

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный  
университет имени Н.Г. Чернышевского»

На правах рукописи



БОГАТЕНКО Татьяна Романовна

**КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В МАЛЫХ  
АНСАМБЛЯХ СВЯЗАННЫХ МОДЕЛЕЙ НЕЙРОНОВ**

1.3.4. – Радиофизика

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:  
доктор физико-математических наук,  
доцент СТРЕЛКОВА Г.И.

Саратов – 2026

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ . . . . .</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Динамика модели уединенного нейрона Ходжкина-Хаксли. Роль начальных условий, внешнего воздействия и силы связи в динамике двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли .</b>	<b>17</b>
1.1 Введение . . . . .	17
1.2 Модель уединенного нейрона Ходжкина-Хаксли и методы численного эксперимента . . . . .	18
1.3 Влияние начальных условий и силы связи на режимы синхронизации в ансамбле двух нейронов Ходжкина-Хаксли . . . . .	25
1.4 Влияние внешнего воздействия и силы связи на режимы синхронизации в ансамбле двух нейронов Ходжкина-Хаксли . . . . .	30
1.4.1 Влияние постоянного внешнего тока . . . . .	31
1.4.2 Влияние переменного внешнего тока . . . . .	37
1.5 Выводы по первой главе . . . . .	48
<b>Глава 2. Роль топологии и силы связи в динамике малых ансамблей нейронов Ходжкина-Хаксли . . . . .</b>	<b>51</b>
2.1 Введение . . . . .	51
2.2 Влияние топологии и силы связи на возникновение сложных структур в ансамбле трёх нейронов Ходжкина-Хаксли . . . . .	52
2.2.1 Динамика кольца трёх нейронов Ходжкина-Хаксли . . . . .	54
2.2.2 Динамика цепочки трёх нейронов Ходжкина-Хаксли . . . . .	57
2.3 Условия возникновения сложных структур в малом ансамбле семи нейронов Ходжкина-Хаксли . . . . .	61

2.4	Выводы по второй главе . . . . .	71
<b>Глава 3. Анализ спектральных характеристик сигнала электроэнцефалограммы. . . . .</b>		<b>73</b>
3.1	Введение . . . . .	73
3.2	Обработка экспериментальных данных ЭЭГ и метод классификации K-Means . . . . .	74
3.3	Распознавание степени анестезии методом K-Means и анализ динамики ритмов мозга . . . . .	77
3.4	Сравнение характеристик сигналов ЭЭГ и сигналов ансамблей нейронов Ходжкина-Хаксли . . . . .	83
3.5	Выводы по третьей главе . . . . .	87
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .</b>		<b>89</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .</b>		<b>91</b>

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность исследуемой проблемы

В современной науке изучение принципов функционирования сложных ансамблей является одним из тех направлений исследований, которые представляют интерес для многих научных групп по всему миру [1–7]. Подход, при котором различные объекты живой и неживой природы представляются в виде элементов сетей, связанных между собой, позволяет выявить некоторые особенности этих объектов, которые трудно было бы обнаружить при использовании других методик. Например, в ряде работ в качестве узлов сети рассматриваются климатические данные, и это позволяет получить новую информацию о принципах формирования засух и осадков [8, 9].

Легко заметить, что множество процессов самой различной природы организованы именно в виде сети: транспортные сети [10–12], энергетические системы [13, 14], популяции живых организмов [15–17], модели распространения болезней [18–20] и многое другое. Одной из самых очевидных живых систем, традиционно представляемых в виде сложной сети, является нервная система живого существа [21, 22]. Эти системы особенно интересны своей сложностью и тем, что их совокупная функциональность во много раз превосходит возможности отдельного элемента.

Перед современной нейронаукой стоит ряд фундаментальных задач, для решения которых необходим междисциплинарный подход, комбинирующий применение методов из различных областей естественных наук, таких как физиология, химия, радиофизика и др. Так, например, изучение динамики групп живых нейронов является комплексной задачей физиологии, но здесь оказывается востребованным радиофизический подход к изучению колебательных про-

цессов в нейронах при помощи анализа систем дифференциальных уравнений, описывающих и моделирующих динамику нейронов. К настоящему времени известны и широко популярны несколько моделей биологического нейрона. Первопроходческой моделью, которая впервые дала подробное описание динамики напряжения и токов на мембране биологического нейрона, является система Ходжкина-Хаксли, предложенная в 1952 году Аланом Ходжкиным и Эндрю Хаксли [23]. Позднее на её основе были выведены более простые модели, которые при этом сохраняли качественное описание законов изменения напряжения и токов мембраны, но стали безразмерными и включали меньшее количество параметров и динамических переменных. Среди них имеют место как осцилляторные модели – ФитцХью-Нагумо [24, 25] и Хиндмарша-Роуза [26], так и неосцилляторные, например, модель Ижикевича [27] и модели ряда integrate-and-fire [28–30]. Стоит отметить, что многие работы, посвященные анализу динамики сложных сетей моделей нейронов, как правило, включают в себя исследование абстрактных и упрощённых моделей нейронов в качестве парциальных элементов [31–33]. Этот выбор зачастую основан именно на сравнительной простоте таких систем: они часто включают не более трех динамических переменных и, следовательно, легко решаются численно. Но поскольку такие модели не основаны напрямую на макроскопических характеристиках реальных нейронов, могут существовать ключевые различия между динамикой таких численных моделей и реальных нейронных клеток.

Кроме того, зачастую внимание исследователей направлено на крупные ансамбли моделей нейронов, состоящие из десятков и сотен парциальных элементов [34–45]. Такие исследования сфокусированы на свойствах и топологии именно больших ансамблей и особенностях передачи сигналов в них, поскольку стремятся установить закономерности, в соответствии с которыми существуют и взаимодействуют крупные популяции живых клеток. Так, например, ряд работ посвящён выявлению связей между структурами головного мозга и построению топологии модели на основе данных различных видов магнитно-

резонансной томографии (МРТ) [46–53]. Однако для более глубокого и фундаментального понимания динамики ансамблей, состоящих из таких сложных элементов, как нейрон (или его модель), и особенностей передачи информации в них необходимо понимать, какое влияние оказывают отдельные нейроны на своё непосредственное окружение и какие параметры могут влиять на динамику. Для выявления таких закономерностей ключевым этапом исследования является рассмотрение малых ансамблей, состоящих из нескольких нейронов. Здесь крайне любопытны исследования, направленные на реконструкцию малых популяций нейронов *in vitro*, при которой нейронная культура помещается на плату, где формируются связи между клетками, и исследователи могут сделать выводы о топологии связей нейронов [54–56]. Такие исследования позволяют заключить многое о морфологических свойствах малых популяций нейронов, однако остаются открытыми вопросы о влиянии параметров отдельных элементов на динамику всего ансамбля, а также о роли таких малых ансамблей в поведении более крупных сетей.

Другим направлением исследований, в котором необходимы радиофизические методы анализа динамики сетей нейронов и анализа сигналов, оказывается анализ электрофизиологических данных. Часто, несмотря на современные технологические достижения, регистрация таких данных сопряжена с рядом трудностей, таких как искажения сигналов из-за произвольных движений испытуемых, высокая вариация значений полученных сигналов ввиду индивидуальных особенностей добровольцев и др. Малые объёмы данных зачастую затрудняют выявление фундаментальных характеристик сигналов, а также непригодны для использования, например, в качестве обучающих и тестовых множеств методик машинного обучения, которые в настоящее время широко применяются для различных медицинских целей [57, 58]. По этим причинам модели генерации электрофизиологических сигналов живых организмов являются востребованными для исследовательских целей, поскольку с их помощью можно создать

достаточное количество наборов синтетических данных с интересующими характеристиками специально для использования в научных исследованиях.

