$

Здесь $F(x, y)$ обозначает интенсивность цвета пикселя (x, y) , а $F(k, l)$ состоит из спектра и фазового угла на частоте (k, l) . На рисунке 1.2 показано, как выглядит симметричное изображение цифры ноль в пространственной области (слева) и спектральной области (справа). По умолчанию, $F(0,0)$ помещается в центр спектральной области и так же является самым наибольшим частотным компонентом изображения. Кроме того, отображение частотной области на рисунке 1.2 справа представлено в логарифмическом масштабе, чтобы низкочастотные компоненты были более заметными.

Затем полученное изображение масштабировалось в зависимости от интенсивности пикселей в диапазоне $[0, A_{stim} = 10 \text{ мкА}]$ для обучения и $[0, A_{test} = 8 \text{ мкА}]$ для тестирования с целью предотвращения чрезмерного возбуждения нейронов. Кроме этого, входное тестовое изображение также подвергалось добавлению импульсного шума (типа «соль и перец») с разной дисперсией [164].

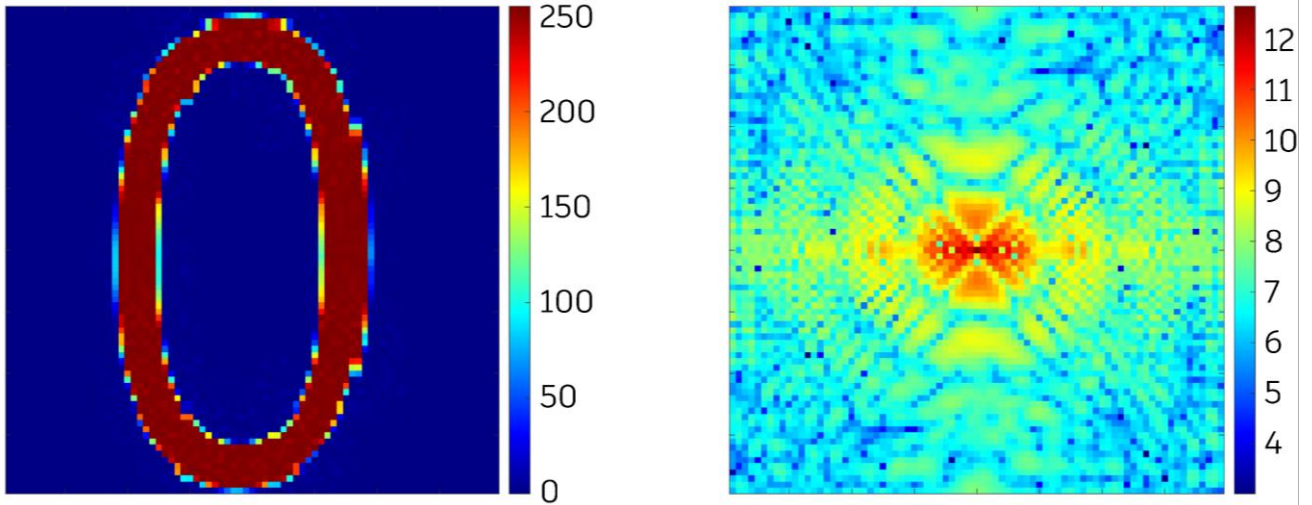


Рисунок 1.2 – Пространственная область и спектральная область изображения цифры «0».

Показатель эффективности кратковременной памяти

Для оценки эффективности хранения информации в математической модели нейрон-астроцитарной сети использовалась корреляционная мера, которая сравнивает выходной сигнал (средняя частота генерации ПД нейронами во время тестирования) с сигналом обучения:

$$\left\{ \begin{array}{l} M_{ij}(t) = I\left[\left(\sum_{k=t}^{t+\omega} I[V_{ij}(k) > 30]\right) > thr\right] \\ CD(t) = \frac{1}{|P|} \sum_{(i,j) \in P} M_{ij}(t) \\ CB(t) = \frac{1}{W^2 - |P|} \sum_{(i,j) \notin P} (1 - M_{ij}(t)) \\ C(t) = \frac{1}{2} (CD(t) + CB(t)) \\ C_p = \max_{thr} C(t) \end{array} \right. \quad (1.23)$$

Здесь t - время начала этапа тестирования, $\omega = 250$ мс. P представляет собой набор пикселей, принадлежащих сигналу обучения. CD - истинный положительный показатель, а именно, сколько закрасенных пикселей, принадлежащих сигналу

обучения, также было закрашенными и в выходном сигнале сети. Аналогичным образом, CB представляет собой истинный отрицательный показатель. Следовательно, C может точно отражать общую эффективность кратковременной памяти нейрон–астроцитарной сети. C_p максимизирует $C(t)$ по целочисленным пороговым значениям.

1.2 Результаты

На рисунке 1.3 показана динамика мембранного потенциала нейронов (рисунок 1.3 А, Г), внеклеточной концентрации глутамата, высвобожденного в результате генерации ПД этими нейронами (рисунок 1.3 Б, Д), и внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в соответствующих астроцитах (рисунок 1.3 В, Е) во время обучения сетевой модели на один информационный сигнал и тестирования кратковременной памяти сети на сигнал обучения и новый. Рисунок 1.3 А – В соответствуют нейрону, принадлежащему стимул-специфичному ансамблю и взаимодействующему с ним астроциту, а рисунок 1.3 Г – Е нейрону и астроциту, принадлежащим остальной части сети. Во время обучения генерация ПД нейроном (рисунок 1.3 А), приводит к повышению внеклеточной концентрации глутамата (рисунок 1.3 Б). Синхронизированная активность в ансамбле нейронов вызывает повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} во взаимодействующем с этим ансамблем астроците (рисунок 1.3 В). Генерация Ca^{2+} импульса в астроците приводит к высвобождению глиопередатчика, который влияет на силу всех входных синаптических связей нейронного ансамбля, взаимодействующего с данным астроцитом. Такая астроцитарная модуляция приводит к увеличению частоты генерации ПД нейроном во время предъявления тестового сигнала (рисунок 1.3 А в сравнении с рисунком 1.3 Г).

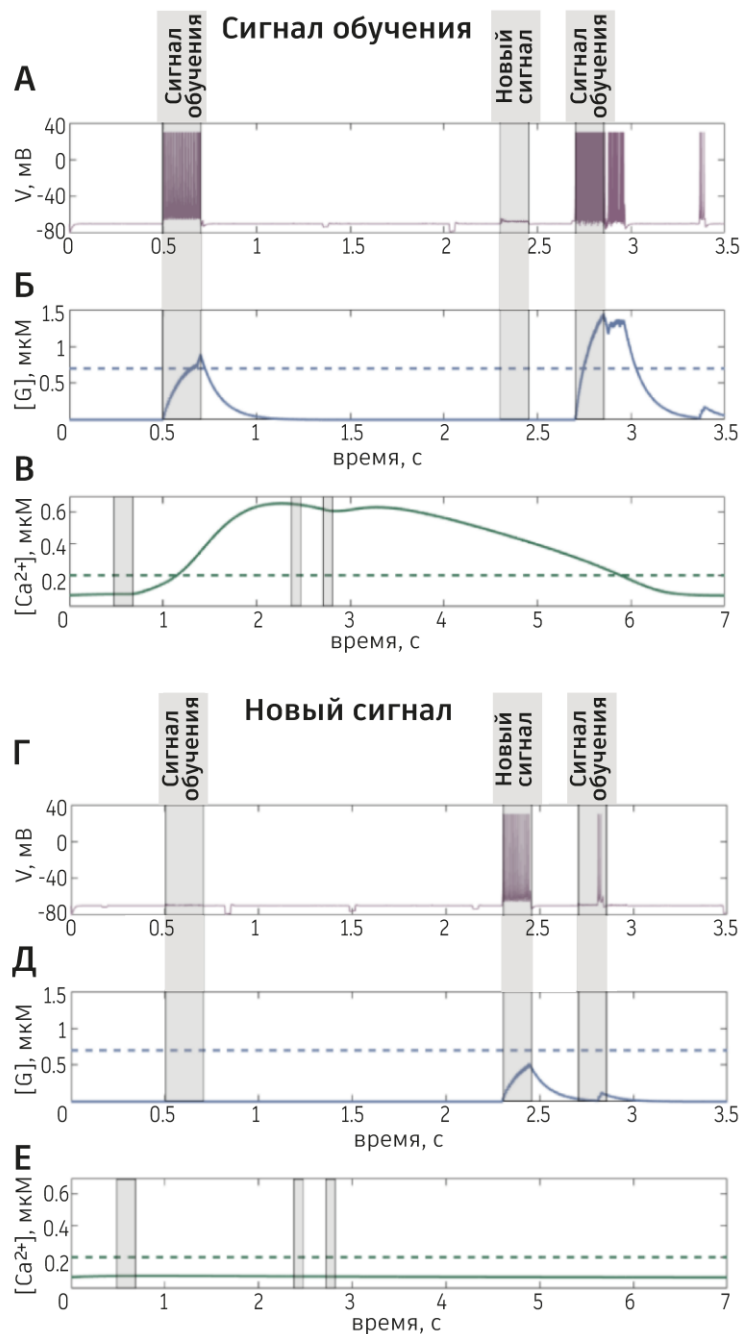


Рисунок 1.3 – Временные реализации динамических переменных модели нейрон-астроцитарной сети. А – Динамика мембранного потенциала стимул-специфичного для сигнала обучения нейрона, Б – динамика внеклеточной концентрации нейромедиатора глутамата, высвобождаемого в синаптическую щель при генерации ПД этим нейроном, В – динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} во взаимодействующем с этим нейроном астроците во время обучения и тестирования кратковременной памяти сетевой модели. Г – Динамика мембранного потенциала не стимул-специфичного для сигнала обучения нейрона, Д – динамика внеклеточной концентрации нейромедиатора глутамата, высвобождаемого в синаптическую щель при генерации ПД этим нейроном, Е – динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} во взаимодействующем с этим нейроном астроците. Серыми прямоугольниками обозначены временные интервалы стимуляции нейронной сети.

Предложенная биофизическая модель нейрон–астроцитарной сети была использована для изучения влияния топологии двунаправленного взаимодействия между нейронной и астроцитарной сетями на эффективность хранения информации в кратковременной памяти. А именно исследовалось влияние размера ансамбля нейронов, взаимодействующего с астроцитом, на эффективность реализации кратковременной памяти в модели. На рисунке 1.4 и 1.5 цветом показана корреляция выходного сигнала с сигналом обучения при различных порогах фильтра нижних частот f_0 по мере изменения размера ансамбля нейронов, взаимодействующего с астроцитом ($L \times L$) для цифры "0" (симметричное изображение) и цифры "2" (асимметричное изображение), соответственно. Значение f_0 варьировалось в диапазоне [4 - 58]. При $f_0 = 58$ фильтр включает все частотные компоненты, относительно самого большого изображения ($W = 81$), используемого в данном исследовании.

Для всех рассмотренных размеров ансамбля нейронов, взаимодействующего с астроцитом ($L = [2, 9]$) и величины дисперсии шума на этапе тестирования, корреляция выходного сигнала с сигналом обучения заметно снижается при уменьшении порога фильтра с 5 до 4, что соответствует $(5 \times 2) / 79 \approx 1/8 - (4 \times 2) / 79 \approx 1/10$ расстояния от центра до края изображения в спектральной области. Важно отметить, что ширина трассировки цифры на используемых изображениях составляет около 8-10 пикселей. Ширина трассировки определяется как интервал между границами цифры. Такая ширина соответствует длине волны от 16 до 20, что означает, что частота составляет $1/16 - 1/20$, то есть $1/8 - 1/10$ расстояния от центра до края в частотной области. Данное соответствие подтверждает работоспособность разработанной модели и ее способность анализировать и идентифицировать важные частотные компоненты используемых изображений. Корреляция выходного сигнала с сигналом обучения при пороговых значениях фильтра нижних частот $f_0 = 1, 2$ и 3 не показана на рисунке 1.4 и 1.5 для контрастности цветовой шкалы графика при более

высоких порогах фильтра. Как и ожидалось, корреляция выходного сигнала с сигналом обучения резко снижается при уменьшении f_0 с $f_0 = 4$ до $f_0 = 0$, что показано на рисунке 1.6. Здесь порог фильтра f_0 изменяется с шагом 1.

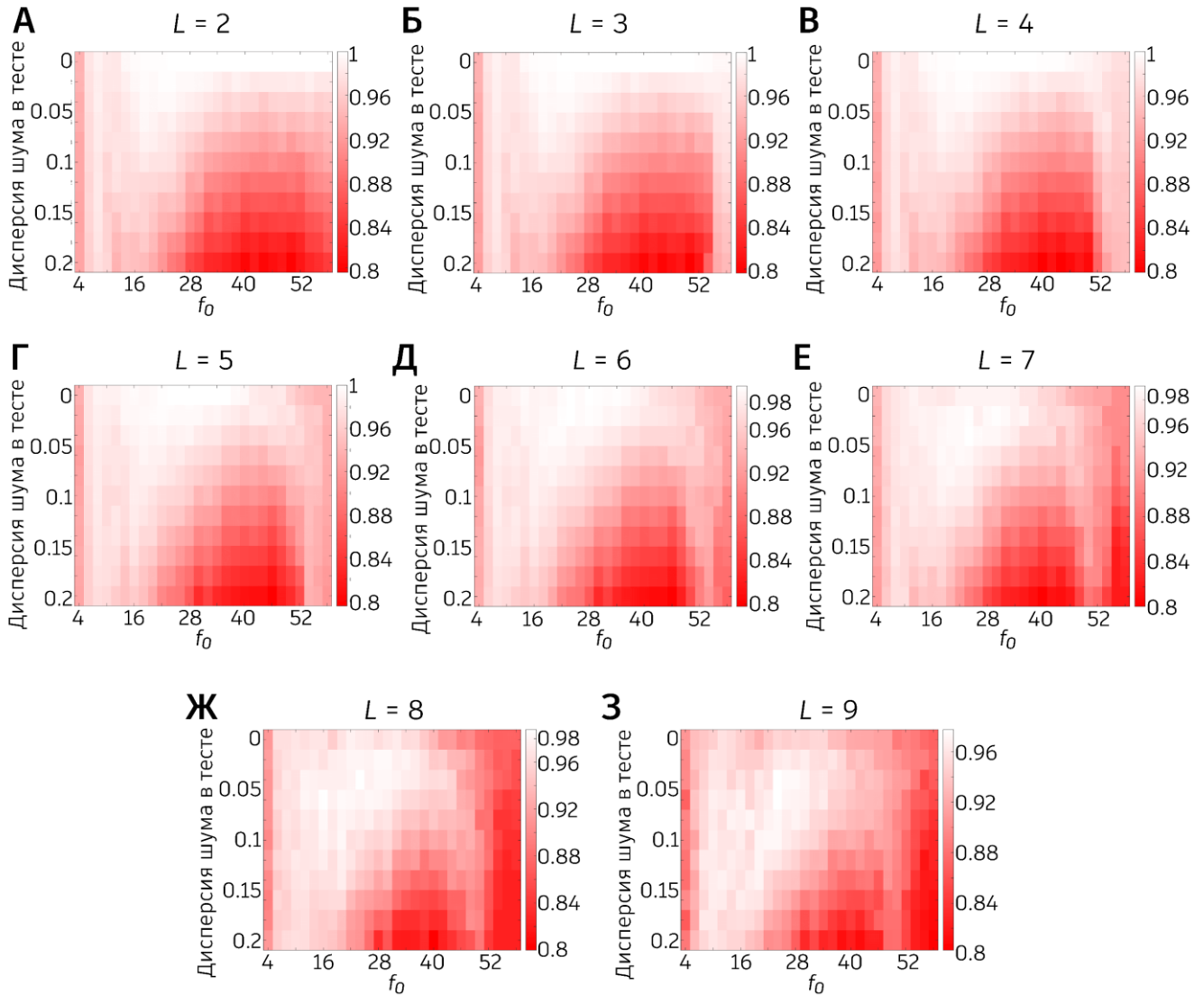


Рисунок 1.4 – Корреляция выходных информационных сигналов с сигналом обучения при различных размерах ансамбля нейронов, взаимодействующего с астроцитом ($L \times L$), при использовании в качестве сигнала обучения изображения цифры «0». В каждой подфигуре вертикальная ось обозначает дисперсию шума на этапе тестирования. Горизонтальная ось обозначает порог f_0 (с шагом 2) фильтра нижних частот. Цветом показано значение корреляции.

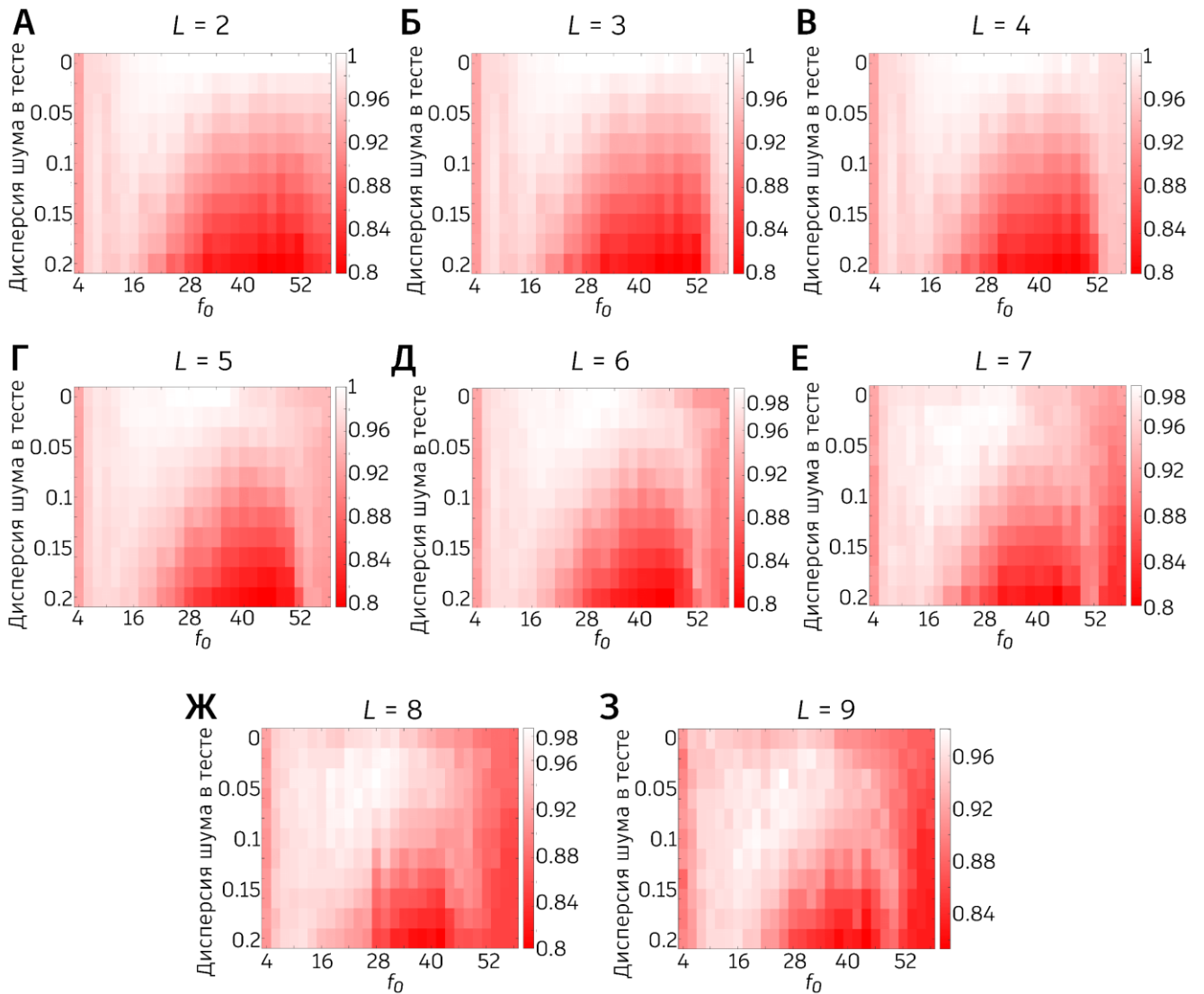


Рисунок 1.5 – Корреляция выходных информационных сигналов с сигналом обучения при различных размерах ансамбля нейронов, взаимодействующего с астроцитом ($L \times L$), при использовании в качестве сигнала обучения изображения цифры «2». В каждой подфигуре вертикальная ось обозначает дисперсию шума на этапе тестирования. Горизонтальная ось обозначает порог f_0 (с шагом 2) фильтра нижних частот. Цветом показано значение корреляции.

При малой дисперсии шума (≤ 0.1), в моделях сетей с архитектурой, в которой астроциты взаимодействуют с нейронными ансамблями средних размеров ($L \in [4,6]$), корреляции выходных сигналов с сигналами обучения больше по сравнению с моделями, в которых астроциты взаимодействуют с нейронными ансамблями больших размеров ($L \in [7,9]$) независимо от пространственной фильтрации входных информационных сигналов. Однако при малом размере нейронного ансамбля,

взаимодействующего с одним астроцитом ($L \in [2,3]$), корреляции выходных сигналов с сигналами обучения снижаются. Причиной повышения корреляции выходных сигналов, относительно тестовых входных сигналов является то, что короткое предъявление тестового сигнала нейронной сети вызывает дополнительное индуцированное астроцитами увеличение синаптического тока между нейронами, специфичными для этого информационного сигнала, что приводит к локальной пространственной синхронизации всей популяции нейронов, специфичной для этого сигнала. При более высокой дисперсии шума (> 0.1), корреляция выходных сигналов низкая в широком интервале значений порогов пространственного фильтра, и чем более зашумленным является тестовое изображение, тем шире данный интервал. Это явление связано с тем фактом, что шум с более высокими значениями дисперсии сильнее искажает исходное изображение, и оно разделяется на большее количество частотных составляющих (включая множество высоких частот). Относительно высокий порог фильтрации удерживает эти частоты, что приводит к снижению эффективности. Например, при $L = 4$ и дисперсии шума равной 0.2 (как показано на рисунке 1.7), низкий порог фильтрации $f_0 = 10$ позволяет сгладить изображение и предотвратить излишнее возбуждение нейронов. Высокий порог фильтрации, $f_0 = 58$, гарантирует, что большинство цифровых пикселей срабатывает, хотя и за счет небольшого превышения порога срабатывания. Однако среднее значение $f_0 = 40$ в определенной степени искажает изображение и дает относительно низкую корреляцию выходного сигнала с сигналом обучения. При $L = 8$ цвет показателя эффективности при повышении порога фильтра меняется от светло-красного к темному, и наблюдается небольшое восстановление, прежде чем снова стать темным (при более высоких дисперсиях шума). При дисперсии шума, равной 0.2 (рисунок 1.8), схемы возбуждения при $f_0 = 10$ и $f_0 = 40$ очень похожи на таковые при $L = 4$, не смотря на изменение размера нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом. Однако для $f_0 = 58$ $L = 8$ значительно способствует чрезмерным

синаптическим токам, что приводит к снижению корреляции выходного сигнала с сигналом обучения, по сравнению с $L = 4$.

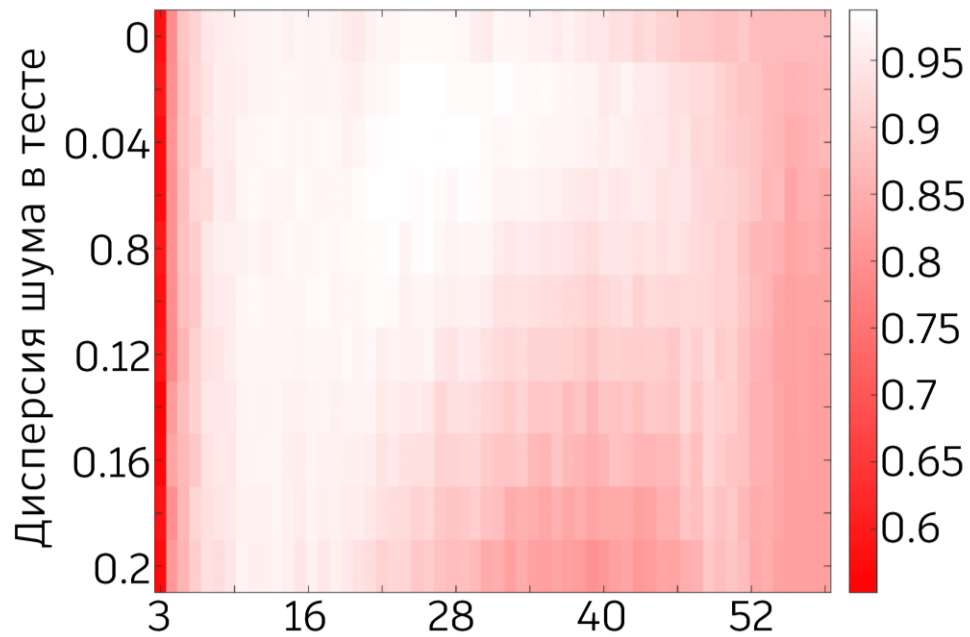


Рисунок 1.6 – Корреляция выходных информационных сигналов с сигналом обучения для $L = 8$, при использовании в качестве сигнала обучения изображения цифры «0». Вертикальная ось обозначает дисперсию шума на этапе тестирования. Горизонтальная ось обозначает порог f_0 (с шагом 1) фильтра нижних частот. Цветом показано значение корреляции.