Впрочем, численное моделирование крупных сетей, парциальные элементы которых описываются сложными моделями, и получение крупных объёмов данных зачастую сопряжено с рядом трудностей. Одна из них имеет техническую природу и связана с требовательностью к вычислительным мощностям, которые необходимы для моделирования динамики ансамблей, включающих тысячи и миллионы элементов. Мозг современного человека представляет собой сеть из порядка  $8 \times 10^{10}$  нейронов [59, 60], и для моделирования такой колоссальной по размерам и сложности сети требуются ресурсы многих лабораторий и международных научных групп [61–65]. Однако обратим внимание на то, что среди всей нервной ткани человека исследователи выделяют функциональные малые сети нейронов, участвующие в регулятивных контурах [66]; так, к примеру, известна рефлекторная дуга, состоящая всего лишь из двух нейронов и ганглия [67]. В связи с этим немаловажно уделять внимание исследованию именно малых ансамблей. Помимо этого, вспомним, что в общей электрической активности головного мозга выделяются частотные полосы – ритмы [68, 69]. В связи с этим возникает вопрос, существует ли возможность моделировать динамику по крайней мере отдельных ритмов при помощи малых ансамблей моделей нейронов.

## Цель диссертационной работы

**Целью работы** является последовательный, систематический анализ динамики малых ансамблей связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, исследование влияния индивидуальных параметров моделей, начальных условий, внешних воздействий и топологии связи на эффекты синхронизации и формирование структур в таких ансамблях, а также поиск таких комбинаций параметров моделей и сети, при которых выходной сигнал ансамбля имеет спектральные ха-

раактеристики, качественно схожие с характеристиками реальных сигналов экспериментальных записей электроэнцефалограмм (ЭЭГ).

Для достижения поставленной цели определены и сформулированы **основные задачи** диссертационного исследования:

1. Выявление зависимости динамических режимов в индивидуальном нейроне Ходжкина-Хаксли от изменения управляющих параметров и начальных условий.
2. Анализ влияния внешнего периодического воздействия, топологии, характера и силы связи на эффекты вынужденной и взаимной синхронизации и процессов формирования режимов колебаний в малых сетях связанных нейронов Ходжкина-Хаксли.
3. Анализ записей электроэнцефалограмм, определение ключевых спектральных свойств сигналов нервной ткани и поиск автоматического способа определения состояния организма на основе спектральных свойств сигналов.
4. Исследование влияния топологии, характера и силы связи, а также индивидуальных параметров систем Ходжкина-Хаксли на структуру и изменения спектров мощности выходных сигналов сети.

## **Научная новизна**

В данной диссертационной работе впервые подробным образом исследуется влияние силы и топологии связи, а также индивидуальных управляющих параметров нейрона Ходжкина-Хаксли на формирование динамических режимов и механизмы синхронизации в малых ансамблях таких нейронов. В ходе исследования впервые были описаны некоторые фундаментальные явления. Так, было показано, что в системе двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли имеет место бистабильность: в зависимости от начальных условий и силы связи в

ансамбле нейроны могут демонстрировать синхронные колебания в одном из двух режимов – возбудимом и автоколебательном. Более того, явление синхронизации нейронов Ходжкина-Хаксли в возбудимом режиме также было описано впервые.

Другим значимым оригинальным результатом является иллюстрация того, что в малых ансамблях Ходжкина-Хаксли возможна реализация таких сложных колебательных режимов, как квазипериодический и хаотический. Важно подчеркнуть, что данные режимы могут существовать в ансамблях только благодаря характеристикам самих ансамблей (индивидуальные параметры нейронов, топология и сила связи между ними), и наличие внешнего квазипериодического или хаотического воздействия не является необходимым условием их существования.

Кроме этого в диссертационной работе впервые исследуется возможность сети нейронов Ходжкина-Хаксли генерировать сигналы, имеющие те же спектральные свойства, что и сигналы, произведённые живой системой. Было показано, что при определённых комбинациях параметров добиться нужных спектральных свойств, характерных для живой нервной ткани, возможно даже в малых ансамблях с числом нейронов менее восьми. Кроме того, в рамках данной диссертации предлагается новый подход к анализу записей электроэнцефалограмм лабораторных животных, подвергающихся действию анестезии, и определению по полученным данным состояния анестезии. Описанный подход включает алгоритм обработки записей, анализ статистических свойств спектральных составляющих сигналов, а также способ неинвазивного определения состояния анестезии при помощи метода машинного обучения без учителя.

Работа фундаментальна, поскольку для описания динамики моделей нейронов и верной интерпретации результатов, полученных в численных экспериментах, необходимы не только математический аппарат и представления о физиологическом строении живых нейронов, но также методы нелинейной динамики, статистической физики и радиофизики, касающиеся свойств сигналов

и колебательных процессов. Так, содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности «1.3.4. — Радиофизика» (п. 4). Новизна основных результатов работы подтверждается публикацией в ряде научных статей в журналах с высоким импакт-фактором, входящих в международные и российские системы цитирования Web of Science, Scopus, РИНЦ.

В работе впервые получены следующие научные результаты:

1. Показано, что два связанных нейрона Ходжкина-Хаксли могут синхронизироваться, находясь в возбудимом или автоколебательном режиме, в зависимости от значений параметров системы (сила линейной электрической связи, постоянный внешний ток нейронов, начальные условия). При этом при некоторых комбинациях параметров происходит подавление одних режимов другими, например, подавление автоколебаний возбудимым режимом. То есть, в таких системах возможно управлять режимом, в котором синхронизируются нейроны, не только за счёт изменения значений параметров нейронов, но и путем вариации силы связи между ними.
2. Внешнее периодическое воздействие на один из нейронов в системе двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли может индуцировать режимы квазипериодических и хаотических колебаний и их последующую взаимную синхронизацию.
3. Установлено, что в рассмотренных ансамблях трёх и семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли также может наблюдаться полная или частичная синхронизация. При этом нейроны могут демонстрировать режимы различной сложности: наблюдались возбудимый режим, режимы пачек спайков, режимы автоколебаний периода 1 и периода 2, а также квазипериодические и хаотические колебания.
4. Выявлено, что в ансамбле двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли внешнее периодическое воздействие индуцирует возникновение сложных

динамических режимов, в то время как в рассмотренных ансамблях трёх и семи нейронов сложные режимы могут реализовываться самостоятельно, без влияния внешнего сложного воздействия.

5. Установлено, что при помощи малых сетей связанных нейронов Ходжкина-Хаксли возможно генерировать сигнал, спектральные характеристики которого качественно соотносятся с характеристиками экспериментальных данных ЭЭГ.
6. Показано, что при помощи метода машинного обучения без учителя K-Means по спектральным данным экспериментальных сигналов ЭЭГ возможно определить степень анестезии, в которой находится испытуемое лабораторное животное. Также были выявлены закономерности динамики пяти ритмов мозга на различных стадиях эксперимента при введении различных доз анестетика.
7. Анализ спектральных составляющих экспериментальных сигналов электроэнцефалограмм во времени с помощью расчёта статистических характеристик (среднего значения и дисперсии) позволяет выявить частотное распределение волн мозговой активности во время состояний бодрствования и анестезии.