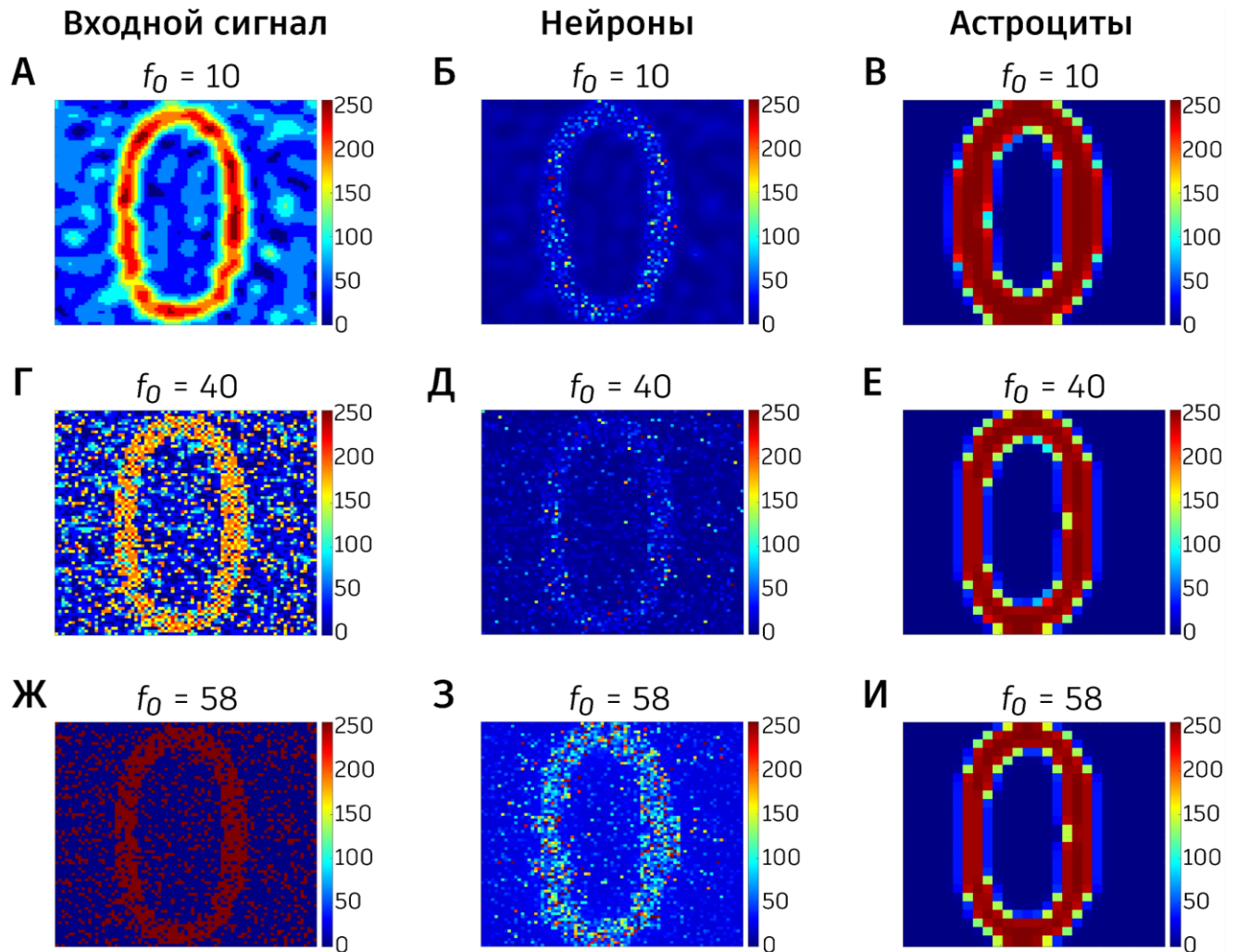


Рисунок 1.7 – Моментальные снимки для $L = 4$. На левых панелях отображен входной сигнал после преобразования фильтром нижних частот с пороговым значением f_0 при тестировании. Средняя панель отображает паттерн срабатывания нейронов сети при $t = 2.1$ с. На правой панели отображены кальциевые паттерны в астроцитарном слое при $t = 2$ с. Цветовая шкала отображает амплитуду входных токов (левый столбец), мембранный потенциал нейронов (средний) и внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в астроцитах (справа). Шкала для каждого изображения была масштабирована в диапазоне 0-255 для визуализации. Модель демонстрирует очень похожие кальциевые паттерны в астроцитарном слое независимо от пороговых значений фильтра f_0 . Из первого и второго столбцов видно, что $f_0 = 10$ сглаживает изображение и предотвращает чрезмерную активацию нейронов; $f_0 = 58$ гарантирует, что большинство цифровых пикселей, принадлежащих изображению цифры ноль активируются; $f_0 = 40$ в определенной степени искажает изображение. Следовательно, корреляция выходного сигнала с сигналом обучения минимальна при $f_0 = 40$.

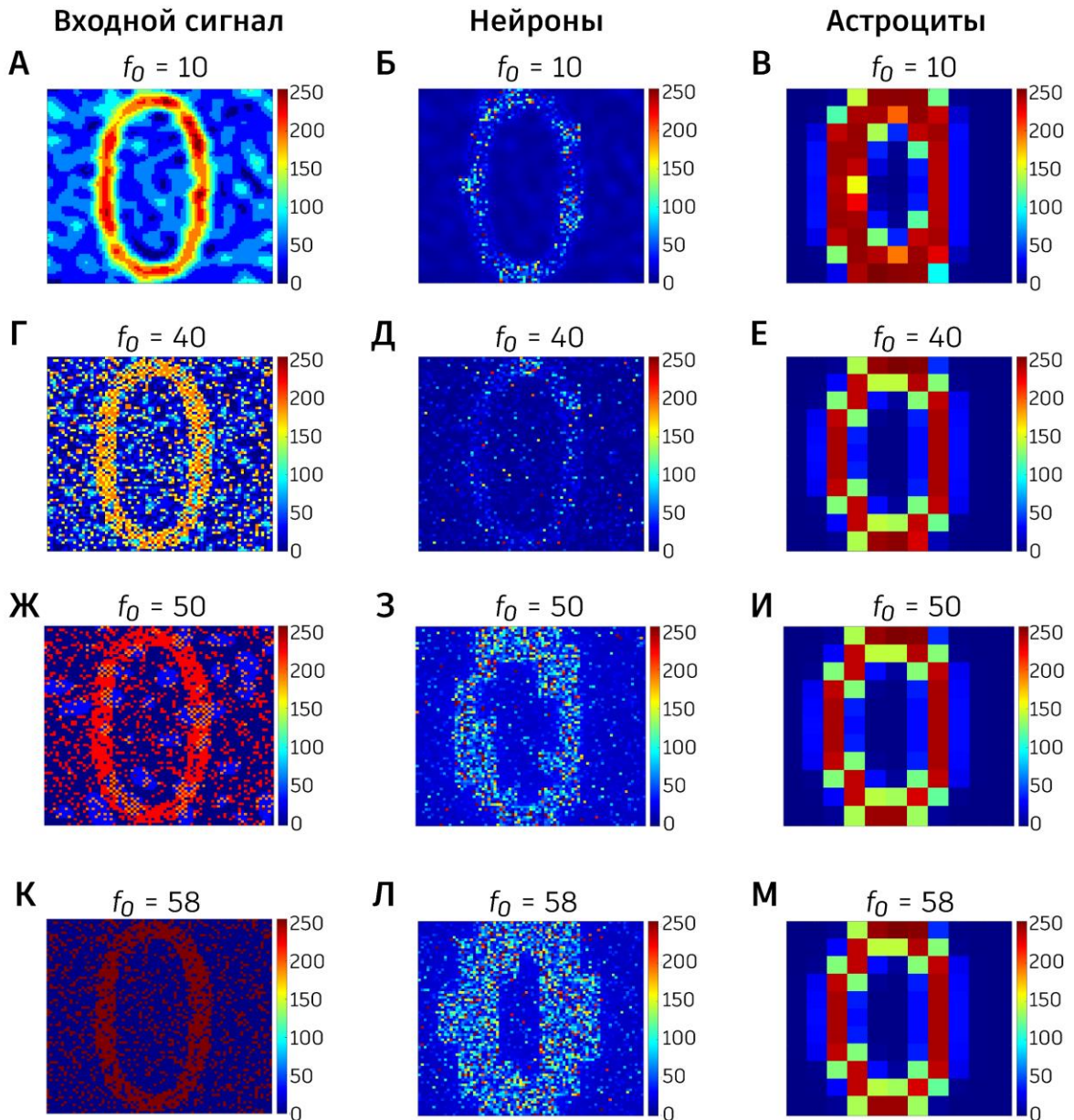


Рисунок 1.8 – Моментальные снимки для $L = 8$. На левых панелях отображен входной сигнал после преобразования фильтром нижних частот с пороговым значением f_0 при тестировании. Средняя панель отображает паттерн срабатывания нейронов сети при $t = 2.1$ с. На правой панели отображены кальциевые паттерны в астроцитарном слое при $t = 2$ с. Цветовая шкала отображает амплитуду входных токов (левый столбец), мембранный потенциал нейронов (средний) и внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в астроцитах (справа). Шкала для каждого изображения была масштабирована в диапазоне 0-255 для визуализации. Модель демонстрирует очень похожие кальциевые паттерны в астроцитарном слое независимо от пороговых значений фильтра f_0 . Из первого и второго столбцов видно, что $f_0 = 10$ сглаживает картинку и предотвращает чрезмерное возбуждение нейронов; $f_0 = 40$ в определенной степени искажает картинку; $f_0 = 58$ приводит к чрезмерному возбуждению; $f_0 = 50$ находится где-то посередине. Следовательно, при $f_0 = 40$ и $f_0 = 58$ корреляция выходного сигнала с сигналом обучения минимальна.

Для лучшего обобщения и наглядности результатов, показанных на рисунке 1.4, был проведен статистический анализ корреляции выходных сигналов от размера ансамбля нейронов, взаимодействующего с астроцитом ($L \times L$). На рисунке 1.9 А показана зависимость корреляции выходного сигнала с сигналом обучения от L при низкой дисперсии шума в тестовых сигналах (дисперсия шума от 0 до 0.1). Аналогично, зависимость корреляции от L при более высокой дисперсии шума показана на рисунке 1.9 Б (дисперсия шума от 0.12 до 0.2). При низкой дисперсии шума корреляция начинает снижаться при $L = 6$, и существенного изменения эффективности не наблюдается, хотя $L = 4$ и $L = 5$ имеют более высокую медиану.

На рисунке 1.10 А показана корреляция выходного сигнала с сигналом обучения при низких порогах фильтрации ($f_0 \in [4,22]$), а на рисунке 1.10 Б показана корреляция при высоких порогах фильтрации ($f_0 \in [24,58]$). В обоих случаях наблюдается небольшое снижение корреляции по сравнению с $L = 5$. Однако, если рассмотреть зависимость корреляции выходных сигналов с сигналами обучения от L при определенных пороговых значениях фильтра, она может сильно отличаться от того, что показано на рисунке 1.10. Например, на рисунке 1.11 при $f_0 = 46$ наибольшая медиана корреляции выходных сигналов достигается при $L = 7$, в то время как при $f_0 = 18$ наблюдается уменьшение показателя эффективности после $L = 5$, что аналогично общему результату (рисунок 1.10 А). Это может свидетельствовать о том, что различные размеры ансамблей нейронов, взаимодействующих с астроцитом, могут оптимизировать эффективность кратковременной памяти на разных пространственных частотах изображений.

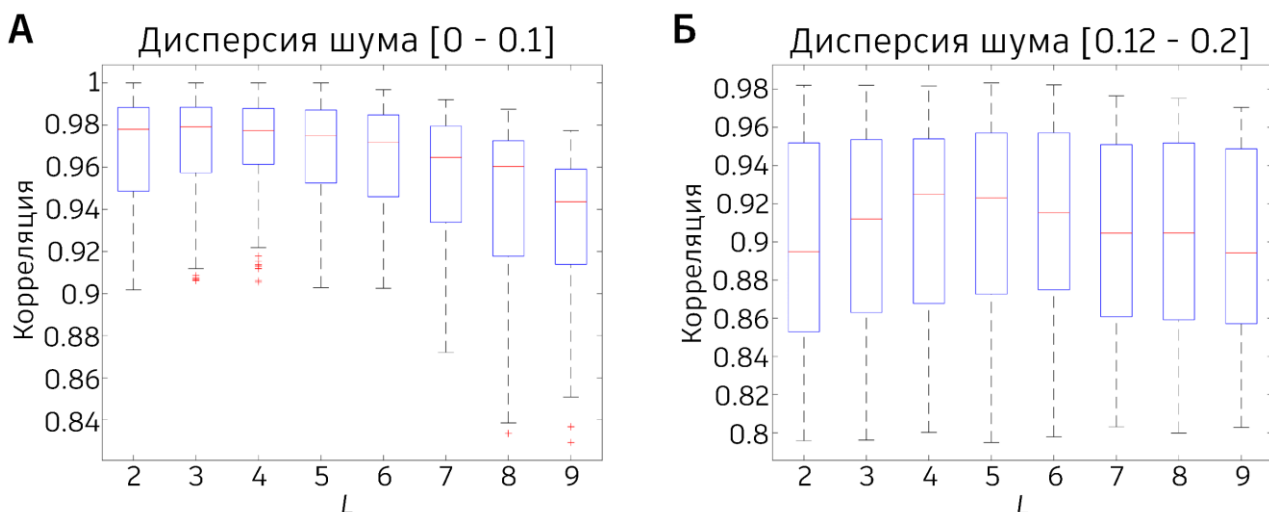


Рисунок 1.9 – Корреляция выходного сигнала с сигналом обучения в зависимости от размера нейронного ансамбля, взаимодействующего с одним астроцитом. А – Дисперсия шума тестовых входных сигналов в диапазоне [0 - 0.1], Б – дисперсия шума в диапазоне [0.12 - 0.2].

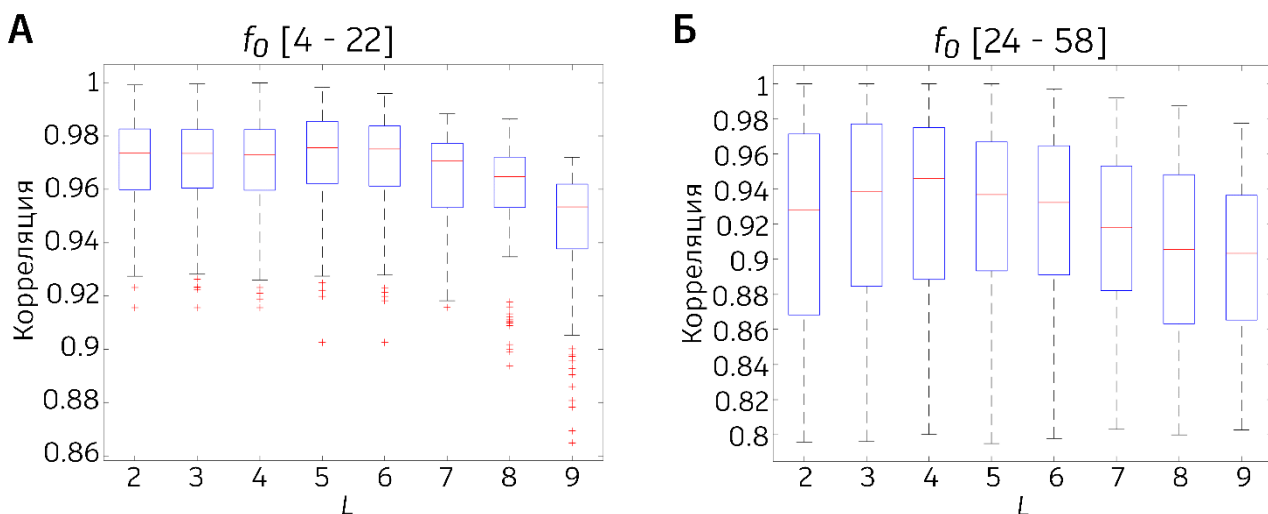


Рисунок 1.10 – Корреляция выходного сигнала с сигналом обучения в зависимости от размера нейронного ансамбля, взаимодействующего с одним астроцитом. А – Значения порога фильтра нижних частот в диапазоне [4 - 22], Б – значения порога фильтра нижних частот в диапазоне [24 - 58].

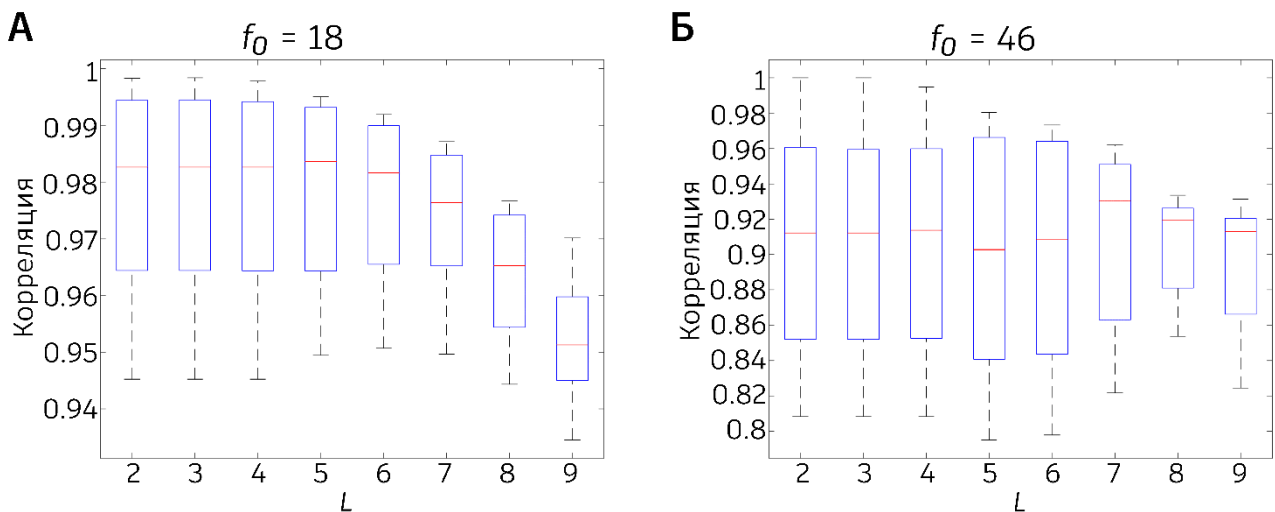


Рисунок 1.11 – Корреляция выходного сигнала с сигналом обучения в зависимости от размера нейронного ансамбля, взаимодействующего с одним астроцитом, при двух отдельных пороговых значениях фильтра нижних частот. А – $f_0 = 18$, Б – $f_0 = 46$.

Также стоит отметить, что математические модели нейрон-астроцитарных сетей с большим размером нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом, например, $L = 8$, при более коротких временных интервалах между обучением и тестированием способны обеспечивать большую корреляцию выходного сигнала с сигналом обучения (рисунок 1.12 Б), чем при более длительных интервалах между обучением и тестированием (рисунок 1.12 А), когда включено большинство частотных составляющих изображения. И наоборот, корреляция выходного сигнала с сигналом обучения практически не меняется при небольшом размере нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом, например, $L = 4$ (рисунок 1.13). При высоких порогах фильтрации большая задержка теста приведет к увеличению количества активированных астроцитов за счет межклеточной диффузии молекул ИТФ и Ca^{2+} . Однако меньший размер нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом, оказывает относительно небольшое влияние на паттерны возбуждения нейронов в процессе тестирования, поскольку каждый астроцит контролирует меньший нейронный ансамбль. И наоборот, больший размер нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом, приведет к чрезмерной активации более крупных

нейронных популяций, что снижает корреляцию выходного сигнала с сигналом обучения.

Приведенный выше анализ подтверждается кальциевыми паттернами в астроцитарном слое математических моделей нейрон-астроцитарных сетей с различными размерами нейронных ансамблей, взаимодействующих с астроцитом и временными интервалами между обучением и тестированием, показанными на рисунке 1.14. При относительно низких пороговых значениях фильтра схема срабатывания остается в основном неизменной из-за сглаживания, как было продемонстрировано ранее.

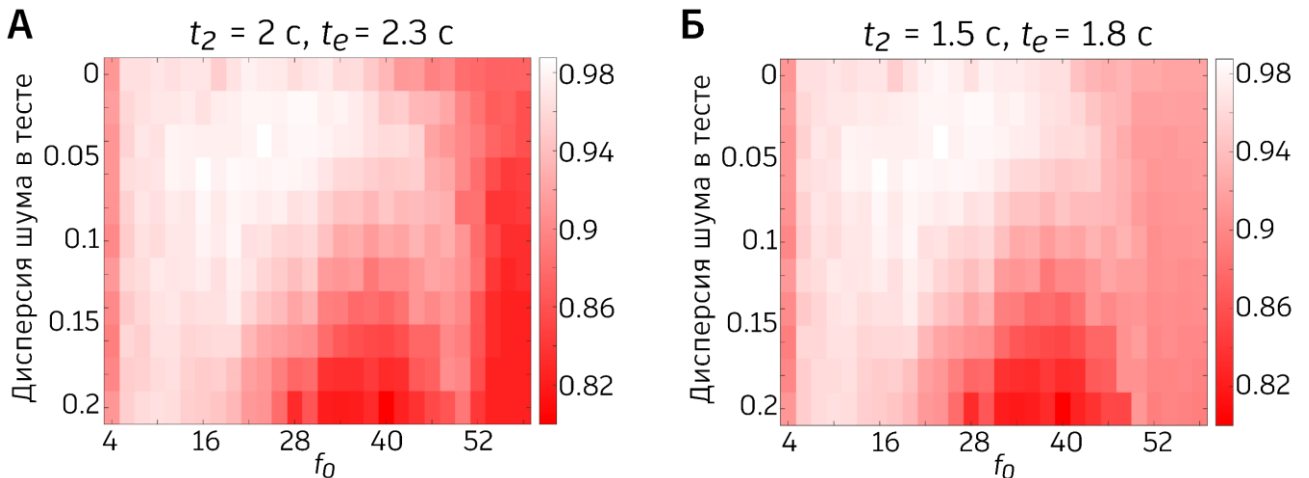


Рисунок 1.12 – Корреляция выходного информационного сигнала с сигналом обучения при различном времени начала тестирования t_2 при $L = 8$. В каждой подфигуре вертикальная ось обозначает дисперсию шума на этапе тестирования. Горизонтальная ось обозначает порог f_0 (с шагом 2 единицы) фильтра нижних частот.

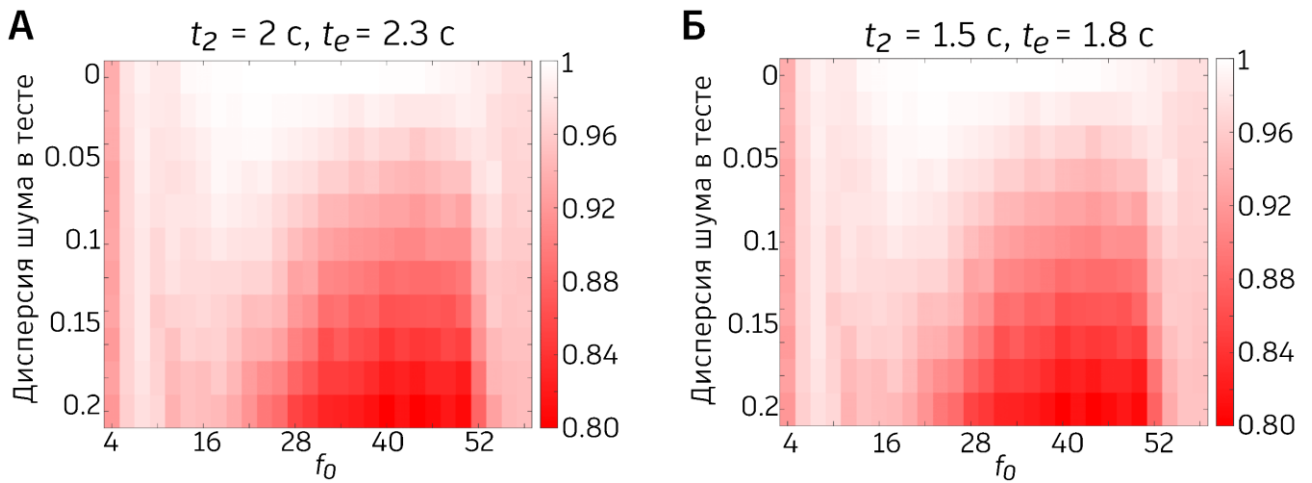


Рисунок 1.13 – Корреляция выходного информационного сигнала с сигналом обучения при различном времени начала тестирования t_2 при $L = 4$. В каждой подфигуре вертикальная ось обозначает дисперсию шума на этапе тестирования. Горизонтальная ось обозначает порог f_0 (с шагом 2 единицы) фильтра нижних частот. Временной интервал практически не влияет на корреляцию.

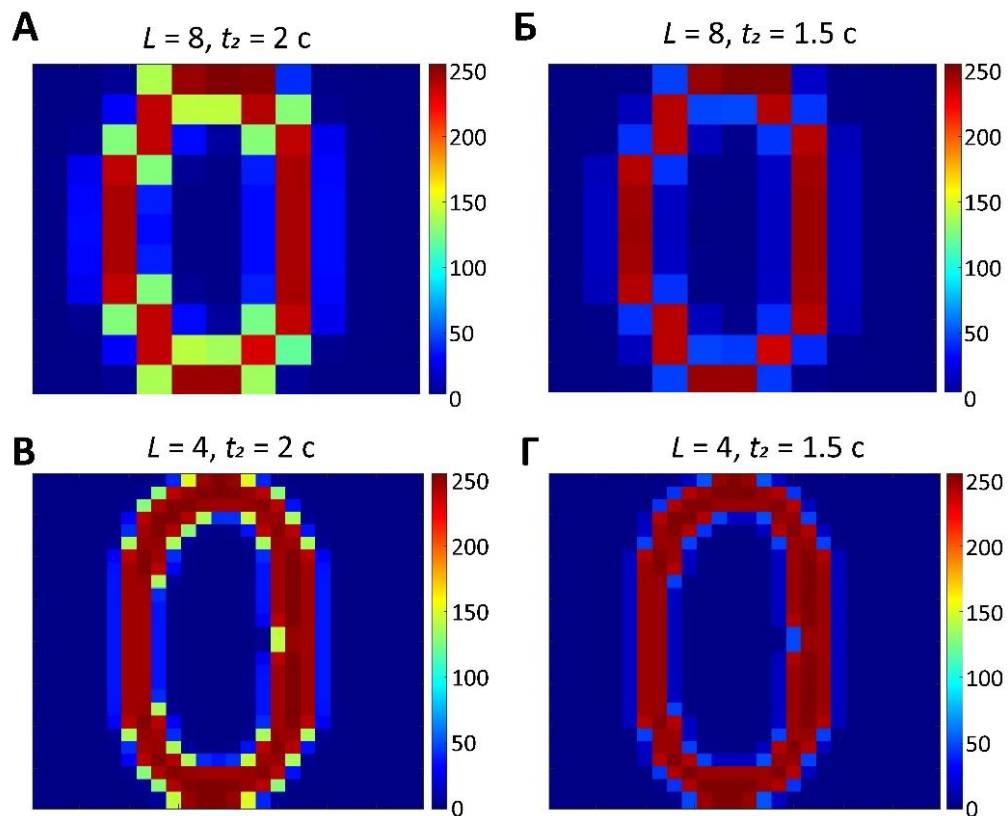


Рисунок 1.14 – Пространственно-распределенные паттерны Ca^{2+} активности в астроцитарном слое сетевой модели при различных размерах нейронных ансамблей, взаимодействующих с астроцитами, L , и временными интервалами между обучением и тестированием, t_2 . А – $L = 8$; $t_2 = 2$ с. Б – $L = 8$; $t_2 = 1.5$ с. В – $L = 4$; $t_2 = 2$ с. Г – $L = 4$; $t_2 = 1.5$ с.

Также была определена емкость кратковременной памяти реализованной биофизической модели нейрон-астроцитарной сети (т.е. максимальное число информационных сигналов, которое одновременно можно хранить в ее памяти). Для этого нейрон-астроцитарная сеть обучалась на несколько незашумленных изображений цифр и букв. Для проверки эффективности кратковременной памяти, на слой нейронов подавались сигналы обучения с дисперсией шума 0.2 в случайном порядке. Затем выходные сигналы сравнивались с сигналами обучения. Корреляция выходного информационного сигнала с сигналом обучения выше 0.9 указывала на эффективное хранение и извлечение сигнала из кратковременной памяти математической модели нейрон-астроцитарной сети. Было проведено несколько симуляций для каждого количества информационных сигналов обучения. На рисунке 1.15 показана зависимость емкости памяти (количество изображений, извлеченных из памяти с корреляцией выше 0.9) математической модели нейрон-астроцитарной сети для порога фильтра $f_0 = 58$ и $L = 4$ от количества сигналов обучения. Для выбранных значений параметров, максимальная емкость кратковременной памяти модели находится в диапазоне 6-7 информационных сигналов [165]. Емкость кратковременной памяти в предлагаемой математической модели нейрон-астроцитарной сети в первую очередь ограничена длительностью астроцитарного Ca^{2+} импульса и не зависит от количества нейронов и астроцитов в сети.

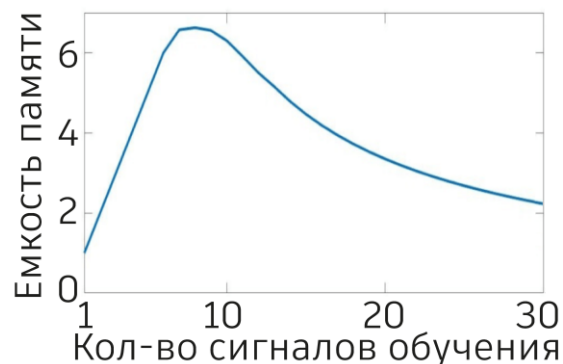


Рисунок 1.15 – Зависимость емкости кратковременной памяти модели от количества информационных сигналов обучения.

Далее была исследована устойчивость реализованной кратковременной памяти в математической модели нейрон-астроцитарной сети к частичному блокированию астроцитарной модуляции синаптической передачи (неспособность астроцитов модулировать синаптическую передачу в некоторых синапсах, которая наблюдается, например, при атрофии астроцитарных отростков при патологических состояниях мозга), а именно были рассмотрены три типа блокирования, представленные на рисунке 1.16. В данном исследовании сеть обучалась и тестировалась на 4 информационных сигнала, порог фильтра был выбран $f_0 = 58$, а размер нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом, $L = 4$.

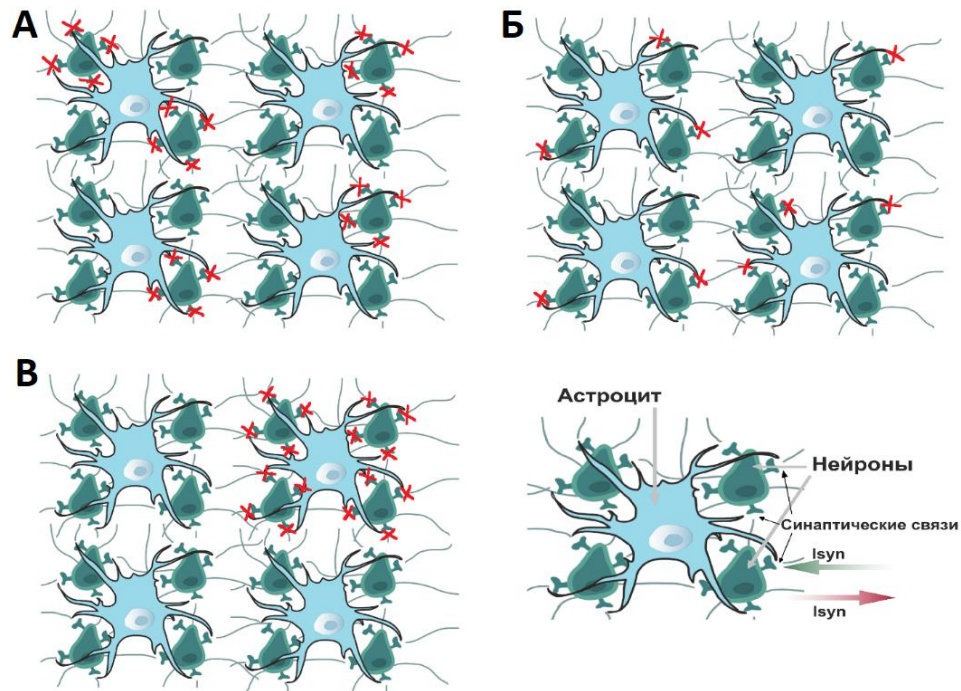


Рисунок 1.16 – Три типа блокирования астроцитарной модуляции синаптической передачи. А – 1 тип: отсутствие астроцитарной модуляции входных синаптических связей некоторых нейронов. Б – 2 тип: астроцит не способен модулировать часть синапсов сети, распределенных случайным образом по сети. В – 3 тип: отсутствие астроцитарной модуляции синаптической передачи во взаимодействующих с ними нейронных ансамблях.

На рисунке 1.17 представлена зависимость корреляции выходных сигналов с сигналами обучения, усредненная по всем тестовым сигналам от степени блокирования астроцитарной модуляции синаптической передачи для трех типов нарушения. Согласно полученным результатам, при нарушении астроцитарной

модуляции 2 типа (астроцит не способен модулировать часть синапсов сети, распределенных по сети случайным образом) (рисунок 1.17 Б) наблюдается наибольшая корреляция выходных сигналов с сигналами обучения (что соответствует большей устойчивости функции кратковременной памяти к нарушению астроцитарной модуляции) по сравнению с нарушением астроцитарной модуляции 1 типа (отсутствие астроцитарной модуляции входных синаптических связей некоторых нейронов) (рисунок 1.17 А) и 3 типа (отсутствие астроцитарной модуляции синаптической передачи во взаимодействующих с ними нейронных ансамблях) (рисунок 1.17 В) при одинаковой степени блокирования астроцитарной модуляции синаптической передачи.

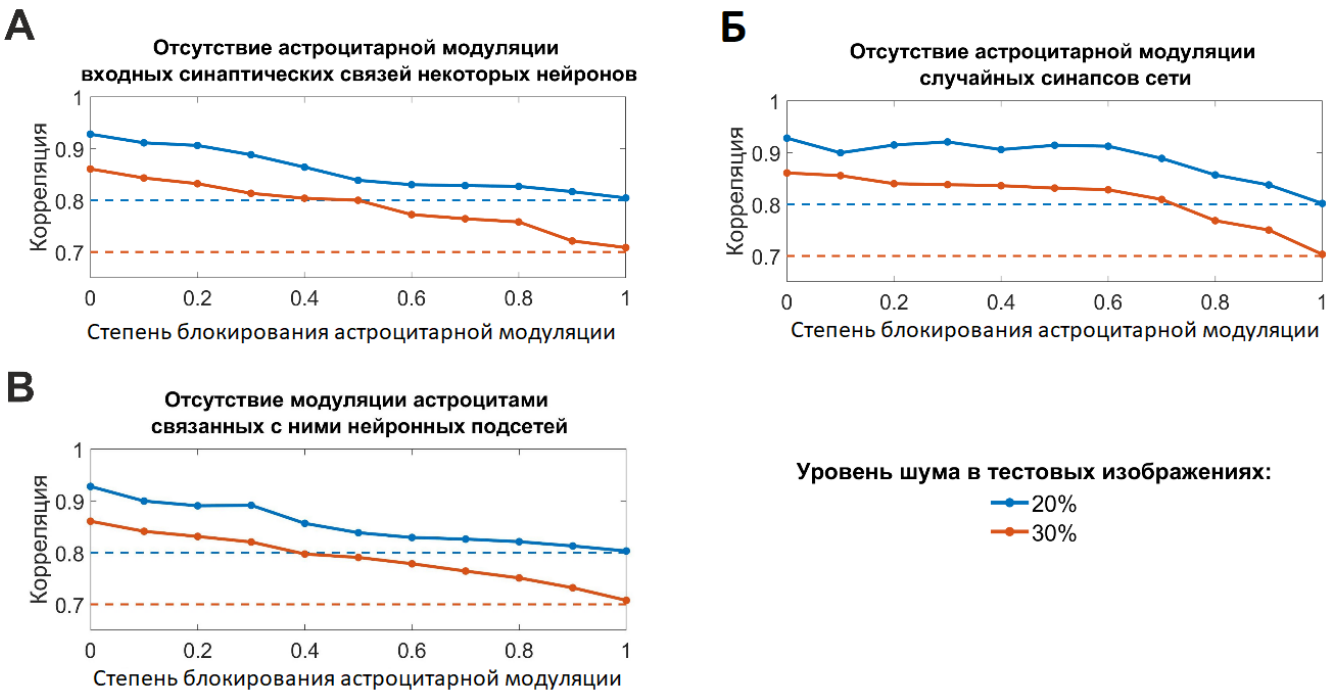


Рисунок 1.17 – Зависимость корреляции выходных сигналов с сигналами обучения, усредненной по всем тестовым сигналам от степени блокирования астроцитарной модуляции трех типов. А – 1 типа: отсутствие астроцитарной модуляции входных синаптических связей некоторых нейронов. Б – 2 типа: астроцит не способен модулировать часть синапсов сети, распределенных по сети случайным образом. В – 3 типа: отсутствие астроцитарной модуляции синаптической передачи во взаимодействующих с ними нейронных ансамблях. Синим цветом показана средняя корреляция выходного сигнала с сигналами обучения при дисперсии шума тестовых изображений равной 0.2, красным – 0.3. Пунктирные синяя и красная линии – корреляция тестовых входных сигналов с сигналами обучения, усредненная по всем тестовым сигналам, при дисперсии шума тестовых изображений, равной 0.2 и 0.3, соответственно.

1.3 Заключение по главе 1

Было проведено исследование влияния архитектуры нейрон-астроцитарного взаимодействия на эффективность кратковременного хранения информации в биофизической модели нейрон-астроцитарной сети. А именно исследовалось влияние размера ансамбля нейронов, взаимодействующего с астроцитом на эффективность реализации кратковременной памяти в модели. Была продемонстрирована эффективность кратковременной памяти при различных порогах фильтрации по мере изменения размера нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом.

При малой дисперсии шума, модели сетей с архитектурой, в которой астроциты взаимодействуют с нейронными ансамблями небольших размеров, корреляция выходных сигналов с сигналами обучения выше, независимо от пространственной фильтрации входных информационных сигналов. Это может косвенно подтверждать экспериментальный результат о том, что увеличение плотности астроцитов улучшает характеристики кратковременной памяти лабораторных животных [101-102]. Однако при слишком малом размере нейронного ансамбля, взаимодействующего с астроцитом (менее 4), корреляция снижается, что является интересным результатом и возможно станет основанием для выдвижения гипотезы для будущих экспериментальных исследований, окажет ли перенаселенность астроцитами коры головного мозга негативное влияние на реализацию кратковременной памяти. При относительно высокой дисперсии шума, корреляция низкая в широком интервале значений порогов пространственного фильтра, и чем более зашумленным является тестовое изображение, тем шире данный интервал. Это явление связано с тем фактом, что шум с более высокими значениями дисперсии сильнее искажает исходное изображение, и оно разделяется на большее количество частотных составляющих (включая множество высоких частот). Относительно высокий порог фильтрации

удерживает эти частоты, что приводит к снижению корреляции выходного сигнала с сигналом обучения.

В данной главе также была определена максимальная емкость памяти сетевой модели: 7 информационных сигналов, что соответствует результатам биологических исследований, в которых емкость памяти была определена как 7 ± 2 информационных сигнала [13]. Емкость кратковременной памяти в 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.

Нарушение астроцитарной модуляции синаптической передачи приводит к снижению эффективности функций кратковременной памяти в биофизической модели нейрон-астроцитарной сети. Таким образом при степени блокирования астроцитарной модуляции, равной 50%, средняя корреляция выходных сигналов с сигналами обучения составила 0.84, что значительно ниже, чем в режиме работы модели нейрон-астроцитарной сети в отсутствие нарушений астроцитарной модуляции (корреляция 0.93).

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

Вторая глава диссертации посвящена исследованию возможности хранения 8-битных (в градациях серого) информационных сигналов в нейронных сетях за счет градуальности амплитуды астроцитарных Ca^{2+} импульсов и влияния астроцитов на эффективность 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.

Новизна разработанной в данной главе биофизической модели нейрон-астроцитарной сети заключается в реализации градуального нейрон-астроцитарного взаимодействия в сетевой модели (т.е. учены градуальная зависимость уровня повышения внутриклеточного астроцитарного кальция от нейронной активности, обнаруженная в недавней экспериментальной работе [166] и градуальный характер астроцитарной модуляции синаптической передачи [87] в сетях мозга).

Результаты данной главы отражены в публикациях: 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); 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.

2.1 Описание модели

Аналогично рассмотренной в первой главе, разработанная математическая модель нейрон-астроцитарной сети представляет собой два взаимодействующих между собой слоя: слой SNN (размерностью $W \times H$ (151×151)) и слой астроцитарной сети (размерностью $M \times N$ (50×50)). Для описания динамики нейрона использовалась модель Ижикевича, уравнения (1.1 – 1.2).

Архитектура синаптических связей между нейронами была случайной и для каждого нейрона количество выходных соединений было фиксировано и равно $N_{out} = 100$. Таким образом, вероятности образования локальной и удаленной синаптической связи были одинаковы. Все синаптические связи сети были возбуждающими. Синаптический ток вычислялся согласно уравнению (1.3), подробно описанному в 1 главе диссертации.

Вначале была протестирована функциональность разработанной модели с одинаковыми значениями базовых синаптических весов η между всеми парами пре- и постсинаптических нейронов. Различия в суммарном синаптическом входном токе приводили к некоторому шуму в частоте срабатывания нейронального слоя при подаче исходного незашумленного обучающего сигнала. Чтобы уменьшить этот эффект, в начале симуляции проводилось предобучение синаптических связей в зависимости от интенсивности оттенков пикселей обучающего входного изображения согласно формуле:

$$\eta = \eta_{min} + (\eta_{max} - \eta_{min}) * 0.9^{|I^{(i,j)} - I^{(i^*,j^*)}|}, \quad (2.1)$$

где $I^{(i,j)}$ - интенсивность оттенка пикселя исходного обучающего изображения I из интервала $[0 - 255]$, соответствующего пресинаптическому нейрону (i,j) , $I^{(i^*,j^*)}$ - интенсивность оттенка пикселя исходного обучающего изображения I соответствующего постсинаптическому нейрону (i^*,j^*) . $\eta_{min} = 0.001$, $\eta_{max} = 0.025$ – минимальное и максимальное значение веса предварительно обученной синаптической связи, соответственно. Таким образом, небольшая разница в оттенках пикселей исходного обучающего изображения приводит к более сильной синаптической связи между соответствующими данным пикселям пресинаптическому и постсинаптическому нейронами. Чем больше разница в оттенках пикселей, тем слабее синаптическая связь между соответствующими им нейронами.

Динамика астроцита моделировалась с помощью модели Уллаха, уравнения (1.6 – 1.8, 1.11 – 1.17). Астроциты в сети связаны друг с другом глп-контактами, проницаемыми для ИТФ и Ca^{2+} аналогично модели, описанной в 1 главе.

Каждый астроцит сети взаимодействует с ансамблем нейронов $N_a = 16$ (размерностью $L \times L$ (4×4)). Количество нейромедиатора глутамата G , высвобожденного из пресинаптического окончания в синаптическую щель и достигшее астроцита, описывается уравнением (1.5). Глутамат связывается с mGluRs на мембране астроцитов и инициирует продукцию ИТФ. Переменная $J_{glu}^{(m,n)}$ в уравнении (1.6) описывает индуцированную глутаматом продукцию ИТФ и моделируется следующим образом:

$$J_{glu}^{(m,n)} = \begin{cases} [G_{sum}]^{(m,n)}, & \text{если } [G_{sum}]^{(m,n)} > [G]_{thr1}, \\ 0, & \text{иначе;} \end{cases} \quad (2.2)$$

где $[G]_{thr1} = 2$ мкМ – пороговое значение для суммарной концентрации глутамата, высвобождаемого всеми нейронами, двунаправленно взаимодействующими с

астроцитом (m, n) . $[G_{sum}]^{(m,n)}$ – суммарная концентрация глутамата, достигшая астроцита (m, n) :

$$[G_{sum}]^{(m,n)} = \left(\sum_{(i,j) \in N_a} [G]^{(i,j)} \right). \quad (2.3)$$

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. А именно, чем больше амплитуда и продолжительность импульса $J_{glu}^{(m,n)}$, тем более продолжительное и высокоамплитудное кальциевое событие оно вызывает (рисунок 2.1).

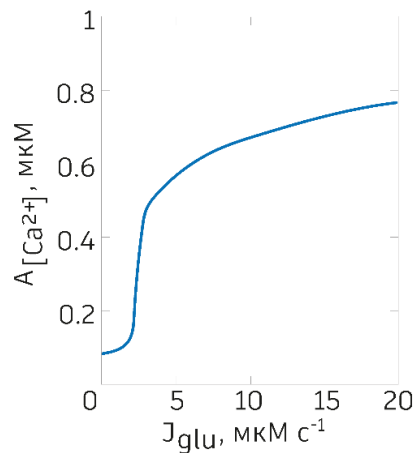


Рисунок 2.1 – Зависимость амплитуды астроцитарных Ca^{2+} сигналов от амплитуды J_{glu} в одном астроците.

Астроцитарная модуляция синаптической передачи в модели происходит пропорционально внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Данная модуляция синаптической передачи моделируется следующим образом:

$$v_{Ca}^{(i,j)} = v_{Ca}^* \frac{[Ca^{2+}]^{(m,n)} - [Ca^{2+}]_{thr}}{[Ca^{2+}]_{max}} \Theta([Ca^{2+}]^{(m,n)} - [Ca^{2+}]_{thr}) \Theta([G_{sum}]^{(m,n)} - [G]_{thr2}), \quad (2.3)$$

где $v_{Ca}^* = 0.1$ - 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 $[Ca^{2+}]_{thr} = 0.2$ мкМ, и $[G]_{thr2} = 3$ мкМ, соответственно. Продолжительность модуляции синаптической передачи астроцитами, $\tau_{astro} = 300$ мс, была выбрана в соответствии с экспериментальными данными динамики генерации медленных постсинаптических токов, SICs [161].

Протокол стимуляции

Размерность каждого входного информационного сигнала - изображения соответствовала размерности нейронного слоя сети: $W \times H$. Входной сигнал в виде 8-битного (в градациях серого) изображения подавался на нейронную сеть. Значение интенсивности оттенка пикселя изображения (рисунок 2.2 А) было преобразовано в амплитуду входного тока, подаваемого на нейрон из сети (рисунок 2.2 Б). Для этого изображение линейно масштабировалось по интенсивности пикселей из диапазона [0 - 255] в диапазон [4 мкА, A_{stim}] для обучения и [3 мкА, A_{test}] для тестирования. Во время обучения входной сигнал подавался в сеть в течение t_{stim} , а во время тестирования в течение t_{test} . Значения параметров стимуляции во время обучения и тестирования приведены в таблице 2.1.



Рисунок 2.2 – Пример обучения модели нейрон-астроцитарной сети на 8-битное (в градациях серого) изображение. А – Обучающее изображение I в 256 оттенках (8-битное изображение: значения интенсивности пикселей от 0 до 255). Б – Амплитуды входных токов $I_{app}^{(i,j)}$, подаваемые на слой нейронов. В – Средняя частота генерации ПД нейронами сети во время предъявления обучающего входного сигнала. Г – Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в астроцитарном слое.

Таблица 2.1 – Значения параметров стимуляции.

Параметр	Значение	Определение
t_{stim}	100 мс	Длительность предъявления обучающего сигнала
A_{stim}	8 мкА	Максимальное значение амплитуды обучающего входного тока
$T_{opt.test}$	1.3 с	Оптимальная временная задержка между обучением и тестированием
t_{test}	100 мс	Длительность предъявления тестового сигнала
A_{test}	9 мкА	Максимальное значение амплитуды тестового входного тока

Чтобы проиллюстрировать, что сеть может хранить 8-битные (в градациях серого) изображения, в качестве теста было использовано четыре типа входных информационных сигналов: обучающее изображение, искаженное гауссовским шумом с дисперсией 0.8 (рисунок 2.3 А); обучающее изображение, искаженное импульсным шумом с дисперсией 0.4 (рисунок 2.3 В); равномерный шум (рисунок 2.3 Д); новое, не известное сети изображение (рисунок 2.3 Ж).

Алгоритм обучения и тестирования разработанной сетевой модели схематично представлен на рисунке 2.4.



Рисунок 2.3 – Моментальные снимки сигнализации нейрон-астроцитарной сети в отсутствии астроцитарной модуляции синаптической передачи во время предъявления тестовых сигналов. А, В, Д, Ж – тестовые входные сигналы: А – обучающее изображение, искаженное гауссовским шумом с дисперсией 0.8; В – обучающее изображение, искаженное импульсным шумом с дисперсией 0.4; Д – равномерный шум; Ж – новое, не известное сети изображение. Б, Г, Е, З – средняя частота генерации ПД нейронами во временном окне 500 мс с начала предъявления тестового входного сигнала.

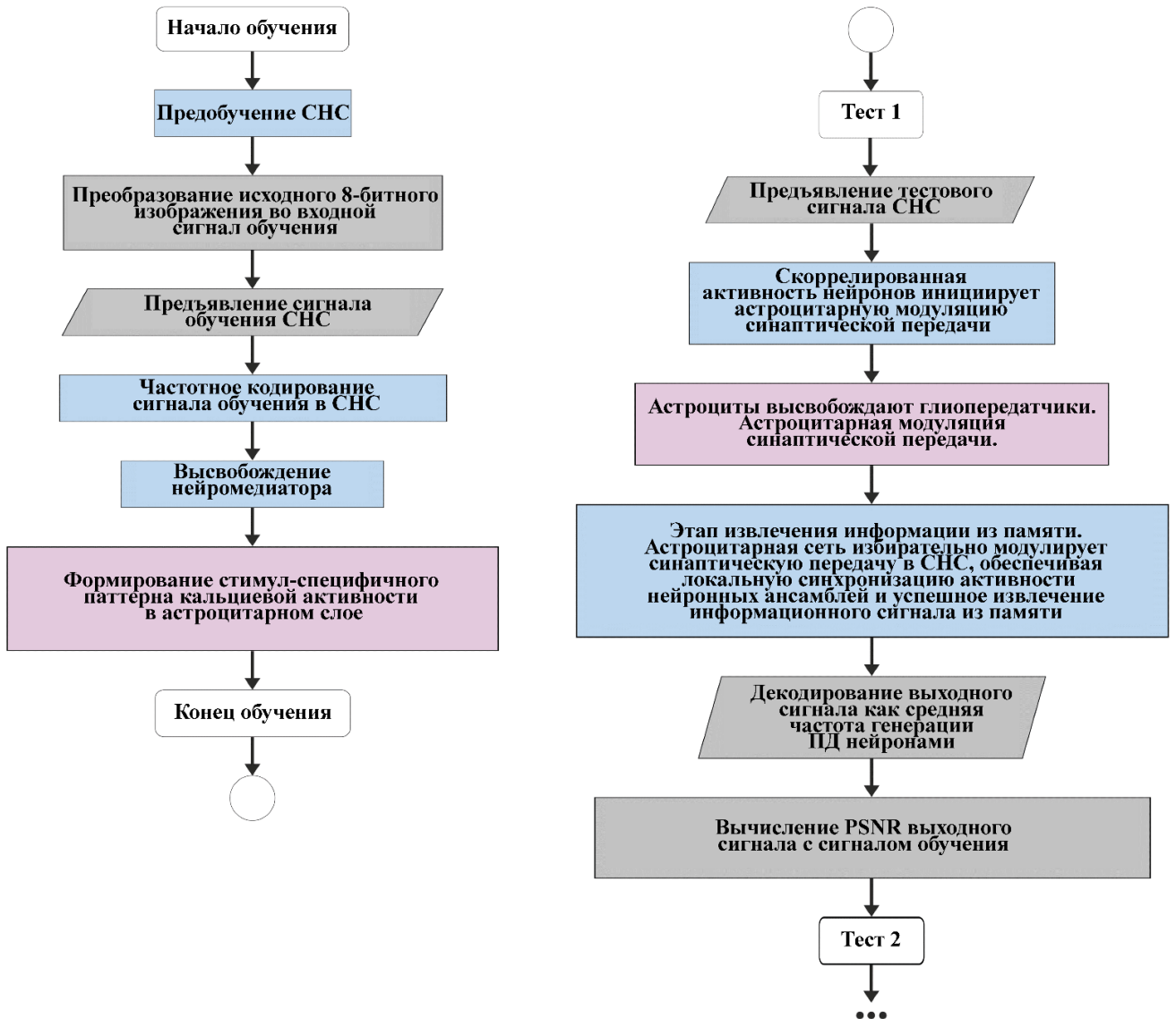


Рисунок 2.4 – Алгоритм обучения и тестирования разработанной модели спайковой нейрон-астроцитарной сети, реализующей функции кратковременного хранения 8-битных (в градациях серого) информационных сигналов.

Показатель эффективности кратковременной памяти

В качестве показателя эффективности распознавания информационных сигналов разработанной биофизической моделью нейрон-астроцитарной сети использовалась традиционная метрика пикового отношения сигнал-шум (peak signal-to-noise ratio – *PSNR*):

$$PSNR = 10 \log_{10} \frac{MAX_I^2}{MSE}, \quad (2.5)$$

$$MSE = \frac{1}{WH} \sum_{i=1}^W \sum_{j=1}^H [I(i,j) - K(i,j)]^2,$$

где $MAX_i = 255$ - максимально возможное значение интенсивности пикселя, соответствующее черному цвету изображения. Выходной сигнал (а именно средняя частота генерации ПД нейронами во временном окне 500 мс с момента начала тестирования) преобразовывался в 8-битное (в градациях серого) изображение в оттенках серого K и сравнивался с исходным обучающим информационным сигналом I .

2.2 Результаты

Разработанная биофизическая модель нейрон-астроцитарной сети была протестирована на возможность хранения в кратковременной памяти 8-битного (в градациях серого) изображения. Входной сигнал в виде 8-битного (в градациях серого) изображения подавался на нейронную сеть. Значение интенсивности оттенка пикселя изображения (рисунок 2.2 А) было преобразовано в амплитуду входного тока, подаваемого на нейрон из сети (рисунок 2.2 Б). Закодированный в частотах сигнализации нейронной сети входной стимул (рисунок 2.2 В) индуцировал генерацию пространственно-распределенного паттерна кальциевой активности в астроцитах (рисунок 2.2 Г), где поддерживался за счет биофизических процессов в течении некоторого времени.