## **Достоверность полученных результатов**

Достоверность полученных в рамках диссертации результатов обеспечивается применением классических методов численного моделирования сложных нелинейных процессов в сетях осцилляторов, а также обоснованных методов спектрального, статистического и бифуркационного анализа сигналов, которые регулярно применяются в широком спектре радиофизических задач. Кроме того, в ходе работы были использованы программные комплексы, разработанные для конкретных целей и протестированные на большом классе радиофизических задач.

Согласованность описанных выводов с полученными ранее результатами других авторов в данной научной сфере также подтверждает их достоверность.

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

1. В системе двух взаимно связанных нейронов Ходжкина-Хаксли в определённом диапазоне изменения силы связи и внешнего тока, протекающего через мембрану клетки, имеет место полная синхронизация мгновенных состояний в режиме генерации единственного импульса в случаях, когда оба нейрона являются возбудимыми осцилляторами или один из них находится в возбудимом режиме, а второй – в автоколебательном. При этом, если оба нейрона находятся в автоколебательном режиме, имеет место классический сценарий синхронизации автоколебаний.
2. В замкнутом кольце трёх взаимно связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, в цепочке трёх взаимно связанных нейронов, а также в ансамбле из семи нейронов, в котором две цепочки из трёх нейронов связаны через промежуточный элемент (хаб), также представляющий собой нейрон Ходжкина-Хаксли, при некоторых значениях силы связи и управляющих параметров системы реализуются сложные режимы квазипериодических и хаотических автоколебаний.
3. В малых ансамблях, состоящих из двух и семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, топология связи и комбинация значений управляющих параметров нейронов и силы связи позволяют получить выходной сигнал, спектральный состав которого демонстрирует активность на частотах, соответствующих физиологическим ритмам.

### **Научная и практическая значимость**

Результаты диссертационного исследования колебательных процессов в малых ансамблях нейронов Ходжкина-Хаксли и влияния индивидуальных па-

раметров нейронов, а также параметров сети на эффекты синхронизации и формирование сложных структур в сети вносят вклад в область радиофизики и нелинейной динамики. Полученные в ходе работы научные результаты носят главным образом фундаментальный характер, выявляя способы управления динамикой и эффектами синхронизации в малых ансамблях моделей нейронов. Кроме того, ключевым фундаментальным наблюдением диссертационного исследования являются особенности передачи сигналов (спайков) между нейронами как элементами малых ансамблей, а также влияние топологии связи в ансамблях на форму, спектральные составляющие и другие характеристики сигналов.

Прикладная значимость диссертационной работы состоит в возможности применения полученных результатов при проектировании нейронных сетей в машинном обучении. При этом использование нейрона Ходжкина-Хаксли позволяет проводить прямые аналогии между параметрами данной модели и аспектами живых систем, которые моделируются данными искусственными системами, поскольку при работе с ней исследователь имеет дело с реальными физическими величинами. По этой причине полученные результаты также могут быть востребованы при анализе систем живых нейронов в биологии и нейронауках. Предложенный метод анализа сигналов ЭЭГ может найти практическое применение в биомедицинских целях при определении состояния анестезии пациента в научных экспериментах или в медицинских процедурах.

В ходе выполнения диссертационной работы было создано 5 комплексов программ на языках программирования C и Matlab/Octave. Данные программы были использованы в учебном процессе при постановке курсовых и выпускных квалификационных работ бакалавров по направлению "Радиофизика" в Институте физики ФГБОУ ВО "СГУ имени Н.Г. Чернышевского".

## Апробация результатов и публикации

Результаты, представленные в диссертационной работе, неоднократно докладывались на всероссийских и международных конференциях и школах:

1. Международная конференция «Saratov Fall Meeting 2023», Саратов, Россия, 25–29 сентября, 2023.
2. Всероссийская конференция «BioMedSeminar», Саратов, Россия, 16–17 ноября, 2023.
3. Всероссийская конференция «Математическая весна», Нижний Новгород, Россия, 25–28 марта, 2024.
4. Всероссийская конференция «Актуальные проблемы механики», Великий Новгород, Россия, 19–21 июня, 2024.
5. Международная конференция «PhysCon» Стамбул, Турция, 9–12 сентября, 2024.
6. Всероссийская конференция «Нелинейные волны 2024», Бор, Россия, 5–11 ноября, 2024.
7. Всероссийская конференция «Нелинейные дни для молодых в Саратове», Саратов, Россия, 26–30 мая, 2025.
8. Международная конференция «Регулярная и хаотическая динамика», Сириус, Россия, 27–31 октября, 2025.

Кроме того, результаты работы неоднократно обсуждались на научных семинарах кафедры радиофизики и нелинейной динамики СГУ.

**Гранты.** Результаты диссертации получены в рамках выполнения гранта программы "Мозг" научного фонда Идея (проект № АСП-09-2021/І), а также при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-12-00103) и в рамках

Мегагранта Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 075-15-2019-1885).

**Публикации.** По результатам диссертационной работы опубликовано 8 статей в центральных реферируемых научных журналах, входящих в системы цитирования Web of Science, Scopus, РИНЦ, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Также опубликовано 3 статьи в сборниках трудов конференций всероссийского и международного уровня. Автором получено 3 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

### **Личный вклад соискателя**

Результаты диссертационной работы, выносимые на защиту, получены соискателем лично. Автором разработаны оригинальные программные комплексы и программы на языках C, Matlab/Octave и Python, с помощью которых проводились все численные расчеты, обработка экспериментальных данных и построение графиков. Постановка задач, планирование проведения исследований, интерпретация и обсуждение результатов, написание научных статей осуществлялись совместно с научными руководителями и соавторами опубликованных работ.

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка цитируемой литературы. Диссертационная работа содержит 111 страниц текста, включая 44 иллюстрации. Список литературы включает 138 наименований.

Во **Введении** рассматриваются актуальные направления работы и текущие научные достижения, относящиеся к теме диссертационной работы, обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель работы и задачи исследования, описаны научная и практическая значимость полученных результатов. Введение включает основные результаты и положения,

выносимые на защиту, а также сведения о достоверности результатов и публикациях.

В **первой главе** диссертационной работы описываются свойства одного нейрона Ходжкина-Хаксли и излагаются известные данные о его динамике. Также приводятся результаты исследования динамики двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли. Описывается влияние индивидуальных параметров нейронов и характеристик связи на синхронизацию нейронов и демонстрируемые ими режимы, а также влияние периодического воздействия на формирование структур в двух связанных моделях нейронов.

**Вторая глава** диссертационной работы посвящена результатам исследования динамики малых ансамблей нейронов Ходжкина-Хаксли, состоящих из трёх и семи элементов. В данной главе на основе полученной в первой главе информации рассматривается влияние параметров и различных вариантов топологии систем на возникновение в них сложных структур и на режимы синхронизации элементов.

В **третьей главе** диссертационной работы проводится спектральный анализ сигналов электроэнцефалограммы (ЭЭГ), классификация данных ЭЭГ на основе спектрального анализа, а также производится сопоставление характеристик экспериментальных временных рядов и данных, полученных при помощи численного моделирования ансамблей нейронов.

В **Заключении** подведены итоги диссертационной работы, сформулированы основные результаты и выводы.

# Глава 1. Динамика модели уединенного нейрона Ходжкина-Хаксли. Роль начальных условий, внешнего воздействия и силы связи в динамике двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли

## 1.1 Введение

Предложенная в середине XX века система Ходжкина-Хаксли [23] является правдоподобной моделью генерации спайков в биологических нейронах, поскольку она основана на макроскопическом описании динамики нейронной мембраны. Эта модель использует строгую математическую основу для описания нелинейных свойств биологического нейрона и позволяет исследователям работать с параметрами реальных систем. Так, в последние годы было проведено значительное количество исследований, касающихся эффектов синхронизации в связанных моделях нейронов Ходжкина-Хаксли. Были изучены различные топологии и эффекты связи [70–73]. Кроме того, были проанализированы синхронизация и когерентный резонанс в присутствии шума [74, 75]. Эти работы показывают, что синхронизация и когерентный резонанс могут быть достигнуты в ансамблях нейронов Ходжкина-Хаксли с различными топологиями связи.

Однако, несмотря на множество существующих результатов исследований по этой теме, до сих пор неясно, как эффекты синхронизации и формируемые режимы в ансамблях нейронов Ходжкина-Хаксли зависят от локальной динамики отдельных осцилляторов и параметров связи между ними. Чтобы заполнить этот пробел, в данной главе исследуются особенности взаимодействия двух

нейронов Ходжкина-Хаксли. Основная цель – установить закономерности взаимодействия между двумя нейронами в условиях изменения их индивидуальных характеристик, а также силы связи между ними. Существенными вопросами для рассмотрения являются условия синхронизации двух нейронов и режимы, которые они демонстрируют.

Часть результатов исследований, изложенных в первой главе, опубликована в работе [76].

## 1.2 Модель уединенного нейрона Ходжкина-Хаксли и методы численного эксперимента

Модель Ходжкина-Хаксли описывает генерацию и распространение потенциалов действия (спайков) в биологических нейронах. А. Ходжкин и Э. Хаксли приводят систему уравнений для полного тока, проходящего через клеточную мембрану аксона гигантского кальмара [23]:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{1}{C_m} (\bar{g}_K n^4 (x - x_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (x - x_{Na}) + \\ &\quad + \bar{g}_l (x - x_l) + I_{ext}), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(x)(1 - n) - \beta_n(x)n, \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(x)(1 - m) - \beta_m(x)m, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(x)(1 - h) - \beta_h(x)h. \end{aligned} \tag{1.1}$$

Основные принципы функционирования данной модели легко видеть, если рассмотреть эквивалентную радиофизическую схему (рис. 1.1, источник – [77], обозначения на схеме изменены в соответствии с используемыми в данной диссертационной работе).

В оригинальной работе [23] рассматривается упрощённая модель мембраны нейрона, учитывающая два конкретных типа ионных каналов: калиевые  $K^+$

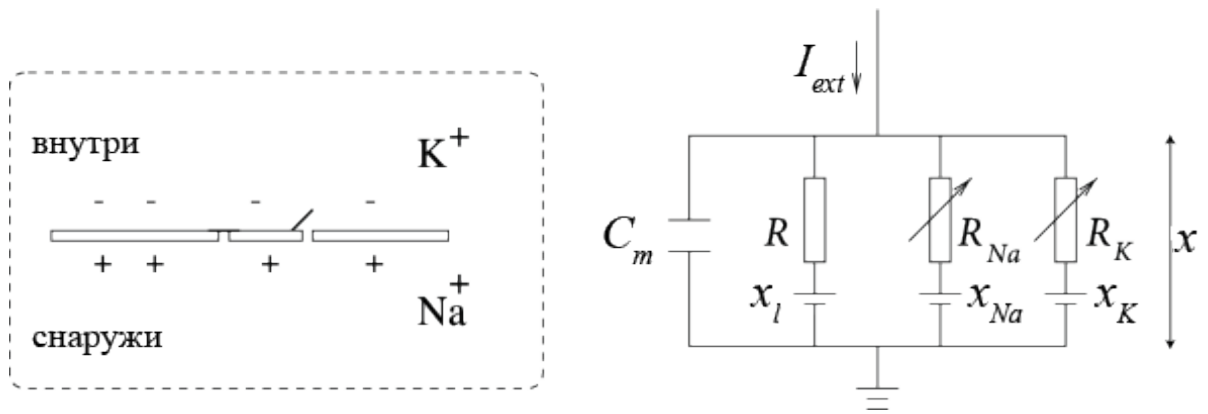


Рисунок 1.1. Упрощённое изображение мембраны нейрона и радиофизическая схема модели нейрона Ходжкина-Хаксли [77].

и натриевые  $Na^+$ . Остальные типы ионных каналов, типичные для биологических нейронов, в рамках модели отвечают за пассивную проводимость и обобщены термином "каналы утечки", они обозначены индексом  $l$ . Модель рассматривает падение напряжения на мембране  $x$ , которое зависит от полного тока  $I_{ion}$ , протекающего через мембрану, который складывается из токов трех типов ионных каналов ( $I_{ion} = I_K + I_{Na} + I_l$ ), и от внешнего тока  $I_{ext}$ , который является управляющим параметром системы. Падение напряжения  $\frac{dx}{dt}$  связывается с токами через емкость внутреннего липидного слоя клеточной мембраны  $C_m$  путем составления уравнения согласно правилам Киргхофа для участка цепи. Так, первое уравнение системы является главным и определяет динамическую переменную  $x$ .

Токи ионных каналов  $I_K$ ,  $I_{Na}$  и  $I_l$  определяются потенциалами покоя соответствующих каналов  $x_K$ ,  $x_{Na}$  и  $x_l$ , а также их проводимостью  $g_K$ ,  $g_{Na}$  и  $g_l$ . Важно, что ионные каналы обладают свойством потенциал-зависимой проводимости: их проводимости являются не постоянными величинами, но функциями мгновенного мембранного потенциала и, таким образом, времени.

Для выражения этого знаменательного свойства вводятся постоянные значения  $\bar{g}_K$ ,  $\bar{g}_{Na}$  и  $\bar{g}_l$ , которые определяют максимальные проводимости, когда все соответствующие каналы в мембране открыты. Также вводятся безразмерные параметры  $n$ ,  $m$  и  $h$ , которые определяют долю *открытых* натриевых и

калиевых каналов из всего их множества, и могут принимать значения от 0 до 1. Таким образом, умножение максимального значения проводимости на долю открытых в данный момент времени каналов определяет проводимость всех каналов данного типа в данный момент времени. Проводимость каналов утечки  $\bar{g}_l$  таким образом не регулируется и всегда принимается постоянной.