Разные уровни внутриклеточной концентрации кальция в астроцитах приводят к выбросу из них разного количества глиопередатчиков, и таким образом разной степени модуляции синаптической передачи в нейронном слое. При подаче на

нейронную сеть соответствующего стимула-подсказки (рисунок 2.5 А, В), исходно-запомненное изображение могло быть декодировано из нейронного слоя в виде пространственного паттерна частот генерации ПД (рисунок 2.5 Б, Г). Предъявление в качестве теста равномерного шума (рисунок 2.5 Д) или неизвестного сети (нового) изображения (рисунок 2.5 Ж) приводит к неспецифическому (рисунок 2.5 Е) или химероподобному (рисунок 2.5 З) отклику нейрон-астроцитарной сети. Результаты четырех аналогичных тестов для сетевой модели в отсутствии астроцитарной модуляции синаптической передачи представлены на рисунке 2.3.



Рисунок 2.5 – Моментальные снимки сигнализации нейрон-астроцитарной сети с двунаправленным нейрон-астроцитарным взаимодействием во время предъявления тестовых сигналов. А, В, Д, Ж – Тестовые входные сигналы: А – обучающее изображение, искаженное гауссовским шумом с дисперсией 0.8; В – обучающее изображение, искаженное импульсным шумом с дисперсией 0.4; Д – равномерный шум; Ж – новое, не известное сети изображение. Б, Г, Е, З – средняя частота генерации ПД нейронами во временном окне 500 мс с начала предъявления тестового входного сигнала.

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. Для искажения изображений применялось два типа случайного шума: импульсный и гауссовский шум (рисунок 2.5 А, В). В случае импульсного шума пиксели шума могут быть равны либо 9, либо 0, что значительно отличает их от пикселей изображения, поэтому частота генерации ПД соответствующих им нейронами существенно отличается от ансамбля близлежащих нейронов. В качестве показателя эффективности распознавания информационных сигналов сетевой моделью использовалась метрика $PSNR$. Было показано, что в случае гауссовского шума сеть способна улучшить качество искаженного изображения на 30%, а в случае импульсного шума - на 50% (рисунок 2.6 и таблица 2.2). На данном рисунке $PSNR_{max}$ соответствует значению метрики $PSNR$ при предъявлении сигнала обучения в качестве теста ($PSNR_{max} = 18.3$ дБ).

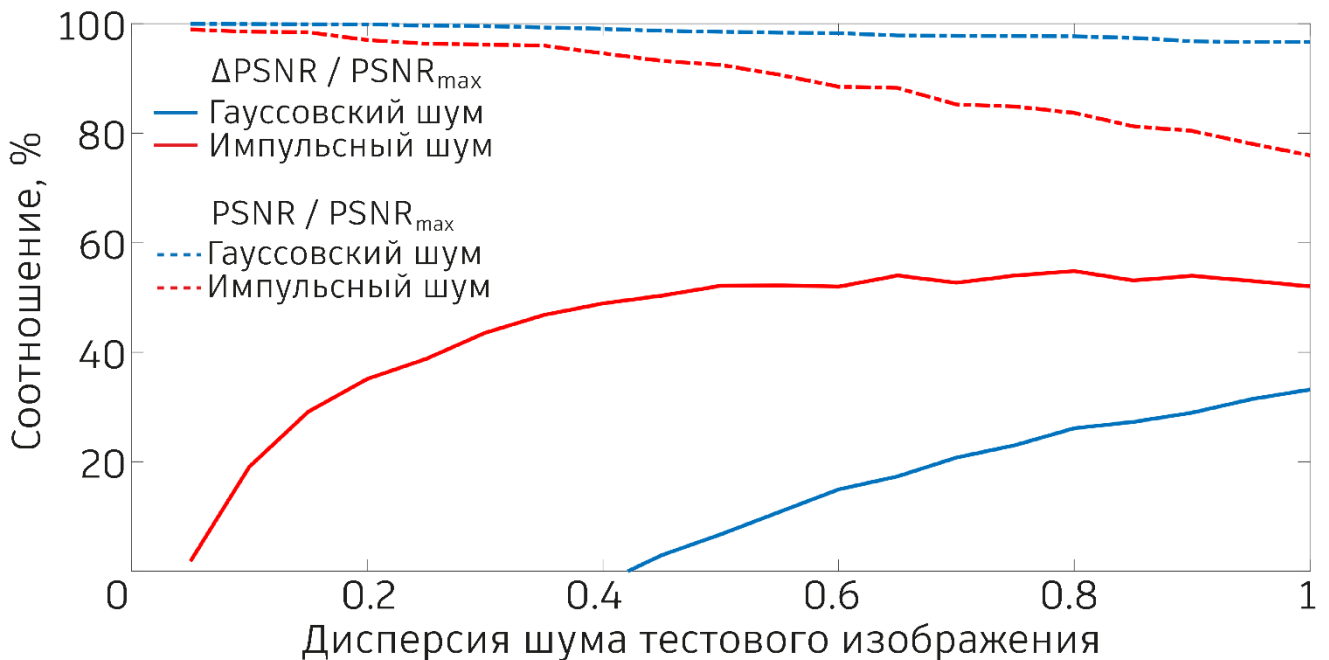


Рисунок 2.6 – Зависимость $PSNR$ декодированного из нейронного слоя выходного сигнала от дисперсии шума в тестовом изображении. Сплошные линии соответствуют улучшению $PSNR$ декодированного изображения относительно тестового зашумленного изображения, нормированное на $PSNR_{max}$. Пунктирными линиями показано отношение $PSNR$ декодированного изображения к $PSNR_{max}$. Синий и красный цвета соответствуют гауссовскому и импульсному шуму, соответственно.

Таблица 2.2 – PSNR (в дБ) при различных дисперсиях шума тестовых изображениях (среднее значение \pm стандартное отклонение для 10 тестов).

Дисперсия шума	20%	40%	60%	80%	100%
Гауссовский шум:					
Тестовое изображение	24.2 \pm 0.04	18.53 \pm 0.05	15.34 \pm 0.03	13.18 \pm 0.05	11.63 \pm 0.06
Обработанное изображение	18.27 \pm 0.11	18.12 \pm 0.24	17.98 \pm 0.17	17.87 \pm 0.08	17.68 \pm 0.07
Обработанное изображение, %	99.86 \pm 0.11	99.04 \pm 0.24	98.28 \pm 0.17	97.68 \pm 0.08	96.64 \pm 0.07
Импульсный шум:					
Тестовое изображение	11.38 \pm 0.11	8.37 \pm 0.06	6.61 \pm 0.04	5.36 \pm 0.02	4.38 \pm 0.02
Обработанное изображение	17.75 \pm 0.21	17.1 \pm 0.13	16.26 \pm 0.04	15.23 \pm 0.06	13.88 \pm 0.09
Обработанное изображение, %	97.02 \pm 0.22	93.47 \pm 0.14	88.88 \pm 0.05	83.25 \pm 0.07	75.87 \pm 0.12

Кальциевые паттерны в астроцитарном слое изменяются во времени, и их динамика определяется внутриклеточными биофизическими механизмами. Следовательно, сила астроцитарной модуляции синаптической передачи, а также зависящий от нее результат обработки изображений сетевой моделью (т.е. выходной сигнал), будут изменяться во времени. На рисунке 2.7 показана зависимость метрики *PSNR* от времени начала тестирования сетевой модели. Большая разница между амплитудами кальциевых импульсов в астроцитах приводит к увеличению разницы между частотами генерации ПД нейронными ансамблями во время тестирования и, следовательно, к более высокому значению показателя эффективности *PSNR*.

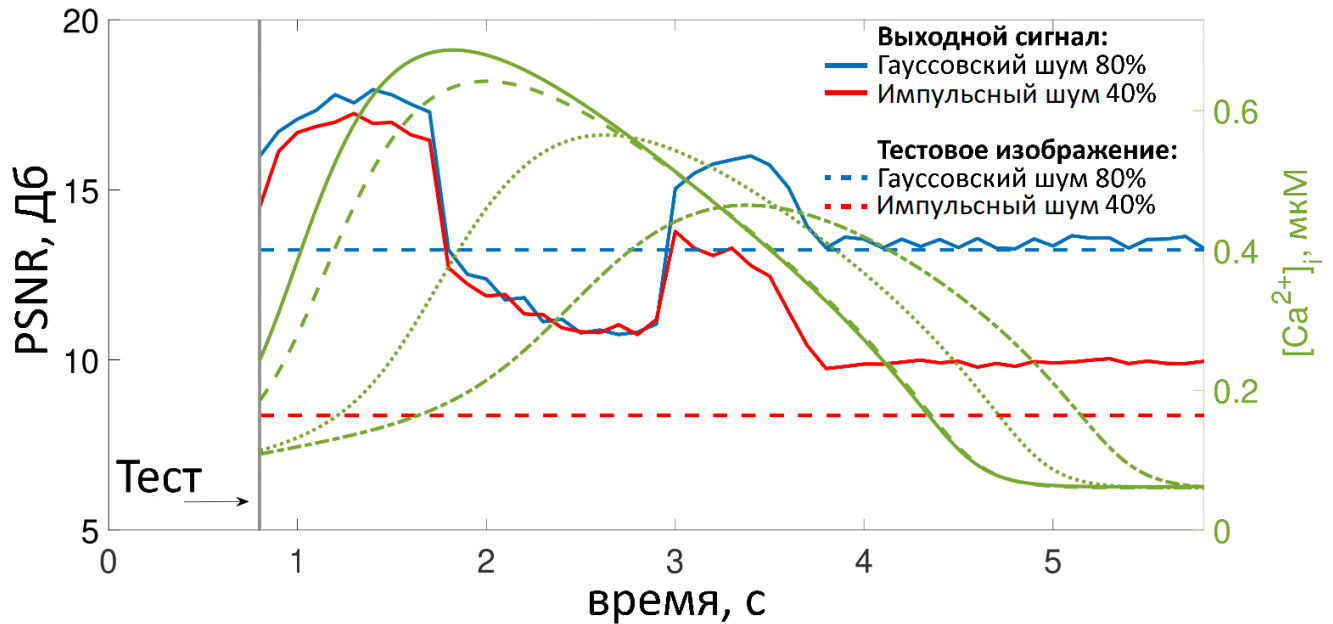


Рисунок 2.7 – *PSNR* выходного сигнала с сигналом обучения и астроцитарная Ca^{2+} динамика во времени. Временные отсчеты соответствуют моментам начала предъявления тестового зашумленного входного сигнала. Синяя и красная кривые соответствуют *PSNR* выходных сигналов с сигналами обучения при предъявлении тестовых изображений, искаженных 80% гауссовским шумом и 40% импульсным шумом, соответственно. Примеры динамики концентрации внутриклеточного кальция в астроцитах показаны зеленым цветом. Пунктирными синими и красными линиями показан *PSNR* тестовых зашумленных входных сигналов, искаженных 80% гауссовским шумом и 40% импульсным шумом, соответственно, с сигналами обучения.

2.3 Заключение по главе 2

В данной главе была исследована возможность хранения 8-битной (в градациях серого) информации в разработанной биофизической модели нейрон-астроцитарной сети за счет градуальности амплитуды астроцитарных кальциевых импульсов и влияния астроцитов на эффективность синаптической передачи. Закодированный в частотах сигнализации нейронной сети входной обучающий сигнал инициировал пространственно-распределенный кальциевый паттерн в астроцитарном слое, где хранился в течении некоторого времени (определяемого биофизическими механизмами астроцитарной кальциевой динамики). Разные уровни внутриклеточной концентрации кальция в астроцитах приводили к выбросу из них разного количества глиопередатчиков, и таким образом разной степени модуляции синаптической передачи в нейронном слое. Благодаря такой градуальности астроцитарного

воздействия на синаптическую передачу, исходно-запомненное изображение могло быть декодировано из нейронного слоя сетевой модели. Была исследована устойчивость кратковременной памяти разработанной математической модели нейрон-астроцитарной сети к искажению шумом входных тестовых стимулов. Был рассчитан *PSNR* выходного сигнала от дисперсии шума в тестовых входных 8-битных (в градациях серого) информационных сигналах. Было показано, что в случае гауссовского шума, сеть способна улучшить качество искаженного стимула на 30%, а в случае импульсного шума на 50%. Также было показано, что для широкого диапазона дисперсии шума (до 100%) во входных тестовых сигналах предложенная сетевая модель способна извлекать из кратковременной памяти исходно-запомненное изображение с высокой точностью (выше 95%). Полученные результаты свидетельствуют о применимости нейроморфных систем в задачах хранения, обработки и распознавания 8-битных (в градациях серого) информационных сигналов.

Глава 3. Исследование эффектов астроцитарной регуляции синаптической передачи и Хеббовской STDP синаптической пластичности в процессах формирования кратковременной памяти в спайковой модели нейронной сети

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 в форме Хеббовской пластичности STDP. Разработан алгоритм непрерывного ситуационного обучения и тестирования функции кратковременной памяти биофизической модели нейрон-астроцитарной сети. Показано, что включение реализованного численного метода обучения спайковых нейронных сетей за счет механизмов нейрон-астроцитарного взаимодействия приводит к увеличению корреляции выходных сигналов с сигналами обучения в модели спайковой нейронной сети на 10% по сравнению с моделью спайковой нейронной сети, обученной только согласно правилу STDP. Концепция реализованной долговременной и кратковременной памяти в сетевой модели показана на рисунке 3.1. Новизна разработанной в данной главе биофизической модели нейрон-астроцитарной сети заключается в одновременной реализации двух механизмов памяти в сетевой модели: кратковременной астроцитарной модуляции синаптической передачи и долговременной Хеббовской STDP синаптической пластичности.

Результаты данной главы отражены в публикациях: 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); 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.

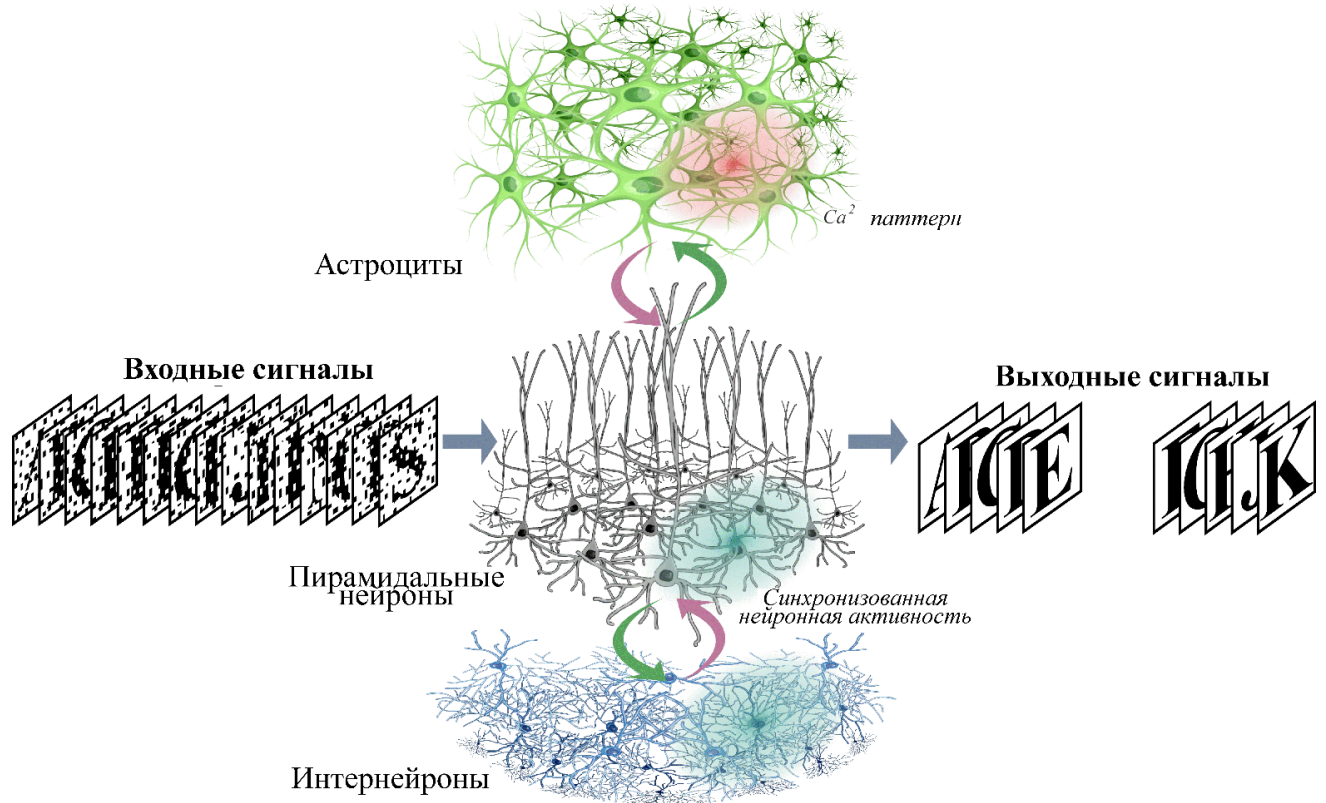


Рисунок 3.1 – Схематическая концепция реализации долговременной и кратковременной памяти в модели спайковой нейрон-астроцитарной сети.

3.1 Описание модели

Архитектура предлагаемой модели показана на рисунке 3.2. Сеть включает в себя три взаимодействующих слоя: слой пирамидальных (возбуждающих) нейронов, слой интернейронов (тормозных нейронов) и астроцитарный слой (размерностью 26×26). Пирамидальные нейроны (размерность слоя 79×79) связаны внутри слоя возбуждающими синапсами. Пирамидальные нейроны двунаправленно взаимодействуют с интернейронами (размерность слоя 40×40). Соотношение пирамидальных нейронов к интернейронам в модели выбрано в соответствии с

экспериментальными данными численности нейронных популяции коры головного мозга человека [167-168]: 80% нейронов сети являются пирамидальными нейронами, а 20% - интернейронами. Для описания динамики мембранного потенциала нейрона использовалась модель Ижикевича (уравнения 1.1-1.2), а для описания динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците – модель Уллаха (уравнения 1.6-1.8, 1.11-1.17). Астроциты сети связаны гѣп-контактами друг с другом и двунаправленно взаимодействуют с ансамблем пирамидальных нейронов, аналогично модели, разработанной в 2 главе. Входные изображения подавались на слой пирамидальных нейронов. Выходной сигнал во время тестирования считывался как частота генерации ПД пирамидальными нейронами.

Пирамидальные нейроны взаимодействуют друг с другом (обозначение связей: EE) и с интернейронами (EI). Интернейроны связаны с пирамидальными нейронами (IE) и не связаны между собой. Синаптические связи в сети формируются на основе экспоненциального распределения (1.4), приведенного в 1 главе диссертации.

Принимая во внимание разницу в размерах слоев, номера постсинаптических нейронов вычисляются следующим образом:

$$\begin{aligned}
 EE: x_{post} &= [x_{pre} + r\cos(\phi)], & y_{post} &= [y_{pre} + r\sin(\phi)]; & (3.1) \\
 EI: x_{post} &= [K_1^{-1}x_{pre} + r\cos(\phi)], & y_{post} &= [K_2^{-1}y_{pre} + r\sin(\phi)]; \\
 IE: x_{post} &= [K_1x_{pre} + r\cos(\phi)], & y_{post} &= [K_2y_{pre} + r\sin(\phi)];
 \end{aligned}$$

где x_{pre} , y_{pre} обозначают номер пресинаптического нейрона, x_{post} , y_{post} - номер постсинаптического нейрона, $K_1 = W/W_1$, $K_2 = H/H_1$, где $W \times H$ – размерность слоя пирамидальных нейронов, $W_1 \times H_1$ – размерность слоя интернейронов. Номера выбираются повторно в случае дублирования.

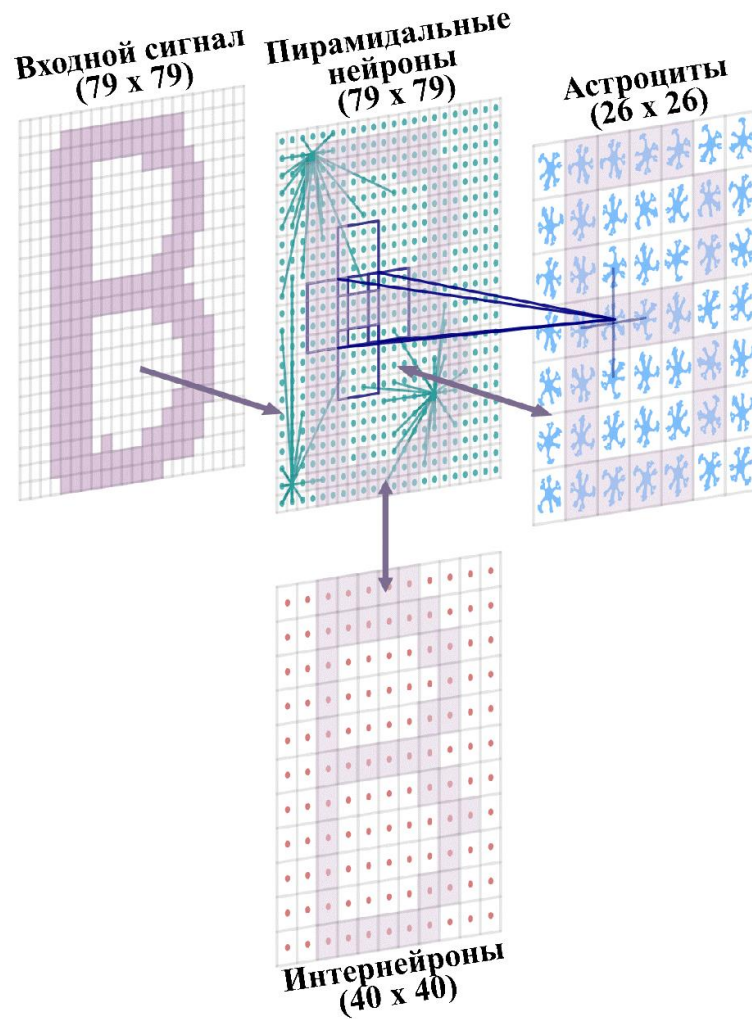


Рисунок 3.2 – Топология спайковой нейрон-астроцитарной сети.

В предлагаемой модели сети синаптические веса динамически изменяются во время обучения только для EE и IE синаптических связей. Синаптические веса для синапсов EI фиксированы и равны $\omega_{synEI} = 0.1$. Начальные веса связей между пирамидальными нейронами (EE) и интернейронами - пирамидальными нейронами (IE), равны 10^{-4} . Максимальные веса ограничены значениями $\omega_{synEEmax} = 0.05$ и $\omega_{synIEmax} = 0.05$. Правило STDP обновляет синаптические веса в соответствии с разницей во времени между пре- и постсинаптическими спайками и описывается согласно уравнению:

$$\delta\omega_{synEE,k}(\Delta t) = \begin{cases} g_{synEE} \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau}\right), \Delta t \leq 0, \\ -g_{synEE} \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau}\right), \Delta t > 0; \end{cases} \quad (3.2)$$

$$\omega_{synEE,k} \in [10^{-4}, \omega_{synEEmax}],$$

где $\delta\omega_{synEE,k}(\Delta t)$ используется для обновления синаптического веса, Δt – разница во времени между спайками пресинаптического и постсинаптического нейрона, $g_{synEE} = 0.007$ – высота окна пластичности, $\tau = 20$ мс управляет шириной окна пластичности. Обучение синаптических связей от интернейронов к пирамидальным нейронам организовано таким образом, что интернейроны, активируемые пирамидальными нейронами, ингибируют всю нестимул-специфичную подсеть пирамидальных нейронов. Таким образом, веса IE синапсов обновляются в соответствии со следующим правилом:

$$\delta\omega_{synIE,k}(\Delta t) = \begin{cases} g_{synIE} \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau}\right) \Theta(f^* - f), \Delta t \leq 0, \\ -g_{synIE} \exp\left(\frac{\Delta t}{\tau}\right), \Delta t > 0; \end{cases} \quad (3.3)$$

$$\omega_{synIE,k} \in [10^{-4}, \omega_{synIEmax}],$$

где Δt – разница во времени между пресинаптическими и постсинаптическими спайками. $g_{synIE} = 0.007$ – высота окна пластичности, $\tau = 20$ мс управляет шириной окна пластичности. f и $f^* = 0.3$ – частота генерации ПД постсинаптическим пирамидальным нейроном (среднее значение за 10 мс) и пороговое значение частоты, соответственно.

Модуляция синаптической передачи астроцитами

Индукцированное астроцитами увеличение веса возбуждающих синапсов, ω_{synEE} , по аналогии с предложенной моделью в 1 главе уравнения (1.18-1.19) описывается следующим образом:

$$\begin{aligned} \overline{\omega_{synEE}} &= \omega_{synEE}(1 + v_{Ca}), \omega_{synEE} \in [10^{-4}, \omega_{synEEmax}], \\ v_{Ca} &= v_{Ca}^* \Theta([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{thr}) \Theta(F - F_{astro}); \end{aligned} \quad (3.4)$$

где ω_{synEE} - вес возбуждающего синапса, обученного в соответствии с правилом STDP, $v_{Ca}^* = 2$ представляет силу астроцитарной модуляции синаптической передачи, $[Ca^{2+}]_{thr} = 0.15$ мкМ обозначает порог внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , при достижении которого происходит высвобождение глиопередатчика из астроцита. Астроцитарная модуляция синаптической передачи активируется, когда внутриклеточная концентрация астроцитарного 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 (1.3).

Протокол обучения и тестирования

К разработанной биофизической модели нейрон-астроцитарной сети был применен разработанный алгоритм непрерывного ситуационного обучения и тестирования функции кратковременной памяти, представленный на рисунке 3.3. В начале сессии на слой пирамидальных нейронов подавалась генеральная совокупность P , состоящая из 40 информационных сигналов (монохромные 1-битные (бинарные) изображения цифр и заглавных букв), каждый сигнал подавался в сеть 10 раз в случайном порядке. Во время предъявления веса синаптических связей обучались в соответствии с алгоритмом обучения в форме Хеббовской пластичности

STDP. Полученные в результате обучения синаптические веса фиксировались и сохранялись до конца численного эксперимента. Далее к обученной модели нейронной сети подключалась астроцитарная сеть. Для формирования в астроцитарном слое первых Ca^{2+} паттернов на нейронную сеть подавались 7 информационных сигналов, случайно выбранных из набора P . Каждое изображение подавалось в сеть 10 раз, искаженное импульсным шумом с дисперсией 0.05, в случайном порядке. После этого запускался непрерывный процесс обучения и тестирования нейрон-астроцитарной сети в режиме реального времени. Этот процесс можно условно разделить на последовательность циклов, непрерывно следующих друг за другом, состоящих из обучения одному новому информационному сигналу, случайно выбранному из набора P , и тестирования хранения в памяти сетевой модели 7 ранее изученных информационных сигналов. В каждом цикле один случайно выбранный тестовый информационный сигнал заменялся новым, изученным в начале предыдущего цикла, сигналом. Во время тестирования информационные сигналы подавались с добавлением шума с дисперсией 0.2. Для оценки эффективности хранения информации вычислялась корреляция выходных сигналов во время тестирования с сигналами обучения, методом, который использовался в 1 главе.