Доля открытых натриевых и калиевых каналов обусловлена скоростями переключения каналов между состояниями "открыт" и "закрыт" в двух направлениях: снаружи мембраны внутрь и изнутри наружу. Скорости переключения в направлении снаружи мембраны внутрь задаются параметрами  $\alpha_n$ ,  $\alpha_m$  и  $\alpha_h$ , в то время как параметры  $\beta_n$ ,  $\beta_m$  и  $\beta_h$  определяют скорости переключения в обратном направлении. Скорости переключения в явном виде зависят только от потенциала и определяются следующими алгебраическими функциями:

$$\begin{aligned}\alpha_n(x) &= \frac{0.01(10-x)}{\exp(\frac{10-x}{10}) - 1}, & \beta_n(x) &= 0.125 \exp\left(\frac{-x}{80}\right), \\ \alpha_m(x) &= \frac{0.01(25-x)}{\exp(\frac{25-x}{10}) - 1}, & \beta_m(x) &= 4 \exp\left(\frac{-x}{18}\right); \\ \alpha_h(x) &= 0.07 \exp\left(\frac{-x}{20}\right), & \beta_h(x) &= \frac{1}{\exp(\frac{30-x}{10}) + 1}.\end{aligned}\tag{1.2}$$

Таким образом формируются ещё три уравнения системы для динамических переменных  $n$ ,  $m$  и  $h$  1.1. Переменные  $n$ ,  $m$  и  $h$  не зависят друг от друга и входят в первое главное уравнение. Итак, первое уравнение системы определяет эволюцию мгновенного мембранного потенциала  $x$  в зависимости от тока через мембрану, в то время как следующие три уравнения задают потенциал-зависимые проводимости ионных каналов, определяя долю открытых ионных каналов  $n$ ,  $m$  и  $h$ .

В данной работе постоянные значения параметров взяты из оригинального исследования [23]:  $C_m = 1 \mu\text{Ф}/\text{см}^2$ ,  $x_K = +12 \text{ мВ}$ ,  $x_{Na} = -115 \text{ мВ}$ ,  $x_l = -10.63 \text{ мВ}$ ,  $\bar{g}_K = 36 \text{ мОм}^{-1}/\text{см}^2$ ,  $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ мОм}^{-1}/\text{см}^2$  и  $\bar{g}_l = 0.3 \text{ мОм}^{-1}/\text{см}^2$ . Отметим, что из литературы известны наборы значений параметров системы Ходжкина-Хаксли, которые отвечают динамике и природе ней-

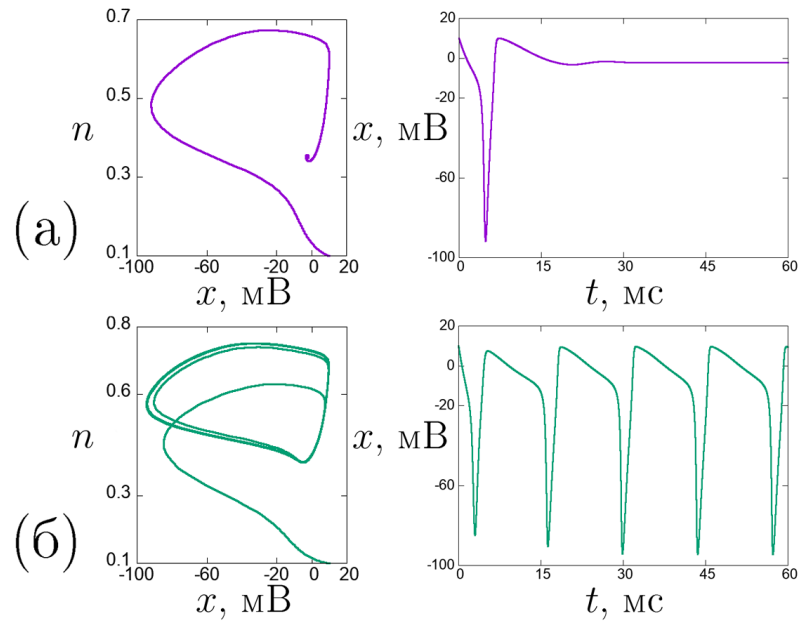


Рисунок 1.2. Примеры динамических режимов (проекция фазового портрета на плоскость  $(x, n)$  и временные реализации  $x(t)$ ) в уединенной системе Ходжкина-Хаксли для двух значений внешнего тока:  $I_{ext} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а) и  $I_{ext} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б). Начальные условия:  $x_0 = 10, n_0 = 0.1, m_0 = 0.01, h_0 = 0.01$ .

ронов не только гигантского кальмара, но и некоторых других животных, например, лабораторных крыс, морских свинок и кошек [78], а также некоторых нейронов человека, к примеру, некоторых нейроэндокринных клеток гипоталамуса [79].

Выше было отмечено, что параметр  $I_{ext}$ , внешний ток, является управляющим. Действительно, изменение значения внешнего тока  $I_{ext}$  влияет на режим колебаний в системе Ходжкина-Хаксли, и нейрон может демонстрировать один из трех режимов (рис. 1.2). В оригинальной системе Ходжкина-Хаксли при значениях  $I_{ext} \leq 0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  колебания отсутствуют; при  $0 < I_{ext} < 8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  система находится в возбуждимом режиме и на проекции фазового портрета в плоскости  $(x, n)$  наблюдается устойчивый фокус (рис. 1.2,а). Но при  $I = 8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  происходит суперкритическая бифуркация Андронова-Хопфа и система переходит в режим автоколебаний, при этом на проекции фазового пространства в плоскости  $(x, n)$  рождается устойчивый предельный цикл [23, 80] (рис. 1.2,б). Режим,

однако, не зависит от вариации начальных условий  $x_0$  – она влияет только на форму спайка в возбудимом режиме.

Стоит также отметить, что в одной из работ при проведении анализа фазового пространства системы Ходжкина-Хаксли была обнаружена возможность уединённой системы переходить в режим хаоса [81].

В диссертационной работе проводится численное исследование ансамблей связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, которые описываются следующим набором уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= \frac{1}{C_m} (\bar{g}_K n^4 (x_i - x_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (x_i - x_{Na}) + \\ &+ \bar{g}_l (x_i - x_l) + I_{ext_i} + \sum_{j=0, j \neq i}^N w_{ij} (x_j - x_i)), \\ \frac{dn_i}{dt} &= \alpha_{n_i}(x_i)(1 - n_i) - \beta_{n_i}(x_i)n_i, \end{aligned} \quad (1.3)$$

$$\begin{aligned} \frac{dm_i}{dt} &= \alpha_{m_i}(x_i)(1 - m_i) - \beta_{m_i}(x_i)m_i, \\ \frac{dh_i}{dt} &= \alpha_{h_i}(x_i)(1 - h_i) - \beta_{h_i}(x_i)h_i. \end{aligned}$$

$$W = \begin{pmatrix} w_{11} & \dots & w_{1N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{N1} & \dots & w_{NN} \end{pmatrix} \quad (1.4)$$

В данной модели в первое уравнение добавляется слагаемое, задающее линейную электрическую связь между нейронами  $\sum w_{ij}(x_j - x_i)$ , где  $w_{ij}$  – элемент матрицы связи (1.4). Изменение значений элементов матрицы, а также её размер позволяют задавать различные топологии связи в ансамблях любого желаемого размера: наличие петель, односторонние и двусторонние связи. В первой главе диссертационной работы исследуется ансамбль, состоящий из двух связанных нейронов ( $N = 2$ ), а во второй главе диссертационной работы рассматриваются ансамбли, состоящие из трёх ( $N = 3$ ) и семи ( $N = 7$ ) нейронов.

Важным этапом исследования выступает выявление и анализ синхронизации в рассматриваемых ансамблях, поскольку синхронизация – одно из фундаментальных явлений при взаимодействии осцилляторов [82, 83]. Синхронизация представляет собой частный случай когерентности колебаний, и в связи с этим представляется интересным проследить динамику ансамблей во времени, а также влияние индивидуальных параметров и силы связи на формирование и установление режимов, а потом и на их синхронизацию. Исходя из этих соображений, для оценки степени корреляции между колебаниями, демонстрируемыми парами нейронов, применялся коэффициент корреляции Пирсона [84–86], который рассчитывается следующим образом:

$$\rho = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}} \quad (1.5)$$

Здесь  $x_i$  и  $y_i$  – элементы сравниваемых рядов  $x$  и  $y$ , а  $\bar{x}$  и  $\bar{y}$  – средние значения рядов  $x$  и  $y$ . Коэффициент корреляции Пирсона может принимать значения в диапазоне  $[-1; 1]$ , где 1 означает идеальную положительную или синфазную корреляцию, -1 означает идеальную противофазную корреляцию, а 0 соответствует отсутствию корреляции между переменными. Благодаря такому диапазону значений коэффициент корреляции Пирсона способен показать степень синхронности, то есть, представляется возможным не только установить факт синхронизации в системе, но и одновременно оценить его численно [87, 88]. Кроме того, за счёт возможности указать на синфазность или противофазность, коэффициент Пирсона позволяет выявить задержку между двумя временными рядами. Таким образом, коэффициент корреляции Пирсона является надёжной мерой, которая остаётся чувствительной к важным изменениям сигналов даже, к примеру, в условиях влияния шумов [3, 89, 90].

В разделе 1.4.2 и главе при помощи коэффициента корреляции Пирсона оценивается корреляция временных рядов  $x_1$  и  $x_2$ , в то время как в разделах 1.3 и 1.4.1 оценка проводится также сравнением элементов временных рядов

$I_{ion1}(t)$  and  $I_{ion2}(t)$ :

$$\begin{aligned}
 I_{ion1} &= \bar{g}_K n^4 (x_1(t) - x_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (x_1(t) - x_{Na}) + \\
 &\quad + \bar{g}_l (x_1(t) - x_l), \\
 I_{ion2} &= \bar{g}_K n^4 (x_2(t) - x_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (x_2(t) - x_{Na}) + \\
 &\quad + \bar{g}_l (x_2(t) - x_l),
 \end{aligned} \tag{1.6}$$

Оценка динамики путём сравнения временных рядов  $I_{ion1}(t)$  and  $I_{ion2}(t)$  оправдана, поскольку эти временные ряды линейно зависимы от временных рядов  $x_1$  и  $x_2$ , и благодаря диапазону принимаемых значений в некоторых случаях оказывается более наглядной.

В первой главе исследуется влияние двунаправленной симметричной связи между нейронами без петель (сигнал от одного нейрона не адресован самому себе). Так, сила связи определяется одинаковыми значениями  $w_{12} = w_{21} = w$ . Значение  $w$  изменялось в диапазоне  $[0;4]$  с шагом 0.1; диапазон выбран эмпирически. Три из четырех начальных условий для обоих нейронов в экспериментах, описанных в данной главе, предполагаются одинаковыми:  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ , поскольку было показано, что начальные значения этих переменных не оказывают влияния на режим, который демонстрирует один нейрон. В исследовании для каждого значения силы связи проводится численное интегрирование при помощи метода Рунге-Кутты 4-го порядка на временном интервале  $T = 10000$  с шагом 0.01. Начальные интервалы времени, которые обычно рассматриваются как периоды установления колебаний, учитываются при анализе временных рядов, поскольку в большинстве случаев они содержат ключевую информацию о сигналах.

## 1.3 Влияние начальных условий и силы связи на режимы синхронизации в ансамбле двух нейронов

### Ходжкина-Хаксли

В данном разделе представлены результаты исследования влияния начального значения переменной  $x$  и силы связи на эффекты синхронизации в двух связанных нейронах Ходжкина-Хаксли. В данной серии экспериментов величина внешнего тока предполагается постоянной и различной для двух нейронов во всех случаях:  $I_{ext_1} = 12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext_2} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Такие значения тока обеспечивают различие в режимах, демонстрируемых нейронами: в начале эксперимента первый нейрон находится в режиме автоколебаний, а второй – в возбуждимом режиме. Начальные режимы несвязанных нейронов показаны на рис. 1.2 для  $x_0 = 10$ . Начальные значения  $x$  положим одинаковыми для двух нейронов и будем варьировать их в диапазоне  $[-30; 30]$  с шагом 1 мВ.

Для более наглядной визуализации режимов, которые могут существовать в рассмотренной системе, на плоскости параметров  $(x_0, w)$  построим двухпараметрическую диаграмму коэффициента корреляции  $\rho$  (1.5) между временными рядами  $x_1$  и  $x_2$  (рис. 1.3). На диаграмме цветом представлены значения коэффициента корреляции Пирсона, а в областях, показанных белым цветом, вычисление коэффициента корреляции невозможно. Эти области соответствуют начальным условиям  $x_{01} = x_{02} = -10$  и  $x_{01} = x_{02} = -25$ , при которых значения знаменателей некоторых дробей в функциях  $\alpha(x)$  и  $\beta(x)$  обращаются в ноль (1.2). По этой причине при данных значениях начальных условий ни численное интегрирование, ни вычисление коэффициента корреляции оказываются невозможными.

Как видно из рис. 1.3, для большинства комбинаций параметров на рассматриваемой плоскости коэффициент корреляции Пирсона близок к 1. Таким

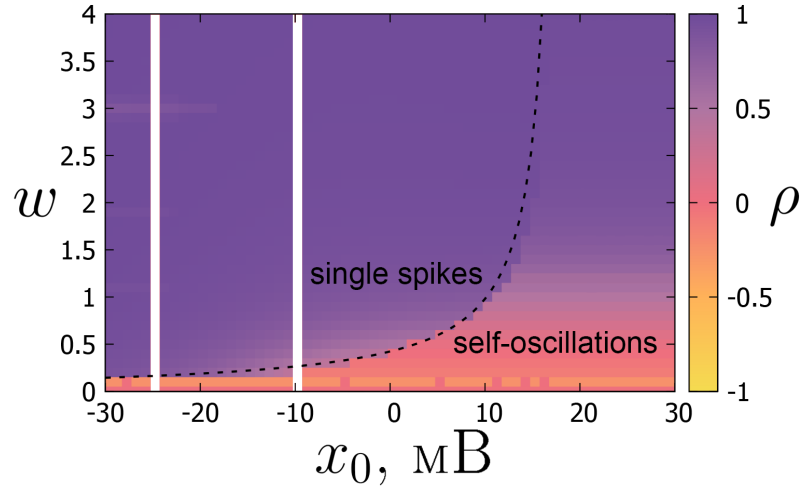


Рисунок 1.3. Диаграмма коэффициента корреляции Пирсона между колебаниями двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли в случае вариации начальных условий  $x_0$  и силы связи  $w$ . Черная пунктирная линия разделяет области режимов. Белым цветом показаны области, в которых коэффициент корреляции невозможно вычислить. Шаг интегрирования составляет 1 мВ для начальных условий  $x_0$  и 0.1 для силы связи  $w$ . Другие параметры:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

образом, при отрицательных значениях начального напряжения нейроны легко синхронизируются практически при всех значениях силы связи. Далее, с ростом начального напряжения на мембране, увеличивается значение силы связи, при которой может быть достигнута полная синхронизация.