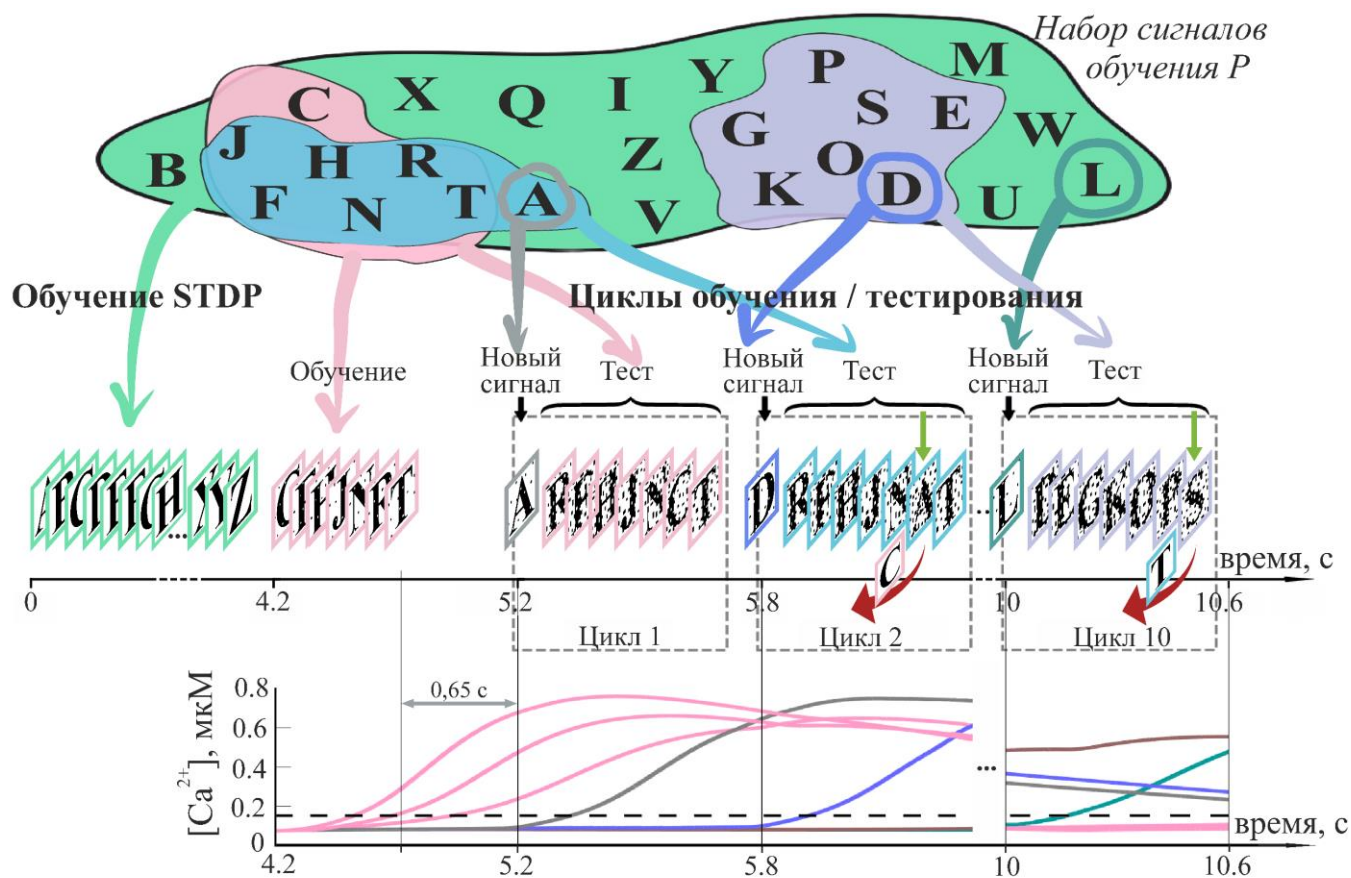


Рисунок 3.3 – Алгоритм непрерывного ситуационного обучения и тестирования кратковременной памяти модели нейрон-астроцитарной сети.

3.2 Результаты

В начале исследования было определено максимальное количество информационных сигналов, которое может быть загружено в долговременную память реализованной модели нейронной сети. Для этого нейронная сеть обучалась на разное количество информационных сигналов, после чего проводилось тестирование памяти модели. В качестве теста предъявлялись все сигналы обучения, искаженные импульсным шумом. Зависимости корреляции между выходными сигналами и сигналами обучения (усредненными по всем тестовым сигналам \pm стандартное отклонение) от количества сигналов обучения показаны на рисунке 3.4 красными кривыми. Были рассмотрены два случая для тестовых информационных сигналов,

искаженных шумом с дисперсией равной 0.2 (рисунок 3.4 А) и дисперсией шума равной 0.3 (рисунок 3.4 Б). Синей кривой показана корреляция выходного сигнала с максимально похожим нецелевым информационным сигналом обучения, а зеленой корреляция целевого сигнала обучения с максимально похожим на него нецелевым (также усредненные по всем тестовым сигналам \pm стандартное отклонение). Согласно полученным результатам, при дисперсии шума тестовых сигналов 0.3 и количестве сигналов обучения более 40, графики корреляции выходных информационных сигналов с целевыми сигналами обучения (красная кривая) и корреляции целевых сигналов обучения с максимально похожими на них нецелевыми (зеленая кривая) пересекаются, следовательно предложенная модель нейронной сети способна хранить в памяти до 40 информационных сигналов.

Для оценки влияния астроцитарной модуляции синаптической передачи на формирование кратковременной памяти в математической модели нейрон-астроцитарной сети, предварительно обученная нейронная сеть была двунаправленно подключена к астроцитарному слою. Для запуска процесса обучения математической модели нейрон-астроцитарной сети, на слой пирамидальных нейронов подавались 7 информационных сигналов (рисунок 3.5 А, Г, Ж), согласно протоколу обучения и тестирования, представленного на рисунке 3.3. Активность стимул-специфичных нейронных ансамблей (рисунок 3.5 Б, Д, З) индуцирует кальциевые паттерны в астроцитарном слое сети. Так как динамика астроцитарного Ca^{2+} имеет медленный временной масштаб по сравнению с динамикой мембранного потенциала нейрона, перекрывающиеся Ca^{2+} паттерны в астроцитарном слое для информационных сигналов сосуществуют в течение нескольких секунд (рисунок 3.5 В, Е, И).

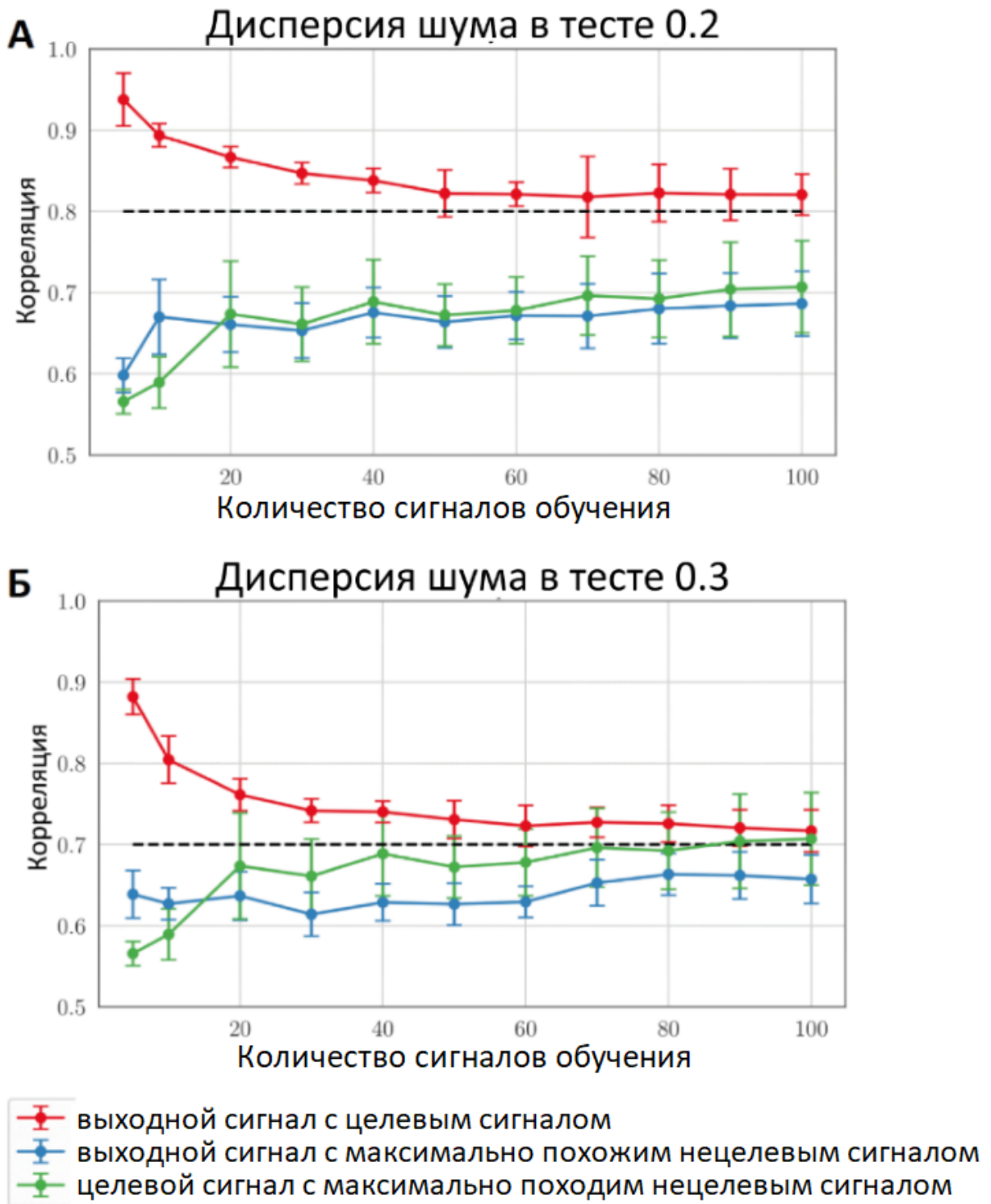


Рисунок 3.4 – Зависимость корреляции выходных сигналов с сигналами обучения (усредненные по всем тестовым информационным сигналам \pm стандартное отклонение) от количества сигналов обучения для тестовых входных сигналов, искаженных шумом с разной дисперсией. А – Дисперсия шума равна 0.2. Б – Дисперсия шума равна 0.3. Черной пунктирной кривой показана средняя корреляция тестовых зашумленных информационных сигналов с сигналами обучения.

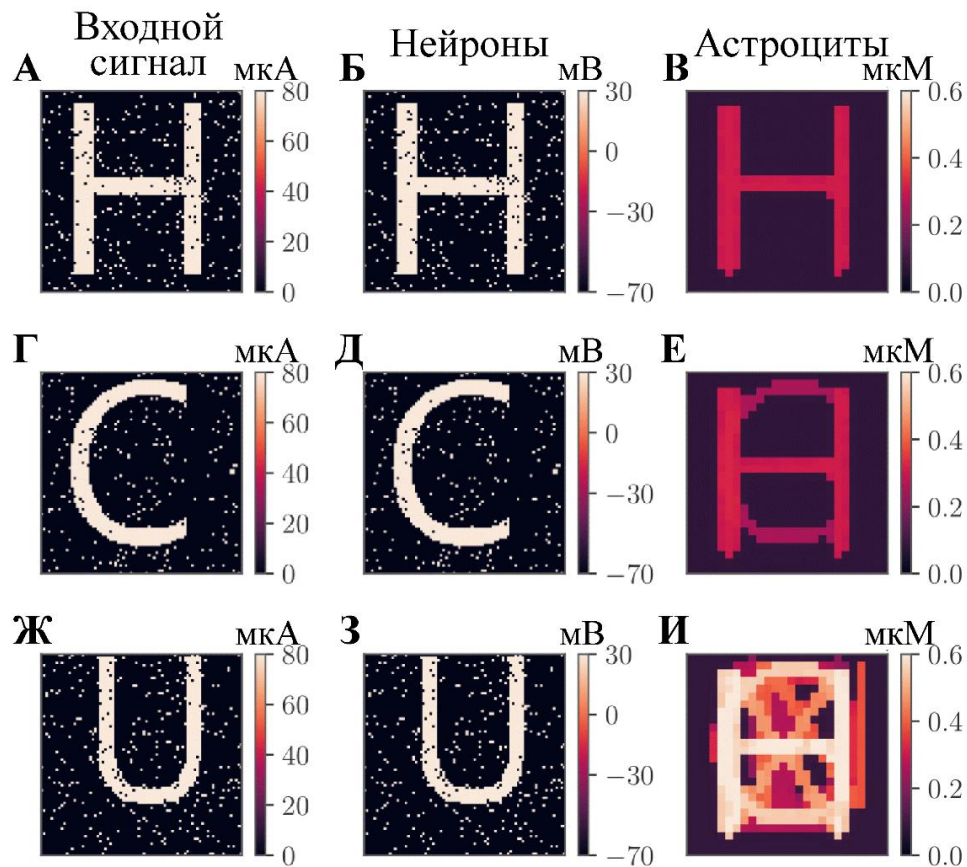


Рисунок 3.5 – Пример обучения математической модели нейрон-астроцитарной сети на первые 7 информационных сигналов. А, Г, Ж – Первый, второй и седьмой сигналы обучения соответственно. Б, Д, З – Генерация ПД пирамидальными нейронами во время предъявления сигналов обучения. Показаны значения мембранных потенциалов нейронов. В, Е, И – Внутриклеточные концентрации Ca^{2+} в астроцитах сети.

Далее производился непрерывный процесс обучения и тестирования в соответствии с протоколом, представленным на рисунке 3.3. Вкратце, в каждом из 10 циклов загружался новый информационный сигнал из набора P в нейрон-астроцитарную сеть и тестировались сигналы, на которые сеть была обучена в предыдущих циклах. Тестовые входные сигналы, искаженные импульсным шумом с дисперсией 0.2, подавались на слой пирамидальных нейронов. Примеры тестовых входных сигналов из нескольких циклов тестирования и соответствующие им выходные сигналы показаны на рисунке 3.6.



Рисунок 3.6 – Результаты тестирования функции кратковременной памяти в математической модели нейрон-астроцитарной сети. Показаны 3 цикла тестирования. На левой панели представлены тестовые сигналы, искаженные импульсным шумом с дисперсией 0.2. Правая панель – выходные сигналы математической модели нейрон-астроцитарной сети во время тестирования.

Для оценки влияния астроцитарной модуляции синаптической передачи на формирование кратковременной памяти в биофизической модели нейрон-астроцитарной сети, были рассчитаны зависимости корреляции выходных информационных сигналов с сигналами обучения от дисперсии шума тестовых входных сигналов. Сначала тест проводился с астроцитарной модуляцией синаптической передачи, а затем без нее (рисунок 3.7). В тесте участвовали 20 и 40 информационных сигналов P . Различия в корреляциях 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 (≥ 0.3) относительно нейронной сети, обученной только в соответствии с алгоритмом обучения в форме Хеббовской пластичности STDP.

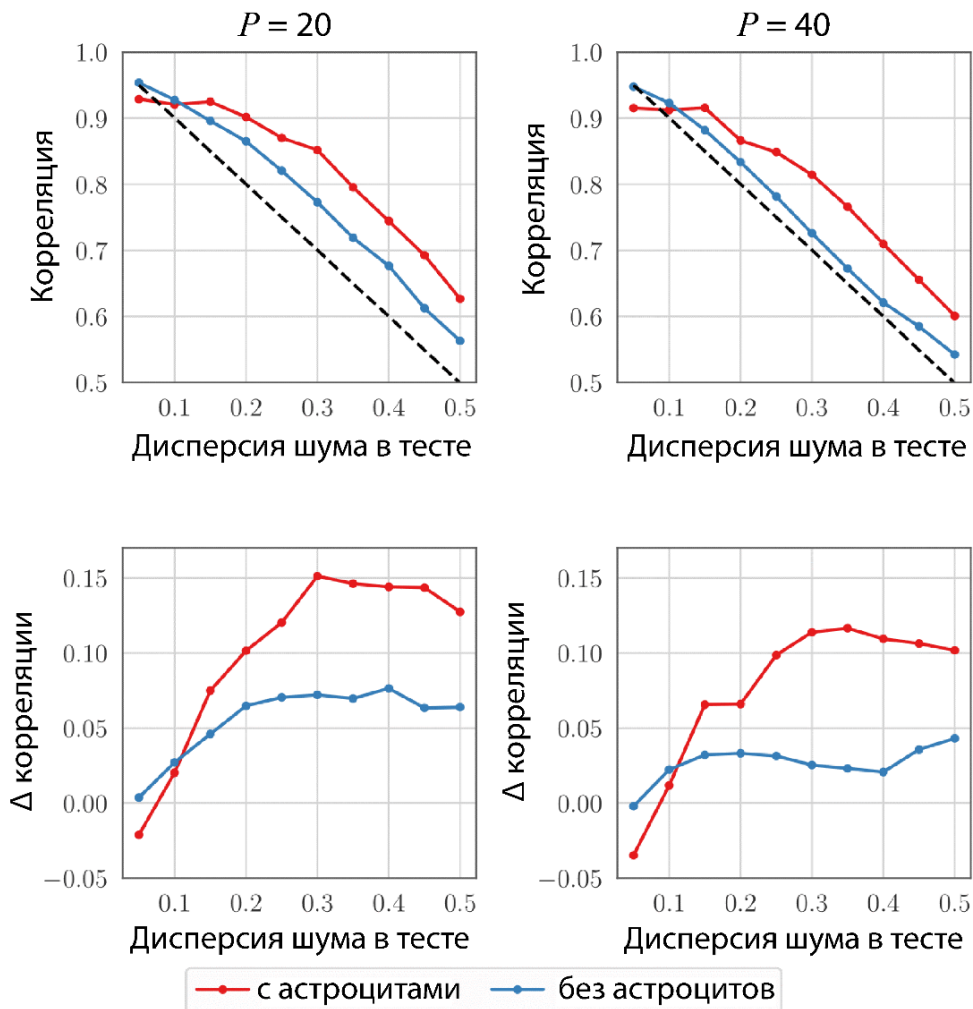


Рисунок 3.7 – Усредненная по всем тестовым входным информационным сигналам корреляция между выходными сигналами и сигналами обучения в зависимости от дисперсии шума в тестовых сигналах. Красным цветом показаны результаты для модели с учетом астроцитарной модуляции синаптической передачи, синим - без нее; для 20 и 40 информационных сигналов в обучении.

Черной пунктирной кривой показана средняя корреляция тестовых зашумленных сигналов с сигналами обучения.

Далее было изучено влияние параметров обучения синаптических связей в нейронных слоях модели на корреляцию выходных сигналов с сигналами обучения. Полученные результаты представлены на рисунке 3.8. Корреляция выходных информационных сигналов была исследована для трех типов «обучения» связей: (i) с синаптическими связями, обученными в соответствии с правилом STDP (красные кривые), (ii) со случайным перемешиванием синаптических весов после обучения STDP (синие кривые) и (iii) с фиксированными синаптическими весами без обучения

сети (веса всех связей внутри слоя пирамидальных нейронов равны $\omega_{synEE_{max}}$, веса всех тормозных связей в сети равны $\omega_{synIE_{max}}$) – зеленые кривые. На рисунке 3.8 А: $\omega_{synIE_{max}} = 0.05$, $\omega_{synEE_{max}} = 0.05$; на рисунке 3.8 Б: $\omega_{synIE_{max}} = 0.15$, $\omega_{synEE_{max}} = 0.05$; на рисунке 3.8 В: $\omega_{synIE_{max}} = 0.05$, $\omega_{synEE_{max}} = 0.07$. Увеличение максимального значения синаптических весов связей от слоя интернейронов к пирамидальным нейронам, $\omega_{synIE_{max}}$, (рисунок 3.8 Б в сравнении с рисунком 3.8 А) приводит к снижению корреляции выходных сигналов в отсутствие астроцитарной модуляции синаптической передачи (красная пунктирная кривая), но не снижает корреляцию в модели с астроцитарной модуляцией (красная сплошная кривая). Снижение корреляции связано с высокой степенью пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения и нарушением баланса между возбуждением и торможением в сети [169]. Ансамбли интернейронов, соответствующие одновременно нескольким информационным сигналам, оказывают тормозящее воздействие не только на неспецифичные для целевого информационного сигнала популяции пирамидальных нейронов, но и на специфичные. В свою очередь синаптического возбуждающего тока внутри пирамидального слоя недостаточно для активации всей популяции, специфичной для информационного сигнала. Однако это может быть компенсировано специфичным для стимула усилением возбуждающей синаптической передачи, индуцируемым астроцитами (красная сплошная кривая). Напротив, увеличение максимальной силы возбуждающих синаптических связей в пирамидальном нейрональном слое, $\omega_{synEE_{max}}$, приводит к индуцированной астроцитами сверхактивации нейрон-астроцитарной сети и снижению корреляции выходных сигналов с сигналами обучения (рисунок 3.8 В, красная и зеленая линии).

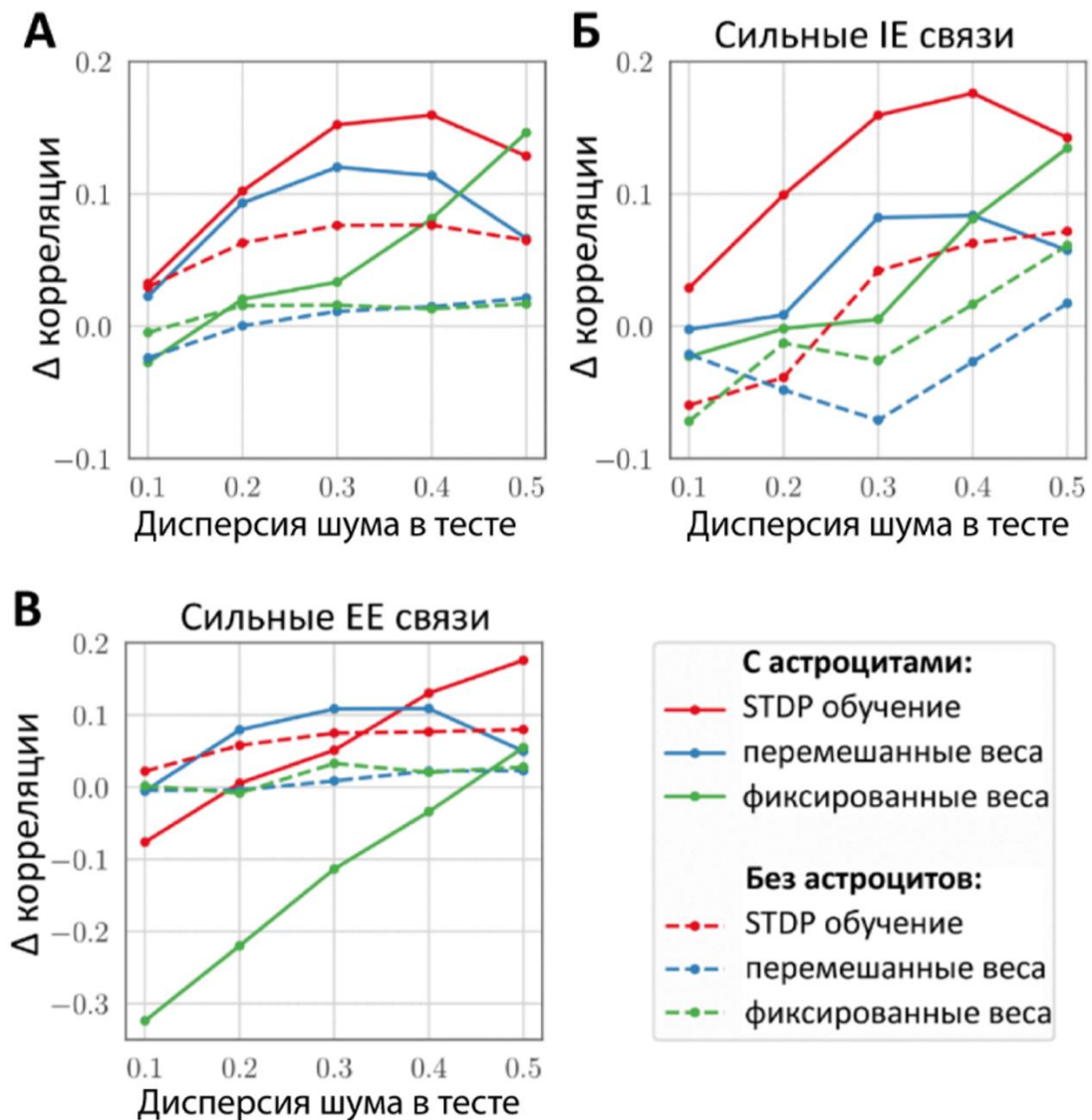


Рисунок 3.8 – Разница между корреляциями выходных сигналов и тестовых входных сигналов с сигналами обучения в зависимости от параметров обучения синаптических связей в нейронных слоях модели при различной дисперсии шума тестовых информационных сигналов для различных значений параметров обучения синаптических связей. А – $\omega_{synIEmax} = 0.05$, $\omega_{synEEmax} = 0.05$. Б – $\omega_{synIEmax} = 0.15$, $\omega_{synEEmax} = 0.05$. В – $\omega_{synIEmax} = 0.05$, $\omega_{synEEmax} = 0.07$.

Далее было исследовано влияние степени пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения на корреляцию выходных сигналов с сигналами обучения. Обученная, согласно алгоритму STDP, нейронная сеть (в отсутствии астроцитарной модуляции синаптической передачи) способна извлекать информационные сигналы из памяти при предъявлении тестовых сигналов, искаженных шумом с дисперсией 0.2, со средним значением корреляции выходных

сигналов с сигналами обучения, равным 0.96. Это, однако, относится только к неперекрывающимся информационным сигналам - изображениям, поскольку даже небольшое пересечение стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения приводит к генерации химер (вызову 2-х или более информационных сигналов одновременно) на этапе тестирования.