Любопытна линия, разделяющая плоскость параметров на две области, которую можно увидеть на графике (черная пунктирная линия, рис. 1.3). Было установлено, что эта линия подчиняется следующему гиперболическому закону:  $f(x) = -0.023 - 8.022/(x - 17.994)$  (по крайней мере, в рассматриваемой плоскости параметров) и разделяет области режимов: нейроны синхронизируются в возбуждимом режиме при комбинациях параметров из области слева от границы, а при комбинациях параметров из области справа от границы они демонстрируют синхронные автоколебания. Так, при меньших значениях начального напряжения и более сильной связи возбуждимый режим подавляет ав-

токолебательный, тогда как при больших значениях начального напряжения и более слабой связи возникает обратная ситуация, и автоколебания подавляют возбудимый режим.

Примеры соответствующих ситуаций показаны на рис. 1.4. Здесь при тех же начальных условиях  $x_0 = 10$  для силы связи  $w = 0.5$  автоколебания первого нейрона подавляют возбудимый режим во втором нейроне (рис. 1.4,а), но при большей величине силы связи  $w = 1.7$ , наоборот, оба нейрона становятся синхронными в возбудимом режиме (рис. 1.4,б).

Из диаграммы на рис. 1.3 очевидно, что существует порог силы связи  $w$ , когда нейроны синхронизируются либо в возбудимом, либо в автоколебательном режиме. Так, при отрицательных начальных условиях  $x_0 \in [-30; -10]$  автоколебания в первом нейроне подавляются вторым нейроном уже при слабой связи, и оба нейрона резко синхронизируются в возбудимом режиме при  $w \approx 0.2$ . Этот режим сохраняется при дальнейшем росте силы связи. Однако пороговое значение полной синхронизации увеличивается по мере изменения начального напряжения в диапазоне  $(-10, 30]$ . Теперь требуется более сильная связь для синхронизации связанных нейронов в возбудимом режиме (при  $x_0 < 17$ ), а затем в режиме автоколебаний (при  $x_0 > 17$ ). В отличие от предыдущего случая, динамика связанных нейронов постепенно меняется с ростом силы связи для диапазона  $x_0 \in [0; 30]$ . Достаточно слабая связь сначала вызывает переход второго нейрона из возбудимого режима в автоколебательный, очень похожий на таковой у первого нейрона. Типичная картина показана на рис. 1.4,а. Однако корреляция между нейронами в этом случае все еще меньше 1. Полная синхронизация (при  $\rho = 1$ ) автоколебаний двух нейронов может быть достигнута только при достаточно сильной связи – за порогом  $w \approx 1.5$  и когда начальное напряжение принимает положительные значения в диапазоне  $x_0 \in [17; 30]$ .

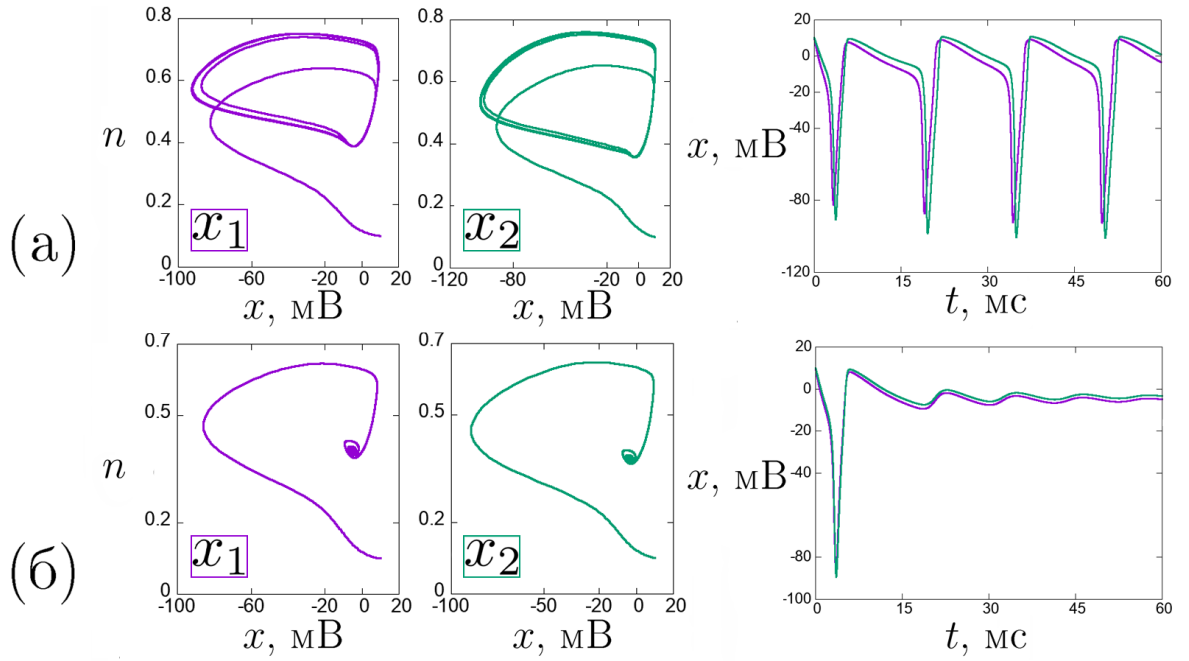


Рисунок 1.4. Примеры динамических режимов (проекция фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  и временные реализации  $x(t)$ ) в системе двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли для двух значений силы связи:  $w = 0.5$  (а),  $w = 1.7$  (б) и  $x_0 = 10$ . Другие параметры:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

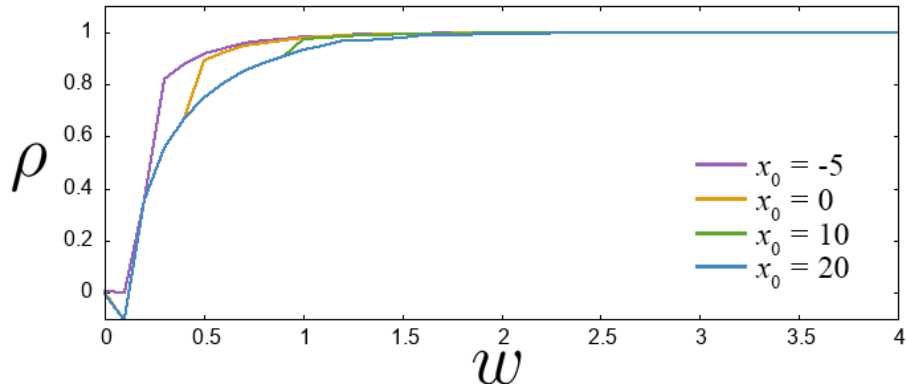


Рисунок 1.5. Зависимости коэффициента корреляции  $\rho$  от силы связи  $w$  для нескольких значений начальных условий  $x_0$ :  $x_0 = -5$  (фиолетовый),  $x_0 = 0$  (оранжевый),  $x_0 = 10$  (зеленый),  $x_0 = 20$  (синий). Другие параметры:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

Используя данные карты коэффициента корреляции Пирсона, построим зависимости коэффициента корреляции  $\rho$  от силы связи  $w$  для нескольких значений начальных условий  $x_0$  (рис. 1.5). Сравнение зависимостей хорошо иллюстрирует наличие порога значения силы связи  $w \approx 1.5$ , при котором наступает полная синхронизация. Кроме того, можно заметить разную скорость наступления полной синхронизации и выхода величины коэффициента корреляции в значение 1 в зависимости от начальных условий. Так, находясь в возбужденном режиме, нейроны синхронизируются "быстрее" в терминах величины связи между ними, чем когда они стремятся к синхронизации в режиме автоколебаний.