Чтобы исследовать влияние степени пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения на корреляцию выходных сигналов с сигналами обучения в качестве сигналов обучения были использованы изображения прямоугольников разных размеров, смещенные на фиксированное количество пикселей относительно друг друга (рисунок 3.9 А). В этом случае, в отличие от используемого ранее набора буквенно-цифрового набора данных P , степень пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения может быть задана однозначно для всех сигналов обучения. После обучения согласно алгоритму STDP нейронной сети 40 информационным сигналам, использовался протокол обучения и тестирования, описанный выше, но с небольшими изменениями. Чтобы быть уверенным, что уровень перекрытия выборки внутри одного цикла тестирования постоянен между информационными сигналами обучения, входные сигналы подавались в сеть последовательно (а не в случайном порядке, как раньше). Пример внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроцитарном слое спустя 10 тестовых циклов обучения-тестирования показан на рисунке 3.9 Б.

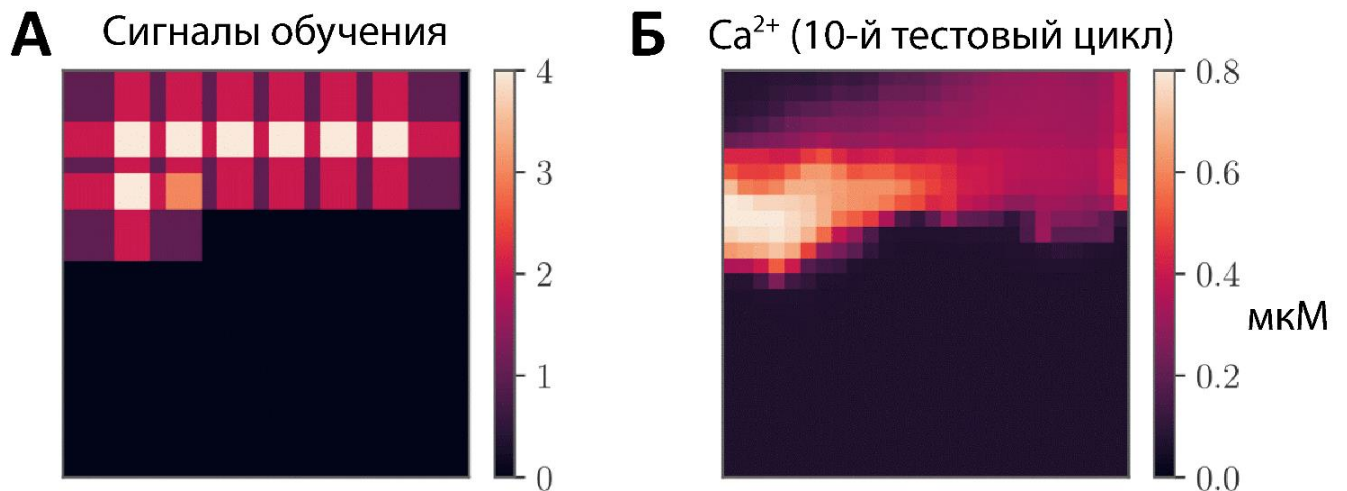


Рисунок 3.9. Пример обучения сети на информационные сигналы - изображения прямоугольников. А – Пример набора информационных сигналов, используемого для оценки влияния степени пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения на корреляцию выходных сигналов с сигналами обучения. На рисунке показан случай для сигналов обучения размерности 17×17 пикселей со степенью пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения равной 41.18% между соседними информационными сигналами. Б – Внутриклеточная концентрация Ca²⁺ в астроцитарном слое после 10 тестовых циклов.

Результаты данного исследования показаны на рисунке 3.10. Согласно полученным результатам, астроцитарная модуляция синаптической передачи улучшает корреляцию выходных сигналов в широком диапазоне значений степени пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения (0 - 0.8). Влияние астроцит-опосредованного усиления синаптической передачи особенно значительно при большей дисперсии шума в тестовых информационных сигналах (рисунок 3.10 Б в сравнении с рисунком 3.10 А). Для тестовых сигналов, искаженных шумом с дисперсией 0.2, увеличение корреляции в среднем составляет 5%, а для тестовых сигналов с дисперсией шума 0.3 составляет 20%.

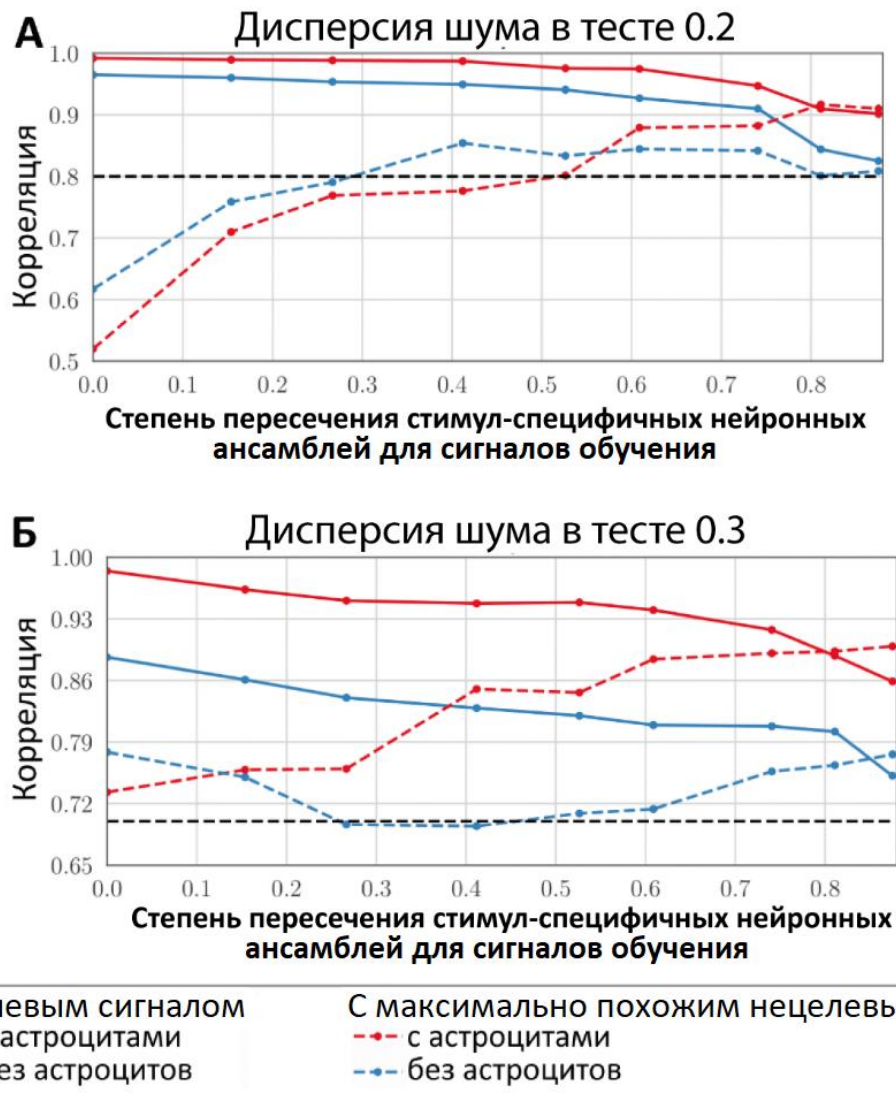


Рисунок 3.10 – Зависимость корреляции выходных сигналов с сигналами обучения от степени пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения. Черными пунктирными линиями показана средняя корреляция зашумленных тестовых сигналов с сигналами обучения.

3.3 Заключение по главе 3

В предложенную и исследованную математическую модель нейрон-астроцитарной сети, реализующую кратковременное хранение информации за счет астроцитарной модуляции синаптической передачи, был включен механизм Хеббовского обучения - STDP пластичность. Изучена роль взаимодействия между

механизмами кратковременной астроцитарной регуляции синаптической передачи и долговременной синаптической пластичности в процессах обработки и хранения информации нейронной сетью.

Представлен новый подход к организации временных данных для обучения спайковых нейронных сетей. Эффективность разработанного способа формализации данных демонстрируется с помощью задачи взаимодействия кратковременной и долговременной памяти, реализованных в спайковой нейрон-астроцитарной сети.

Эффективность хранения информационных сигналов сравнивалась в нейронной сети, обученной согласно алгоритму STDP, в присутствии и отсутствии астроцитарной модуляции синаптической передачи. Для теста использовались 20 и 40 информационных сигналов с высокой степенью пересечения стимул-специфичных нейронных ансамблей для сигналов обучения из генерализованного набора данных. Было показано, что астроцитарная модуляция синаптической передачи способна улучшить качество хранения и воспроизведения из памяти информации на 10% для тестовых сигналов с высокой дисперсией шума. Причина такого улучшения заключается в том, что короткое предъявление тестового зашумленного сигнала нейронной сети вызывает дополнительное астроцит-индуцированное усиление синаптических связей между нейронами, специфичными для этого информационного сигнала, что приводит к локальной пространственной синхронизации всего стимул-специфичного ансамбля нейронов. Подобное взаимодействие между быстродействующей нейронной сетью, обученной алгоритмом STDP на генерализованном наборе данных, и медленными астроцитами обеспечивает буферизацию наборов данных в кальциевых астроцитарных паттернах и вызывает селективную координацию нейронной активности, что приводит к высокоэффективному хранению и извлечению сильно скоррелированных информационных сигналов.

Глава 4. 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

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

4.1 Описание реализованного комплекса программ

Комплекс программ реализует модели краткосрочной памяти для монохромных 1-битных (бинарных) и 8-битных (в градациях серого) информационных сигналов, а также модель краткосрочной и долговременной памяти для монохромных 1-битных (бинарных) информационных сигналов. Схематическая иллюстрация структуры предложенного программного комплекса представлена на рисунке 4.1. Условно, алгоритм можно разделить на 4 основных этапа: предобучение, обучение, тестирование и оценка выходного сигнала.

Вначале идет этап предобучения, во время которого информационных сигналы в виде монохромных 1-битных (бинарных) изображений загружаются в долговременную память модели, согласно алгоритму обучения синаптических связей STDP; или синаптические связи обучаются в зависимости от интенсивности оттенка пикселя обучающего изображения в случае 8-битного (в градациях серого) изображения. Затем следует блок обучения, в котором осуществляется преобразование исходного изображения во входной сигнал обучения, затем сигнал

подаются в нейронную сеть, в которой происходит частотное кодирование этого сигнала, что вызывает формирование стимул-специфичного паттерна активности в астроцитарном слое. Так загружается необходимое число элементов, после чего осуществляется переход в блок тестирования. Во время тестирования осуществляется подача тестового зашумленного сигнала, которая индуцирует отклик нейронной сети на этот сигнал. Отклик нейронной сети вызывает активацию астроцитарной модуляции синаптической передачи, которая приводит к стимул-специфичной локальной синхронизации активности нейронных ансамблей. Затем частота генерации ПД нейронами декодируется в выходной сигнал и производится оценка качества извлеченного из памяти сигнала расчетом корреляции для монохромных 1-битных (бинарных) изображений или метрики PSNR для 8-битных (в градациях серого) изображений. Так проводится необходимое количество тестов, после чего в отсутствие сигналов обучения со временем происходит исчезновение стимул-специфичных паттернов в астроцитарном слое и вместе с этим очищение краткосрочной памяти. Затем, при необходимости, можно обучить сеть новым информационным сигналам и провести новую серию тестирований.

В программном комплексе предусмотрена визуализация полученных результатов в виде графиков и видео, отражающих динамику нейронной сети и Ca^{2+} сигнализацию в астроцитарной сети, численные характеристики корреляции (для монохромных 1-битных (бинарных) изображений) / PSNR (для 8-битных (в градациях серого) изображений) выходных сигналов с сигналами обучения. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК. ОС: Windows 7/8/10 (x86/x64). Язык программирования: MatLab. Требования: MATLAB R2018b, Statistics Toolbox, Image Processing Toolbox, объем оперативной памяти не менее 16 Гб. Программный комплекс доступен по ссылке: <https://github.com/altergot> с подробным описанием каждого компонента комплекса.

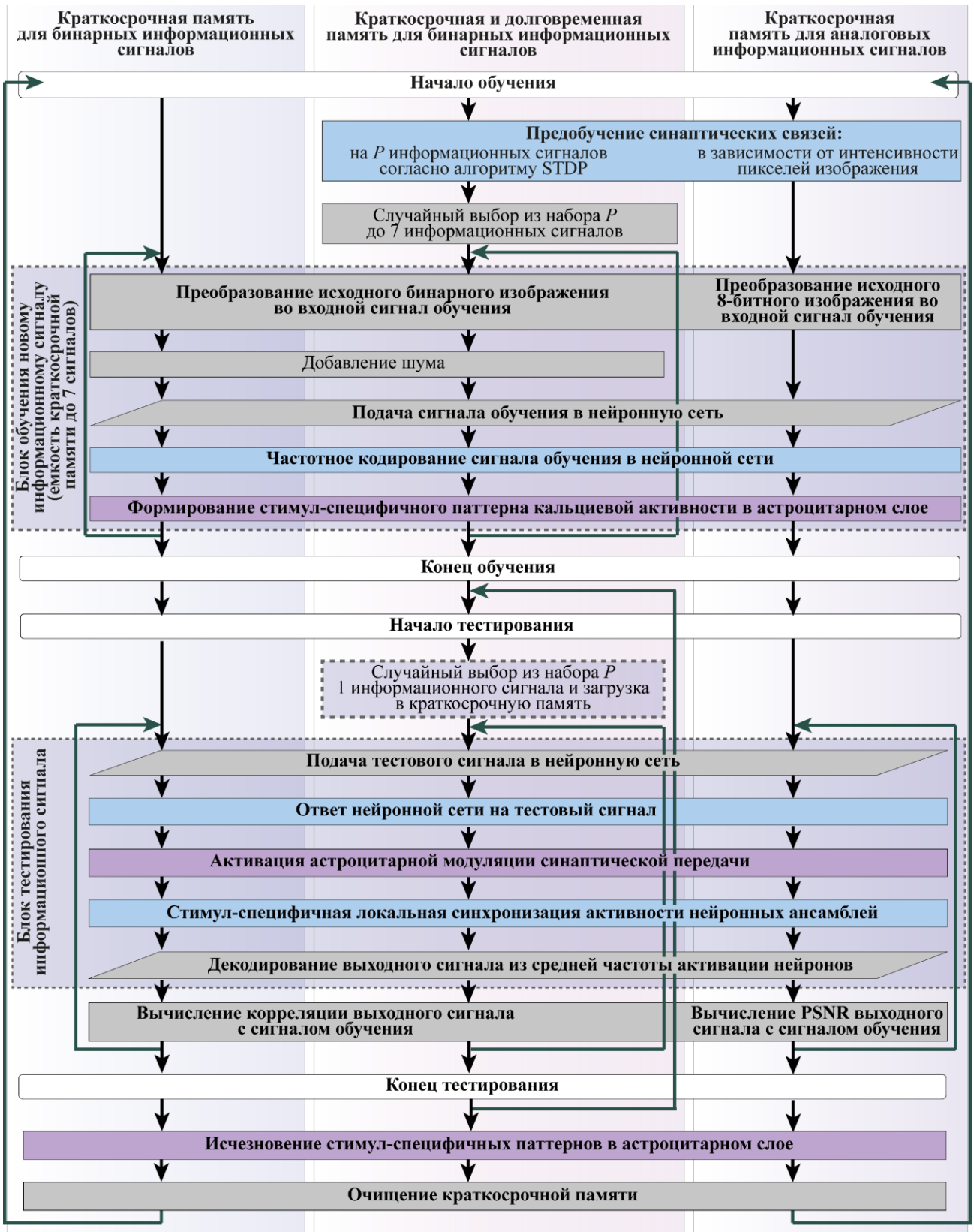


Рисунок 4.1 – Схематическая иллюстрация структуры предложенного программного комплекса для моделирования и исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования краткосрочной и долговременной памяти.

4.2 Настройка математических моделей нейрон-астроцитарных сетей, выбор значений параметров

Параметры модели динамики мембранного потенциала нейрона Ижикевича (1.1-1.2), были выбраны в соответствии с работой [144]. Параметры в уравнении синаптического тока (1.3), E_{syn} и k_{syn} , выбраны в соответствии с работой [155]. Экспоненциальное распределение (1.4) использовалось для формирования синаптических связей в сетевой модели на основе экспериментальных исследований других авторов, из которых следует, что синаптические связи в мозге в основном являются локальными [170]. Это обусловлено такими факторами, как энергетическая эффективность (сигнал должен пройти меньшее расстояние и требует меньшего количества энергии), скорость передачи сигнала и локальная обработка информации. Хотя локальные связи преобладают, также существуют дальние синапсы, которые позволяют передачу сигналов на более значительные расстояния в мозге. Экспоненциальное распределение позволяет реализовать в модели данный принцип формирования синаптических связей в мозге.

Параметры α_{glu} и k_{glu} в уравнении динамики внеклеточной концентрации глутамата, высвобождаемого пресинаптическим нейроном в синаптическую щель (1.5), а также длительность стимуляций выбирались экспериментально из соображения, что во время обучения, внеклеточная концентрация глутамата, высвобожденного стимул-специфичными нейронами должна достичь порогового значения, $[G]_{thr}$ (1.9), при достижении которого происходит высвобождение из внутриклеточного хранилища астроцита ионов Ca^{2+} и, следовательно, информационный сигнал сохраняется в кратковременную память. Параметры модели динамики внутриклеточной концентрации молекул ИТФ и Ca^{2+} в астроците, модели Уллаха (1.6-1.7, 1.11-1.16), были выбраны в соответствии с работой [145]. Скорости диффузий молекул ИТФ и Ca^{2+} через гЭп-контакты соседних астроцитов были

выбраны в соответствии с экспериментальными данными, причем скорость диффузии ИТФ больше, чем скорость диффузии Ca^{2+} . Скорость диффузии ИТФ, определенная в экспериментальных исследованиях, составляет $0.01-1 \text{ c}^{-1}$, а скорость диффузии Ca^{2+} : $0.015-0.03 \text{ c}^{-1}$ [145]. Исследование корреляции выходных сигналов с сигналами обучения от значений параметров модели η , F_{act} , F_{astro} , λ , N_{out} было проведено в работе автора диссертации [123].

Эффективность хранения 8-битных (в градациях серого) изображений в кратковременной памяти биофизической модели нейрон-астроцитарной сети, разработанной во 2 главе диссертационной работы, была также протестирована на стандартных общепринятых изображениях: «Лена», «Оператор», «Лодка» и «Дом». Результаты увеличения значения метрики $PSNR$ относительно тестового зашумленного входного сигнала (80% гауссовским шумом) с сигналом обучения в зависимости от времени предъявления тестового сигнала показан на рисунке 4.2 А. Согласно полученным результатам, $\Delta PSNR$ увеличивается примерно на 0.5 секунды, а затем резко снижается. Второй низкий пик соответствует завершению астроцитарных кальциевых импульсов. На рисунке 4.2 Б показана зависимость $\Delta PSNR$ от дисперсии шума в тестовых сигналах. Предложенная модель нейрон-астроцитарной сети демонстрирует устойчивость к шуму даже для крайне искаженных информационных сигналов. Таким образом, все тестовые сигналы, независимо от значения дисперсии шума были распознаны и извлечены из кратковременной памяти математической модели нейрон-астроцитарной сети. Снижение значения $\Delta PSNR$ для небольших искажений изображений «Лена» и «Лодка» свидетельствует о неспособности нейрон-астроцитарной сети восстановить оригинальное изображение абсолютно четким.

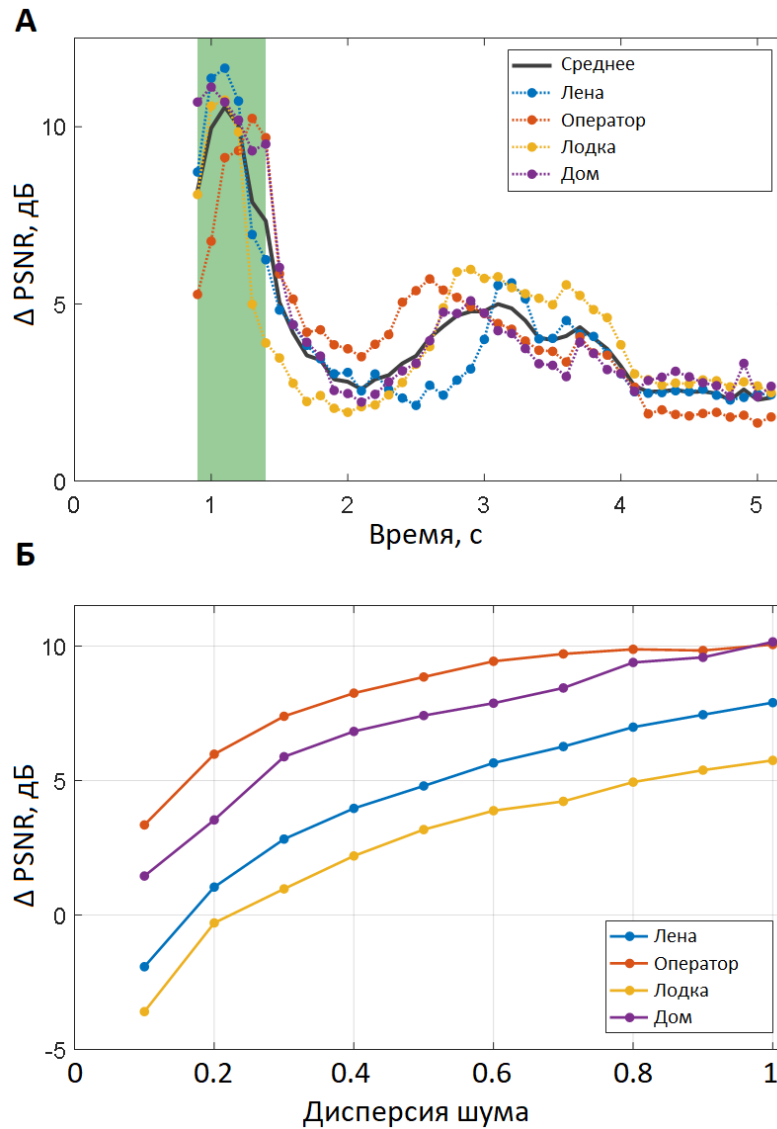


Рисунок 4.2 – Эффективность хранения 8-битной (в градациях серого) информации в кратковременной памяти биофизической модели нейрон-астроцитарной сети. А – Зависимость $\Delta PSNR$ от времени предъявления тестового зашумленного информационного сигнала: «Лена», «Оператор», «Лодка» и «Дом», при дисперсии гауссовского шума в тестовых сигналах, равной 80%. Зеленая область обозначает окно в 0.5 секунды для оценки частоты генерации ПД нейронами с момента предъявления тестового изображения. Чёрная линия – среднее значение между разными тестовыми информационными сигналами. Увеличение показателя $PSNR$ количественно характеризует улучшение сходства между сигналом обучения и выходным тестовым сигналом по сравнению с входным тестовым сигналом. Б – Зависимость $\Delta PSNR$ от дисперсии шума в тестовых изображениях.

Для определения возможности нейронной сети (3 глава) осуществлять эффективное хранение перекрывающихся информационных сигналов был проведен поиск параметров, обеспечивающих наибольшую среднюю корреляцию выходных

сигналов с сигналами обучения. Для исследования были выбраны следующие наборы значений параметров модели:

- 1) Количество выходных синаптических связей для каждого нейрона внутри слоя пирамидальных нейронов (N_{conEE}): [200, 500, 1000];
- 2) Количество выходных синаптических связей для каждого интернейрона к пирамидальным нейронам (N_{conIE}): [500, 1000, 2000];
- 3) Максимальное значение весов синаптических связей внутри пирамидального слоя ($\omega_{synEEmax}$): [0.01, 0.03, 0.05, 0.07, 0.09, 0.11];
- 4) Максимальное значение весов синаптических связей от слоя интернейронов к пирамидальным нейронам ($\omega_{synIEmax}$): [0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3];
- 5) Количество сигналов обучения: [5, 10, 20, 30, 40].

На рисунке 4.3 представлены зависимости корреляции выходных сигналов с сигналами обучения, усредненные по числу паттернов обучения, от количества паттернов обучения для нескольких наборов значений исследуемых параметров модели. Согласно полученным результатам, максимальная корреляция полученных изображений с образцами наблюдалась при значениях параметров: $\omega_{synEEmax} = 0.07$, $\omega_{synIEmax} = 0.1$, $N_{conEE} = 200$, $N_{conIE} = 2000$.

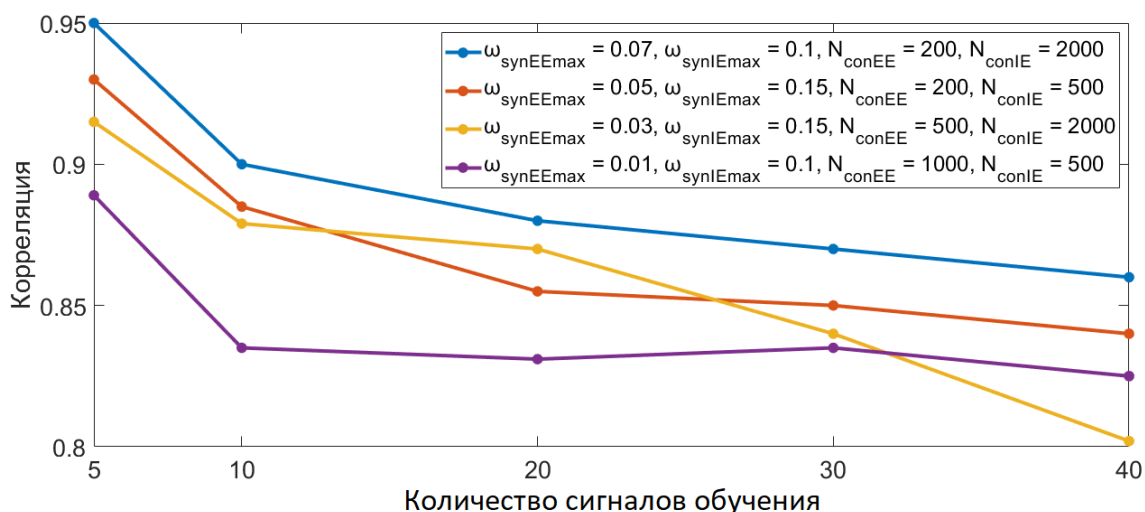


Рисунок 4.3 – Зависимость корреляции выходных сигналов с сигналами обучения от количества сигналов обучения при различных значениях исследуемых параметров: N_{conEE} , N_{conIE} , $\omega_{synEEmax}$, и $\omega_{synIEmax}$.

Следующим этапом исследования являлось определение оптимальных параметров функционирования памяти в модели нейрон-астроцитарной сети. В качестве теста использовались информационные сигналы с дисперсией шума равной 0.2. На рисунке 4.4 А показана зависимость корреляции выходных сигналов с сигналами обучения от доли нейронов F_{act} (от N_a – количество нейронов, двунаправленно взаимодействующих с одним астроцитом), высвободивших во внеклеточное пространство достаточное для активации астроцита количество глутамата. Согласно полученным результатам, наибольшая корреляция выходных сигналов с сигналами обучения составляет 0.95 при $F_{act} = 0.5$. На рисунке 4.4 Б показана зависимость корреляции выходных сигналов с сигналами обучения от силы астроцитарной модуляции синаптической передачи v_{Ca} . Согласно полученным результатам, наибольшее значение корреляции наблюдается при $v_{Ca} = 0.1$.

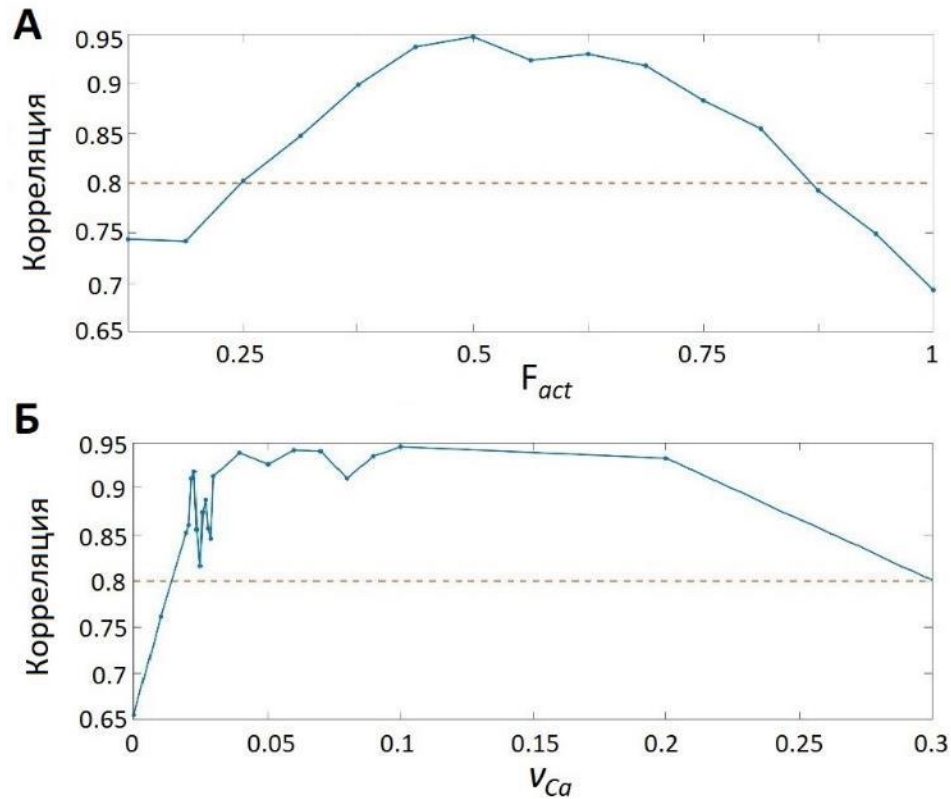


Рисунок 4.4 – Зависимость корреляции выходных сигналов с сигналами обучения от значений параметров нейрон-астроцитарного взаимодействия. А – Зависимость корреляции от параметра F_{act} . Б – Зависимость корреляции от параметра v_{Ca} .

На рисунке 4.5 показаны результаты тестирования кратковременной памяти математической модели нейрон-астроцитарной сети (при фиксированных значениях внутриклеточных концентраций Ca^{2+} в астроцитарном слое сети после 10 цикла тестирования): вначале проверялось 7 информационных сигналов, которые участвовали в 10 цикле тестирования (диапазон номеров сигналов выделен зеленым цветом), затем сигнал, который был удален после 9 цикла, далее сигнал, который был удален после 8 цикла и так далее до 1 цикла (диапазон номеров сигналов выделен белым цветом). В конце, тестировались оставшиеся сигналы из набора данных P , на которые не обучались астроциты (диапазон номеров сигналов выделен красным цветом). Данный эксперимент был проведен для дисперсии шума тестовых изображений 0.2 (рисунок 4.5 А); 0.3 (рисунок 4.5 Б) и 0.4 (рисунок 4.5 В) с астроцитарной модуляцией синаптической передачи (синие кривые) и в ее отсутствии

(красные кривые). Согласно полученным результатам, длительность кальциевых импульсов в астроцитах определяет длительность кратковременной памяти в сети и составляет порядка 7 секунд (что соответствует длительности 10 циклов тестирования). Во время тестирования и в случае успешного извлечения из кратковременной памяти сетевой модели исходно-запомненного информационного сигнала, кальциевые импульсы в стимул-специфичных данному информационному сигналу астроцитах могут продлеваться, тем самым позволяя сетевой модели помнить образ более длительное время. Для всех сигналов, на которые были обучены астроциты (# сигналов от 1 до 17), корреляция выходных сигналов после обработки нейрон-астроцитарной сетью выше, чем для нейронной сети, обученной только согласно алгоритму синаптической пластичности STDP при любом из рассмотренных значений дисперсий шума в тестовых информационных сигналах, причем, чем выше значение дисперсии шума, тем больше разница в корреляциях выходных сигналов с сигналами обучения для математических моделей нейрон-астроцитарной сети с астроцитарной модуляцией синаптической передачи и нейронной сети, обученной только согласно алгоритму STDP.

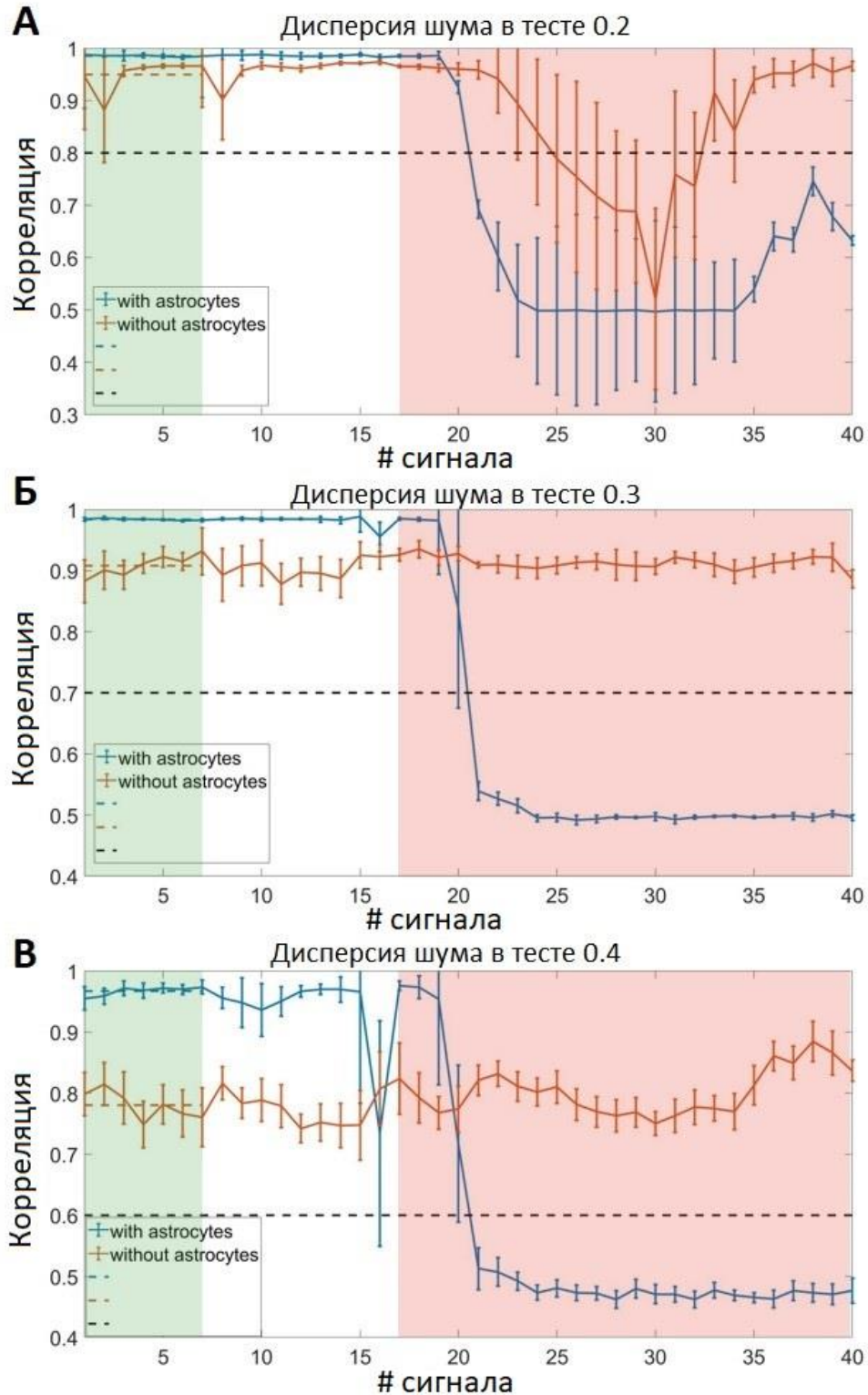


Рисунок 4.5 – Корреляция выходных сигналов с сигналами обучения (среднее \pm стандартное отклонение) в зависимости от номера сигнала для модели сети с астроцитарной модуляцией синаптической передачи (синие кривые) и без нее (красные кривые) при различных значениях дисперсии шума в тестовых сигналах. А – Дисперсия шума равна 0.2, Б – Дисперсия шума равна 0.3, В – Дисперсия шума равна 0.4.

4.3 Оценка ошибки интегрирования

Для интегрирования обыкновенных дифференциальных уравнений реализованных математических моделей нейрон-астроцитарных сетей использовался метод Эйлера с фиксированным шагом интегрирования, равным 0.1 мс. Метод Эйлера является явным, одношаговым методом первого порядка точности. Выбор данного метода обусловлен высокой скоростью вычисления и достаточным уровнем точности для используемых уравнений и наблюдения качественных эффектов, анализируемых в данной работе. Реализованная модель в 1 главе состоит из 6000-6500 нейронов и 80-6000 астроцитов; во 2 главе: 22801 нейронов и 2500 астроцитов; в 3 главе: 7841 нейронов и 676 астроцитов. Важно отметить, что в уравнениях динамики мембранного потенциала нейрона Ижикевича время в миллисекундах, а в модели динамики внутриклеточного астроцитарного Ca^{2+} Уллаха – время в секундах. Поэтому время во всех используемых в данной работе дифференциальных уравнениях было приведено к одному (секундному) масштабу. Для оценки относительной локальной ошибки интегрирования используемого численного метода использовалось правило Рунге:

$$e = \left| \frac{y_{s/2} - y_s}{(2^p - 1) y_{s/2}} \right|, \quad (4.1)$$

где e – локальная ошибка интегрирования в %, $y_{s/2}$ – значение решения на половинном шаге, y_s – значение решения на шаге s , p – порядок сходимости численного метода (для метода Эйлера $p = 1$).

Модель динамики мембранного потенциала нейрона Ижикевича

Для описания динамики мембранного потенциала нейрона в данной работе была использована модель Ижикевича, поскольку она является вычислительно эффективной при проведении численных экспериментов для сетей, содержащих большое количество элементов и способна воспроизводить динамику практически всех типов кортикальных нейронов. Относительные локальные ошибки интегрирования переменных V и U данной модели (e_V и e_U , соответственно), определенные с помощью правила Рунге, при разных шагах интегрирования приведены на рисунке 4.6. Согласно полученным результатам, максимальное значение относительной локальной ошибки интегрирования быстрой переменной V при используемом в данной работе шаге интегрирования, $s = 0.1$ мс, составила 1.5%, а медленной переменной U составила 0.15%. Стоит отметить, что создатель используемой в данной работе модели динамики мембранного потенциала нейрона Е. Ижикевич интегрировал свою модель методом Эйлера с шагом 0.5 мс.

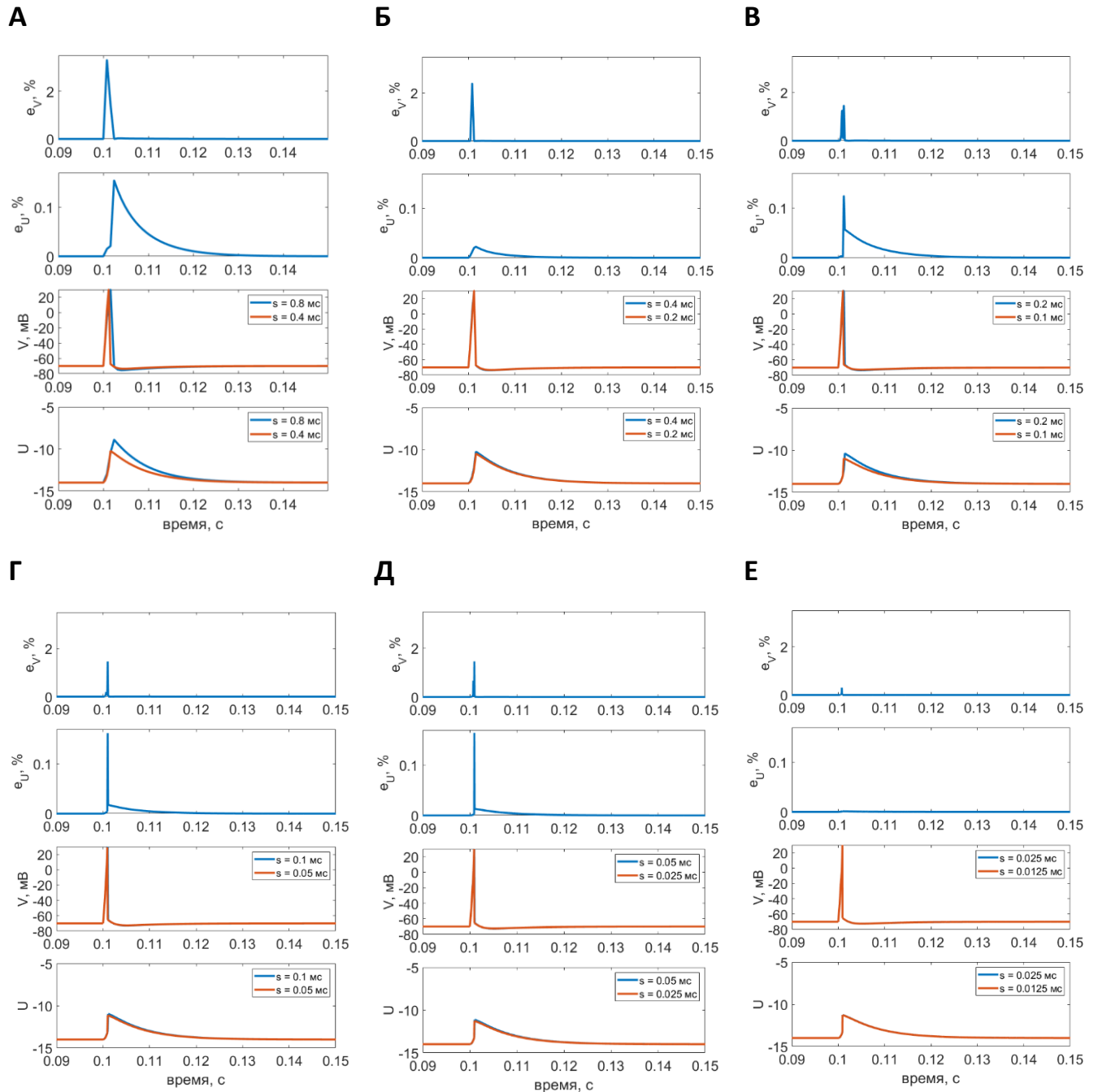


Рисунок 4.6 – Относительная локальная ошибка интегрирования переменных модели нейрона Ижикевича, V и U , а также временные реализации каждой из переменных при разном шаге интегрирования. Шаг интегрирования s равен: А – 0.8 мс, Б – 0.4 мс, В – 0.2 мс, Г – 0.1 мс, Д – 0.05 мс, Е – 0.025 мс.

В данной работе точное воспроизведение формы всплеска мембранного потенциала является не столь важным, в отличие от точности определения момента времени, когда мембранный потенциал нейрона достигает значения 30 мВ (генерация

ПД). Поэтому также была оценена возникающая относительная ошибка времени возникновения спайка в зависимости от шага интегрирования, которая вычислялась согласно формуле:

$$e = \frac{|t_{1s} - t_{1s/2}|}{t_{2s/2} - t_{1s/2}}, \quad (4.2)$$

где e – относительная ошибка интегрирования в %, $t_{1s/2}$ – момент времени возникновения первого спайка, полученного при интегрировании модели с шагом $s/2$, t_{1s} – момент времени возникновения первого спайка, полученного при интегрировании модели с шагом s , $t_{2s/2}$ – момент времени возникновения второго спайка, полученного при интегрировании модели с шагом $s/2$.

На рисунке 4.7 показана относительная ошибка момента времени генерации ПД при различных шагах интегрирования и разных значениях входного сигнала. Значение $I_{app} = 80$ мкА соответствует максимальному значению входного тока для нейрона, используемого в данной работе. Согласно полученным результатам, максимальное значение относительной ошибки составило 0.13% при используемом в данной работе шаге интегрирования, s , равном 0.1 мс.

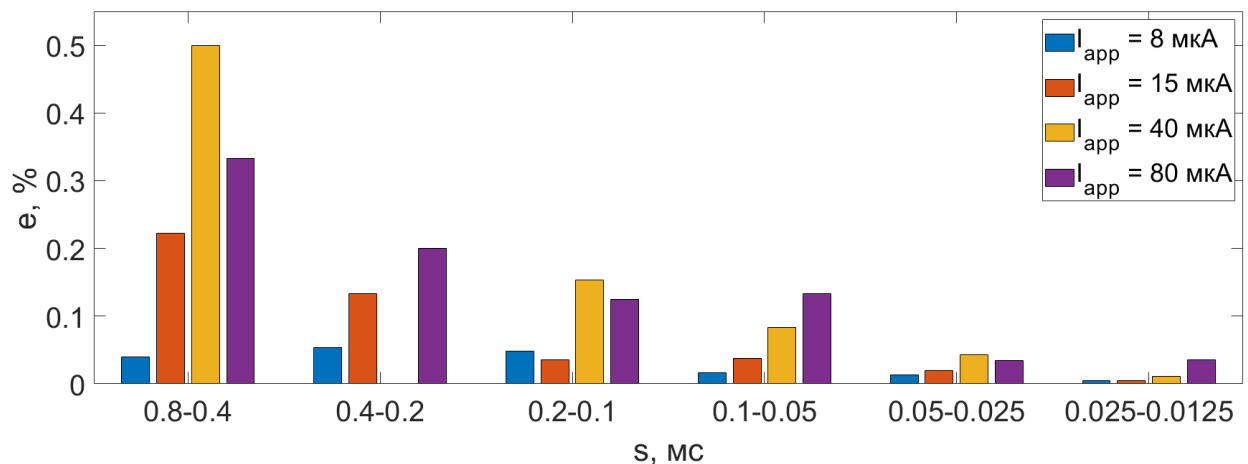


Рисунок 4.7 – Относительная локальная ошибка определения момента времени, когда мембранный потенциал нейрона достигает значения 30 мВ (генерация ПД) при разном шаге интегрирования (s) и разном значении I_{app} .

Модель динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} Уллаха

Модель Уллаха представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений 3 порядка и описывает динамику внутриклеточной концентрации молекул ИТФ – $[IP_3]$ и Ca^{2+} – $[Ca^{2+}]$, а также долю открытых ИТФ-зависимых кальциевых рецепторов (IP₃Rs) на ЭР – h . Относительная локальная ошибка интегрирования каждой из трех переменных модели астроцита Уллаха, определенная по формуле (4.1), при двух шагах интегрирования $s = 0.8$ мс и $s = 0.01$ мс представлена на рисунке 4.8. Максимальное значение относительной локальной ошибки интегрирования (при используемом в данной работе $s = 0.1$ мс) переменной $[Ca^{2+}]$ составило 0.002%, переменной $[IP_3]$ – 0.0002%, переменной h – 0.0001%.

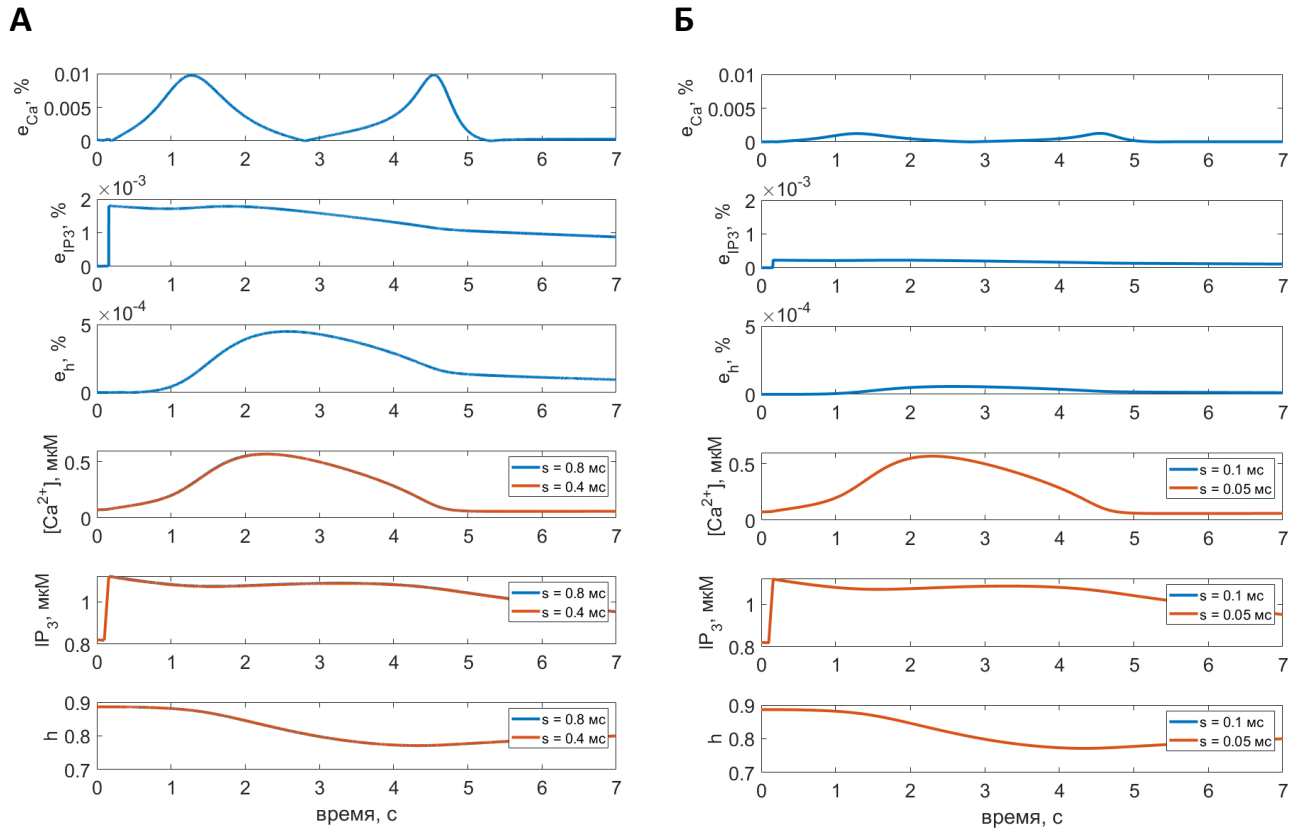


Рисунок 4.8 – Относительная локальная ошибка интегрирования переменных модели астроцита Уллаха, $[Ca^{2+}]$, $[IP_3]$ и h , а также временные реализации каждой из переменных при разном шаге интегрирования. Шаг интегрирования s равен: А – 0.8 мс, Б – 0.1 мс.

4.4 Заключение по главе 4

В данной главе был разработан программный комплекс, реализующий функции кратковременной и долговременной памяти на основе разработанных биофизических моделей нейрон-астроцитарных сетей, численных методов и алгоритмов их обучения и тестирования, предназначенный для исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования кратковременной памяти в мозге и построении на его основе систем нейроморфного искусственного интеллекта.

В главе приведено обоснование выбора значений параметров разработанных биофизических моделей нейрон-астроцитарных сетей, а также проведены расчеты относительных локальных ошибок интегрирования используемых в данной работе моделей динамики мембранного потенциала нейрона – модели Ижикевича и модели динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} – модели Уллаха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа посвящена разработке 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. В ходе работы все поставленные задачи были выполнены, в частности:

1) Разработана архитектура астроцитарной сети, топология двунаправленного взаимодействия между нейронной и астроцитарной сетями и исследованы механизмы астроцитарной регуляции синаптической передачи в процессах формирования кратковременной памяти.

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

3) Исследованы эффекты астроцитарной регуляции синаптической передачи и Хеббовской STDP синаптической пластичности в процессах формирования кратковременной памяти в спайковой модели нейронной сети.

4) Разработаны биофизические модели кратковременной памяти на основе спайковых нейрон-астроцитарных сетей, численные методы и алгоритмы их обучения и тестирования.

5) Разработанные модели, численные методы и алгоритмы реализованы в виде комплекса программ для моделирования и исследования сигнализации нейрон-астроцитарных сетей в процессе формирования памяти в мозге.

Основные выводы работы

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chaudhuri R., Fiete I. Computational principles of memory //Nature neuroscience. – 2016. – Т. 19. – №. 3. – С. 394-403.
2. Benna M. K., Fusi S. Computational principles of synaptic memory consolidation //Nature neuroscience. – 2016. – Т. 19. – №. 12. – С. 1697-1706.
3. Hopfield J. J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities //Proceedings of the national academy of sciences. – 1982. – Т. 79. – №. 8. – С. 2554-2558.
4. Mongillo G., Barak O., Tsodyks M. Synaptic theory of working memory //Science. – 2008. – Т. 319. – №. 5869. – С. 1543-1546.
5. Goldman M. S. Memory without feedback in a neural network //Neuron. – 2009. – Т. 61. – №. 4. – С. 621-634.
6. Zenke F., Agnes E. J., Gerstner W. Diverse synaptic plasticity mechanisms orchestrated to form and retrieve memories in spiking neural networks //Nature communications. – 2015. – Т. 6. – №. 1. – С. 6922.
7. Lobo J. L. et al. Spiking neural networks and online learning: An overview and perspectives //Neural Networks. – 2020. – Т. 121. – С. 88-100.
8. Lobov S. A. et al. Spatial memory in a spiking neural network with robot embodiment //Sensors. – 2021. – Т. 21. – №. 8. – С. 2678.
9. Gorban A. N., Mirkes Y. M., Wunsch D. C. High order orthogonal tensor networks: information capacity and reliability //Proceedings of International Conference on Neural Networks (ICNN'97). – IEEE, 1997. – Т. 2. – С. 1311-1314.
10. Baddeley A. Working memory: Theories, models, and controversies //Annual review of psychology. – 2012. – Т. 63. – С. 1-29.
11. Baddeley A. D. Working memory Clarendon Press. [aNC, ADB, SG, SM, BR, Bs, Ts, rNC](1993) Visual and verbal subsystems of working memory //Current Biology. – 1986. – С. 3563-65.

12. Conway A. R. A., Kane M. J., Engle R. W. Working memory capacity and its relation to general intelligence //Trends in cognitive sciences. – 2003. – T. 7. – №. 12. – C. 547-552.
13. Lisman J. E., Idiart M. A. P. Storage of 7 ± 2 short-term memories in oscillatory subcycles //Science. – 1995. – T. 267. – №. 5203. – C. 1512-1515.
14. Anokhin K., Litvin O., Radyushkin K. Memory retranscription at the time of retrieval: a clue to dynamic nature of memory //Memory And Emotion. – 2002. – C. 45-60.
15. Radyushkin K. et al. Genetic ablation of the mammillary bodies in the Foxb1 mutant mouse leads to selective deficit of spatial working memory //European Journal of Neuroscience. – 2005. – T. 21. – №. 1. – C. 219-229.
16. Roshchina M. A. et al. Activity of hippocampal CA1 field neurons during aversive memory formation and reactivation in mice in vivo //Genes & Cells. – 2023. – T. 18. – №. 4. – C. 720-722.
17. Zuzina A. B., Balaban P. M. Contribution of Epigenetic Mechanisms to the Formation, Maintenance, and Reconsolidation of a Long-Term Food-Related Aversive Memory in Terrestrial Snails //Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2024. – C. 1-11.
18. Miller E. K., Erickson C. A., Desimone R. Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque //Journal of neuroscience. – 1996. – T. 16. – №. 16. – C. 5154-5167.
19. Fuster J. M., Alexander G. E. Neuron activity related to short-term memory //Science. – 1971. – T. 173. – №. 3997. – C. 652-654.
20. Funahashi S., Bruce C. J., Goldman-Rakic P. S. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex //Journal of neurophysiology. – 1989. – T. 61. – №. 2. – C. 331-349.
21. Shafi M. et al. Variability in neuronal activity in primate cortex during working memory tasks //Neuroscience. – 2007. – T. 146. – №. 3. – C. 1082-1108.

22. Barak O., Tsodyks M., Romo R. Neuronal population coding of parametric working memory //Journal of Neuroscience. – 2010. – T. 30. – №. 28. – C. 9424-9430.
23. Funahashi S. Working memory in the prefrontal cortex //Brain sciences. – 2017. – T. 7. – №. 5. – C. 49.
24. Goldman-Rakic P. S. Cellular basis of working memory //Neuron. – 1995. – T. 14. – №. 3. – C. 477-485.
25. Constantinidis C. et al. Persistent spiking activity underlies working memory //Journal of neuroscience. – 2018. – T. 38. – №. 32. – C. 7020-7028.
26. Amit D. J., Amit D. J. Modeling brain function: The world of attractor neural networks. – Cambridge university press, 1989.
27. Wang X. J. Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity //Trends in neurosciences. – 2001. – T. 24. – №. 8. – C. 455-463.
28. Wimmer K. et al. Bump attractor dynamics in prefrontal cortex explains behavioral precision in spatial working memory //Nature neuroscience. – 2014. – T. 17. – №. 3. – C. 431-439.
29. Zylberberg J., Strowbridge B. W. Mechanisms of persistent activity in cortical circuits: possible neural substrates for working memory //Annual review of neuroscience. – 2017. – T. 40. – C. 603-627.
30. Kass J. I., Mintz I. M. Silent plateau potentials, rhythmic bursts, and pacemaker firing: three patterns of activity that coexist in quadristable subthalamic neurons //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2006. – T. 103. – №. 1. – C. 183-188.
31. Fransén E. et al. Mechanism of graded persistent cellular activity of entorhinal cortex layer v neurons //Neuron. – 2006. – T. 49. – №. 5. – C. 735-746.
32. Ganguli S., Latham P. Feedforward to the past: The relation between neuronal connectivity, amplification, and short-term memory //Neuron. – 2009. – T. 61. – №. 4. – C. 499-501.

33. Koulakov A. A. et al. Model for a robust neural integrator //Nature neuroscience. – 2002. – T. 5. – №. 8. – C. 775-782.
34. Kilpatrick Z. P., Ermentrout B., Doiron B. Optimizing working memory with heterogeneity of recurrent cortical excitation //Journal of neuroscience. – 2013. – T. 33. – №. 48. – C. 18999-19011.
35. Brunel N., Wang X. J. Effects of neuromodulation in a cortical network model of object working memory dominated by recurrent inhibition //Journal of computational neuroscience. – 2001. – T. 11. – C. 63-85.
36. Attwell D., Laughlin S. B. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2001. – T. 21. – №. 10. – C. 1133-1145.
37. Lundqvist M., Herman P., Miller E. K. Working memory: delay activity, yes! Persistent activity? Maybe not //Journal of neuroscience. – 2018. – T. 38. – №. 32. – C. 7013-7019.
38. Bouchacourt F., Buschman T. J. A flexible model of working memory //Neuron. – 2019. – T. 103. – №. 1. – C. 147-160.
39. Fujisawa S. et al. Behavior-dependent short-term assembly dynamics in the medial prefrontal cortex //Nature neuroscience. – 2008. – T. 11. – №. 7. – C. 823-833.
40. Lundqvist M. et al. Gamma and beta bursts underlie working memory //Neuron. – 2016. – T. 90. – №. 1. – C. 152-164.
41. Runyan C. A. et al. Distinct timescales of population coding across cortex //Nature. – 2017. – T. 548. – №. 7665. – C. 92-96.
42. Park J. C. et al. Dynamically changing neuronal activity supporting working memory for predictable and unpredictable durations //Scientific reports. – 2019. – T. 9. – №. 1. – C. 15512.

43. Ozdemir A. T. et al. Unexpected rule-changes in a working memory task shape the firing of histologically identified delay-tuned neurons in the prefrontal cortex //Cell reports. – 2020. – T. 30. – №. 5. – C. 1613-1626. e4.
44. Klinshov V. V., Nekorkin V. I. Working memory in the network of neuron-like units with noise //International Journal of Bifurcation and Chaos. – 2008. – T. 18. – №. 09. – C. 2743-2752.
45. Borisyuk R. et al. Spiking neural network model for memorizing sequences with forward and backward recall //Biosystems. – 2013. – T. 112. – №. 3. – C. 214-223.
46. 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. – T. 94. – №. 2. – C. 719-723.
47. Wang Y. et al. Heterogeneity in the pyramidal network of the medial prefrontal cortex //Nature neuroscience. – 2006. – T. 9. – №. 4. – C. 534-542.
48. Hempel C. M. et al. Multiple forms of short-term plasticity at excitatory synapses in rat medial prefrontal cortex //Journal of neurophysiology. – 2000. – T. 83. – №. 5. – C. 3031-3041.
49. Erickson M. A., Maramba L. A., Lisman J. A single brief burst induces GluR1-dependent associative short-term potentiation: a potential mechanism for short-term memory //Journal of cognitive neuroscience. – 2010. – T. 22. – №. 11. – C. 2530-2540.
50. Hebb D. O. The first stage of perception: growth of the assembly //The Organization of Behavior. – 1949. – T. 4. – №. 60. – C. 78-60.
51. Manohar S. G. et al. Neural mechanisms of attending to items in working memory //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2019. – T. 101. – C. 1-12.
52. Barak O., Tsodyks M. Working models of working memory //Current opinion in neurobiology. – 2014. – T. 25. – C. 20-24.

53. Koutsikou S. et al. A simple decision to move in response to touch reveals basic sensory memory and mechanisms for variable response times //The Journal of Physiology. – 2018. – T. 596. – №. 24. – C. 6219-6233.
54. Hansel D., Mato G. Short-term plasticity explains irregular persistent activity in working memory tasks //Journal of Neuroscience. – 2013. – T. 33. – №. 1. – C. 133-149.
55. Lundqvist M., Herman P., Lansner A. Theta and gamma power increases and alpha/beta power decreases with memory load in an attractor network model //Journal of cognitive neuroscience. – 2011. – T. 23. – №. 10. – C. 3008-3020.
56. Mi Y., Katkov M., Tsodyks M. Synaptic correlates of working memory capacity //Neuron. – 2017. – T. 93. – №. 2. – C. 323-330.
57. Fiebig F., Lansner A. A spiking working memory model based on Hebbian short-term potentiation //Journal of Neuroscience. – 2017. – T. 37. – №. 1. – C. 83-96.
58. Sandberg A., Tegnér J., Lansner A. A working memory model based on fast Hebbian learning //Network: Computation in Neural Systems. – 2003. – T. 14. – №. 4. – C. 789.
59. D'Esposito M., Postle B. R. The cognitive neuroscience of working memory //Annual review of psychology. – 2015. – T. 66. – C. 115-142.
60. Sreenivasan K. K., D'Esposito M. The what, where and how of delay activity //Nature reviews neuroscience. – 2019. – T. 20. – №. 8. – C. 466-481.
61. Perea G., Araque A. Properties of synaptically evoked astrocyte calcium signal reveal synaptic information processing by astrocytes //Journal of Neuroscience. – 2005. – T. 25. – №. 9. – C. 2192-2203.
62. Kimelberg H. K., Nedergaard M. Functions of astrocytes and their potential as therapeutic targets //Neurotherapeutics. – 2010. – T. 7. – №. 4. – C. 338-353.
63. Fields R. D. et al. Glial biology in learning and cognition //The neuroscientist. – 2014. – T. 20. – №. 5. – C. 426-431.

64. Rusakov D. A. et al. Diversity of astroglial functions alludes to subcellular specialisation //Trends in neurosciences. – 2014. – T. 37. – №. 4. – C. 228-242.
65. López-Hidalgo M., Schummers J. Cortical maps: a role for astrocytes? //Current opinion in neurobiology. – 2014. – T. 24. – C. 176-189.
66. Vasile F., Dossi E., Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain //Brain Structure and Function. – 2017. – T. 222. – №. 5. – C. 2017-2029.
67. Lines J. et al. Astrocytes modulate sensory-evoked neuronal network activity //Nature communications. – 2020. – T. 11. – №. 1. – C. 3689.
68. Stobart J. L. et al. Cortical circuit activity evokes rapid astrocyte calcium signals on a similar timescale to neurons //Neuron. – 2018. – T. 98. – №. 4. – C. 726-735.
69. Reynolds J. P., Zheng K., Rusakov D. A. Multiplexed calcium imaging of single-synapse activity and astroglial responses in the intact brain //Neuroscience letters. – 2019. – T. 689. – C. 26-32.
70. 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. – T. 109. – №. 41. – C. E2832-E2841.
71. Sonoda K. et al. Astrocytes in the mouse visual cortex reliably respond to visual stimulation //Biochemical and biophysical research communications. – 2018. – T. 505. – №. 4. – C. 1216-1222.
72. Gordleeva S. Y. et al. Astrocyte as a detector of synchronous events of a neural network //JETP Letters. – 2018. – T. 107. – C. 440-445.
73. Gordleeva S. Y. et al. Astrocyte as spatiotemporal integrating detector of neuronal activity //Frontiers in physiology. – 2019. – T. 10. – C. 294.
74. Kanakov O. et al. Astrocyte-induced positive integrated information in neuron-astrocyte ensembles //Physical Review E. – 2019. – T. 99. – №. 1. – C. 012418.

75. Abrego L. et al. Estimating integrated information in bidirectional neuron-astrocyte communication //Physical Review E. – 2021. – T. 103. – №. 2. – C. 022410.
76. Kanakov O., Gordleeva S., Zaikin A. Integrated information in the spiking–bursting stochastic model //Entropy. – 2020. – T. 22. – №. 12. – C. 1334.
77. Durkee C. A., Araque A. Diversity and specificity of astrocyte–neuron communication //Neuroscience. – 2019. – T. 396. – C. 73-78.
78. Mariotti L. et al. Interneuron-specific signaling evokes distinctive somatostatin-mediated responses in adult cortical astrocytes //Nature communications. – 2018. – T. 9. – №. 1. – C. 82.
79. Martín R. et al. Circuit-specific signaling in astrocyte-neuron networks in basal ganglia pathways //Science. – 2015. – T. 349. – №. 6249. – C. 730-734.
80. Oliveira J. F. et al. Do stars govern our actions? Astrocyte involvement in rodent behavior //Trends in neurosciences. – 2015. – T. 38. – №. 9. – C. 535-549.
81. Paukert M. et al. Norepinephrine controls astroglial responsiveness to local circuit activity //Neuron. – 2014. – T. 82. – №. 6. – C. 1263-1270.
82. Santello M., Toni N., Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment //Nature neuroscience. – 2019. – T. 22. – №. 2. – C. 154-166.
83. Perea G. et al. Optogenetic astrocyte activation modulates response selectivity of visual cortex neurons in vivo //Nature communications. – 2014. – T. 5. – №. 1. – C. 1-12.
84. Kastanenka K. V. et al. A roadmap to integrate astrocytes into Systems Neuroscience //Glia. – 2020. – T. 68. – №. 1. – C. 5-26.
85. Kofuji P., Araque A. Astrocytes and behavior //Annual review of neuroscience. – 2021. – T. 44. – C. 49-67.

86. Semyanov A., Henneberger C., Agarwal A. Making sense of astrocytic calcium signals—from acquisition to interpretation //Nature Reviews Neuroscience. – 2020. – T. 21. – №. 10. – C. 551-564.
87. Araque A. et al. Gliotransmitters travel in time and space //Neuron. – 2014. – T. 81. – №. 4. – C. 728-739.
88. Halassa M. M. et al. Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte //Journal of Neuroscience. – 2007. – T. 27. – №. 24. – C. 6473-6477.
89. Perea G., Navarrete M., Araque A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information //Trends in neurosciences. – 2009. – T. 32. – №. 8. – C. 421-431.
90. Nagai J. et al. Behaviorally consequential astrocytic regulation of neural circuits //Neuron. – 2021. – T. 109. – №. 4. – C. 576-596.
91. Verkhratsky A. et al. Astrocytes in Alzheimer's disease //Neurotherapeutics. – 2010. – T. 7. – №. 4. – C. 399-412.
92. Gonzalez-Reyes R. E. et al. Involvement of astrocytes in Alzheimer's disease from a neuroinflammatory and oxidative stress perspective //Frontiers in molecular neuroscience. – 2017. – T. 10. – C. 427.
93. Habib N. et al. Disease-associated astrocytes in Alzheimer's disease and aging //Nature neuroscience. – 2020. – T. 23. – №. 6. – C. 701-706.
94. Booth H. D. E., Hirst W. D., Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis //Trends in neurosciences. – 2017. – T. 40. – №. 6. – C. 358-370.
95. Rappold P. M., Tieu K. Astrocytes and therapeutics for Parkinson's disease //Neurotherapeutics. – 2010. – T. 7. – №. 4. – C. 413-423.
96. Seifert G., Carmignoto G., Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy //Brain research reviews. – 2010. – T. 63. – №. 1-2. – C. 212-221.
97. Steinhäuser C., Grunnet M., Carmignoto G. Crucial role of astrocytes in temporal lobe epilepsy //Neuroscience. – 2016. – T. 323. – C. 157-169.

98. Diaz Verdugo C. et al. Glia-neuron interactions underlie state transitions to generalized seizures //Nature communications. – 2019. – T. 10. – №. 1. – C. 3830.
99. Maragakis N. J., Rothstein J. D. Mechanisms of disease: astrocytes in neurodegenerative disease //Nature clinical practice Neurology. – 2006. – T. 2. – №. 12. – C. 679-689.
100. Gordleeva S. et al. Brain aging and garbage cleaning: modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging //Seminars in Immunopathology. – Springer Berlin Heidelberg, 2020. – T. 42. – C. 647-665.
101. Lima A. et al. Astrocyte pathology in the prefrontal cortex impairs the cognitive function of rats //Molecular psychiatry. – 2014. – T. 19. – №. 7. – C. 834-841.
102. De Luca S. N. et al. Glial remodeling enhances short-term memory performance in Wistar rats //Journal of neuroinflammation. – 2020. – T. 17. – C. 1-18.
103. Robin L. M. et al. Astroglial CB1 receptors determine synaptic D-serine availability to enable recognition memory //Neuron. – 2018. – T. 98. – №. 5. – C. 935-944. e5.
104. Han J. et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD //Cell. – 2012. – T. 148. – №. 5. – C. 1039-1050.
105. Jourdain P. et al. Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength //Nature neuroscience. – 2007. – T. 10. – №. 3. – C. 331-339.
106. Perea G., Araque A. Astrocytes potentiate transmitter release at single hippocampal synapses //Science. – 2007. – T. 317. – №. 5841. – C. 1083-1086.
107. Navarrete M. et al. Astrocytes mediate in vivo cholinergic-induced synaptic plasticity //PLoS biology. – 2012. – T. 10. – №. 2. – C. e1001259.
108. Stellwagen D., Malenka R. C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α //Nature. – 2006. – T. 440. – №. 7087. – C. 1054-1059.

109. Katkov M., Romani S., Tsodyks M. Memory retrieval from first principles //Neuron. – 2017. – T. 94. – №. 5. – C. 1027-1032.
110. Liu J. et al. Exploring self-repair in a coupled spiking astrocyte neural network //IEEE transactions on neural networks and learning systems. – 2018. – T. 30. – №. 3. – C. 865-875
111. Nazari S. et al. A digital implementation of neuron–astrocyte interaction for neuromorphic applications //Neural Networks. – 2015. – T. 66. – C. 79-90.
112. Nazari S. et al. Information transmitted from bioinspired Neuron–Astrocyte network improves cortical spiking Network’s pattern recognition performance //IEEE transactions on neural networks and learning systems. – 2019. – T. 31. – №. 2. – C. 464-474.
113. Soleimani H. et al. Digital implementation of a biological astrocyte model and its application //IEEE transactions on neural networks and learning systems. – 2014. – T. 26. – №. 1. – C. 127-139.
114. Hayati M. et al. A digital realization of astrocyte and neural glial interactions //IEEE transactions on biomedical circuits and systems. – 2015. – T. 10. – №. 2. – C. 518-529.
115. Pankratova E. V. et al. Neuronal synchronization enhanced by neuron–astrocyte interaction //Nonlinear Dynamics. – 2019. – T. 97. – C. 647-662.
116. Makovkin S. Y. et al. Astrocyte-induced intermittent synchronization of neurons in a minimal network //Chaos, Solitons & Fractals. – 2020. – T. 138. – C. 109951.
117. Makovkin S. et al. Controlling synchronization of gamma oscillations by astrocytic modulation in a model hippocampal neural network //Scientific reports. – 2022. – T. 12. – №. 1. – C. 6970.
118. Abrego L. et al. Estimating integrated information in bidirectional neuron-astrocyte communication //Physical Review E. – 2021. – T. 103. – №. 2. – C. 022410.

119. De Pittà M., Brunel N. Multiple forms of working memory emerge from synapse–astrocyte interactions in a neuron–glia network model //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2022. – T. 119. – №. 43. – C. e2207912119.
120. Tewari S. G., Majumdar K. K. A mathematical model of the tripartite synapse: astrocyte-induced synaptic plasticity //Journal of biological physics. – 2012. – T. 38. – C. 465-496.
121. Tewari S., Parpura V. A possible role of astrocytes in contextual memory retrieval: an analysis obtained using a quantitative framework //Frontiers in computational neuroscience. – 2013. – T. 7. – C. 145.
122. Wade J. J. et al. Bidirectional coupling between astrocytes and neurons mediates learning and dynamic coordination in the brain: a multiple modeling approach //PloS one. – 2011. – T. 6. – №. 12. – C. e29445.
123. Gordleeva S. Y. et al. Modeling working memory in a spiking neuron network accompanied by astrocytes //Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2021. – T. 15. – C. 631485.
124. Oschmann F. et al. From in silico astrocyte cell models to neuron-astrocyte network models: A review //Brain research bulletin. – 2018. – T. 136. – C. 76-84.
125. Gordleeva S. et al. Situation-based neuromorphic memory in spiking neuron-astrocyte network //IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems. – 2023.
126. Li Z. et al. Impact of Astrocytic Coverage of Synapses on the Short-Term Memory of a Computational Neuron-Astrocyte Network //Mathematics. – 2022. – T. 10. – №. 18. – C. 3275.
127. Tsybina Y. et al. Astrocytes mediate analogous memory in a multi-layer neuron–astrocyte network //Neural Computing and Applications. – 2022. – T. 34. – №. 11. – C. 9147-9160.

128. 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.
129. Tsybina Y. et al. Modelling working memory in neuron-astrocyte network //2021 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). – IEEE, 2021. – С. 1-6.
130. Kastalskiy I. et al. Astrocytes' signals guided storage and retrieval of patterns by an SNN //2021 Third International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces (CNN). – IEEE, 2021. – С. 34-37.
131. Tsybina Y. et al. 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.
132. Gordleeva S. Y. et al. 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.
133. Цыбина Ю. А. и др. Обработка аналоговой информации спайковой нейрон-астроцитарной сетью //М34 Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. Труды XXII. – 2022. – С. 152.
134. 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.
135. Цыбина Ю. А. и др. Моделирование кратковременной памяти в спайковой нейрон-астроцитарной сети //М34 Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. Труды XXI. – 2021. – С. 395.
136. Цыбина Ю. А. и др. Моделирование рабочей памяти в нейрон-астроцитарных сетях //Труды XXV научной конференции по радиофизике. – 2021. – С. 441-442.

137. Цыбина Ю. А. и др. Ассоциативная память в модели нейрон-астроцитарной сети //Нелинейные волны-2020. – 2020. – С. 275-276.
138. Цыбина Ю. А. и др. Кратковременная рабочая память в нейрон-астроцитарной сети //Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии. – 2020. – С. 407-408.
139. Лотарева Ю. А. и др. 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.
140. Цыбина Ю. А. и др. Программа моделирования кратковременной памяти в нейрон-астроцитарной сети: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020666471, 2020.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. Izhikevich E. M. Simple model of spiking neurons //IEEE Transactions on neural networks. – 2003. – Т. 14. – №. 6. – С. 1569-1572.
145. 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.

146. Yamamoto T. et al. On the organization of astrocytic gap junctions in rat brain as suggested by LM and EM immunohistochemistry of connexin43 expression //Journal of Comparative Neurology. – 1990. – T. 302. – №. 4. – C. 853-883.
147. Nagy J. I., Rash J. E. Connexins and gap junctions of astrocytes and oligodendrocytes in the CNS //Brain Research Reviews. – 2000. – T. 32. – №. 1. – C. 29-44.
148. Nimmerjahn A. et al. Sulforhodamine 101 as a specific marker of astroglia in the neocortex in vivo //Nature methods. – 2004. – T. 1. – №. 1. – C. 31-37.
149. Mitroshina E. V. et al. Signatures of the consolidated response of astrocytes to ischemic factors in vitro //International journal of molecular sciences. – 2020. – T. 21. – №. 21. – C. 7952.
150. Morris C., Lecar H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber //Biophysical journal. – 1981. – T. 35. – №. 1. – C. 193-213.
151. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve //The Journal of physiology. – 1952. – T. 117. – №. 4. – C. 500.
152. Xu Y. et al. Dynamics and coherence resonance in a thermosensitive neuron driven by photocurrent //Chinese Physics B. – 2020. – T. 29. – №. 9. – C. 098704.
153. Xu Y. et al. Dynamics and stochastic resonance in a thermosensitive neuron //Applied Mathematics and Computation. – 2020. – T. 385. – C. 125427.
154. Zhang Y. et al. A feasible neuron for estimating the magnetic field effect //Nonlinear Dynamics. – 2020. – T. 102. – C. 1849-1867.
155. Kazantsev V. B., Asatryan S. Y. Bistability induces episodic spike communication by inhibitory neurons in neuronal networks //Physical Review E. – 2011. – T. 84. – №. 3. – C. 031913.
156. Kazantsev V. et al. A homeostatic model of neuronal firing governed by feedback signals from the extracellular matrix //PLoS ONE. – 2012. – T. 7. – №. 7. – C. e41646.

157. Esir P. M. et al. Conduction delays can enhance formation of up and down states in spiking neuronal networks //Physical Review E. – 2018. – T. 98. – №. 5. – C. 052401.
158. Gordleeva S. Y. et al. Bi-directional astrocytic regulation of neuronal activity within a network //Frontiers in computational neuroscience. – 2012. – T. 6. – C. 92.
159. Berridge M. J. The inositol trisphosphate/calcium signaling pathway in health and disease //Physiological reviews. – 2016. – T. 96. – №. 4. – C. 1261-1296.
160. Berridge M. J. Inositol trisphosphate and calcium signalling //Nature. – 1993. – T. 361. – №. 6410. – C. 315-325.
161. Fellin T. et al. Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors //Neuron. – 2004. – T. 43. – №. 5. – C. 729-743.
162. Navarrete M., Araque A. Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication //Neuron. – 2008. – T. 57. – №. 6. – C. 883-893.
163. Navarrete M., Araque A. Endocannabinoids potentiate synaptic transmission through stimulation of astrocytes //Neuron. – 2010. – T. 68. – №. 1. – C. 113-126.
164. Sicuranza G. Nonlinear image processing. – Elsevier, 2000.
165. Cowan N. The magical mystery four: How is working memory capacity limited, and why? //Current directions in psychological science. – 2010. – T. 19. – №. 1. – C. 51-57.
166. Bindocci E. et al. Three-dimensional Ca²⁺ imaging advances understanding of astrocyte biology //Science. – 2017. – T. 356. – №. 6339. – C. eaai8185.
167. Braitenberg V., Schutz A. Anatomy of the cortex: studies of brain function. – 1991.
168. Mazzoni A. et al. Encoding of naturalistic stimuli by local field potential spectra in networks of excitatory and inhibitory neurons //PLoS computational biology. – 2008. – T. 4. – №. 12. – C. e1000239.

169. Boerlin M., Machens C. K., Denève S. Predictive coding of dynamical variables in balanced spiking networks //PLOS computational biology. – 2013. – Т. 9. – №. 11. – С. e1003258.
170. Комиссаров В. И. Концепция функциональной организации нейронных сетей мозга //Курский научно-практический вестник| Человек и его здоровье|. -Курск: КГМУ. – 2005. – №. 2. – С. 30-38.