Построенная карта корреляции (рис. 1.3) ясно свидетельствует о наличии бистабильности синхронных режимов в системе двух связанных нейронов: при одних и тех же значениях силы связи  $w$  и в зависимости от начальных условий  $x_0$  система может демонстрировать либо синхронный возбужденный режим, либо автоколебательный. Эффект бистабильности проиллюстрирован на рис.

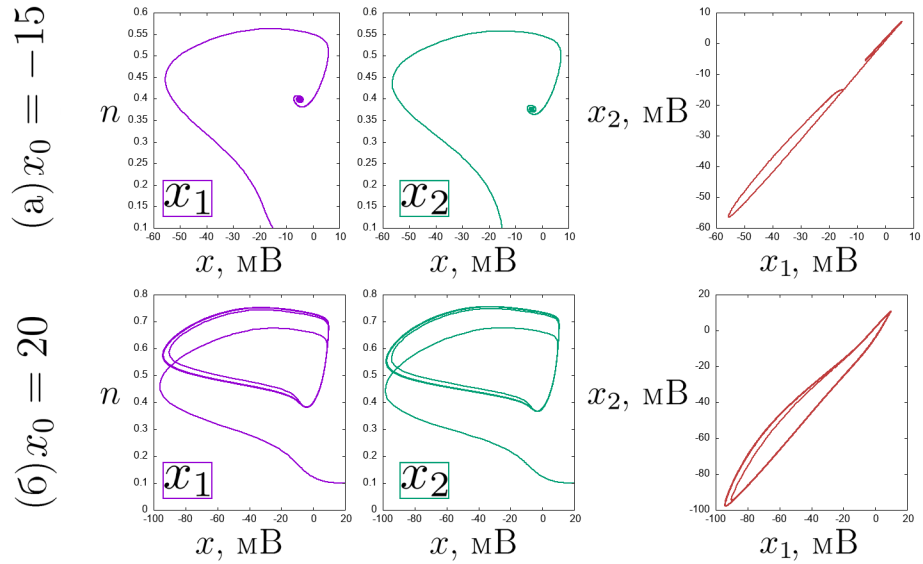


Рисунок 1.6. Проекция фазовых портретов на плоскости  $(x, n)$  и перекрёстные портреты на плоскости  $(x_1, x_2)$  при силе связи  $w = 2.0$  для нескольких значений начальных условий  $x_0$ : (а)  $x_0 = -15$ , (б)  $x_0 = 20$ . Другие параметры:

$$I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2, I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2, n_{01} = n_{02} = 0.1, m_{01} = m_{02} = 0.01, \\ h_{01} = h_{02} = 0.01.$$

1.6) фазовыми портретами на плоскости переменных  $(x, n)$  для обоих нейронов (два левых столбца) для силы связи  $w = 2.0$  и различных начальных условий  $x_0 = -15$  и  $x_0 = 20$ , которые отражают указанные выше режимы функционирования рассматриваемой системы. Таким образом, не изменяя силу связи, а варьируя только начальные условия, можно управлять режимами синхронизации в системе связанных нейронов.

Обратим также внимание на перекрёстные портреты динамики системы на плоскости  $(x_1, x_2)$  (рис. 1.6, правый столбец). Из рисунка видно качественное отличие портретов для возбудимого и автоколебательного режимов: перекрёстный портрет для возбудимого режима (рис. 1.6,а) представляет собой незамкнутую фигуру в отличие от портрета для автоколебаний (рис. 1.6,б), который является замкнутым. Отметим также, что фигуры на плоскости  $(x_1, x_2)$  ориентированы вдоль линии  $x_1 = x_2$  для обоих значений начальных условий, что также говорит о синхронности. Тем не менее, фигуры не являются симметричными относительно этой линии, поскольку форма колебаний далека от гармонической и в системе присутствует медленное и быстрое движение.

## 1.4 Влияние внешнего воздействия и силы связи на режимы синхронизации в ансамбле двух нейронов

### Ходжкина-Хаксли

Как было описано ранее (раздел 1.2), внешний ток  $I_{ext}$  является ключевым управляющим параметром в системе Ходжкина-Хаксли, определяющим динамический режим нейрона. В связи с этим можно предположить, что этот параметр окажется ключевым в динамике и малых ансамблей. Таким образом, в данном разделе представлены результаты серии экспериментов по исследованию влияния внешнего воздействия и силы связи на эффекты синхронизации.

ции двух нейронов Ходжкина-Хаксли. Рассматривается влияние постоянного (раздел 1.4.1) и переменного гармонического (раздел 1.4.2) внешнего тока. Во всех экспериментах, описанных в данном разделе, начальные условия  $x_0$  наряду с остальными предполагаются одинаковыми:  $x_{01} = x_{02} = 10$  мВ. Такой подход позволяет без затруднения выявлять особенности и механизмы влияния именно внешнего тока нейрона на коллективную динамику без необходимости учитывать другие параметры.

### 1.4.1 Влияние постоянного внешнего тока

В серии численных экспериментов для выяснения влияния постоянного внешнего тока на динамику двух связанных нейронов будем варьировать значение тока  $I_{ext_1}$  в диапазоне  $[-15; 15]$  с шагом  $0.5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . При этом проведем две серии численных экспериментов для двух постоянных значений  $I_{ext_2}$ : для  $I_{ext_2} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , при котором нейрон находится в возбудимом режиме, и для  $I_{ext_2} = 12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , при котором нейрон совершает автоколебания. Такой подход позволит выяснить, какое значение в общей динамике ансамбля имеет соотношение режимов двух нейронов.

Результаты двух серий численных экспериментов представлены на двух-параметрических  $(I_{ext_1}, w)$  диаграммах (рис. 1.7). Рисунок 1.7,а показывает плоскость параметров для  $I_{ext_1} \in [-15, 15]$  при  $I_{ext_2} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , тогда как рисунок 1.7,б немного расширяет диапазон  $I_{ext_1}$  до  $[-15; 20]$  и отражает данные для  $I_{ext_2} = 12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Здесь следует отметить несколько примечательных особенностей.

Во-первых, на диаграмме рисунка 1.7,а следует выделить наличие области синхронизации ("клюва") при  $I_{ext_1} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Наличие "клюва" в этом месте связано с тем, что величина внешнего тока второго нейрона постоянна и равна  $I_{ext_2} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , что делает два нейрона полностью синхронными для

всех значений  $w$  в эксперименте. ”Клюв” будет двигаться влево или вправо, если значение  $I_{ext2}$  изменится, как показано на рис. 1.7,б для большего значения  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Таким образом, в эксперименте положение области синхронизации зависит от величины внешнего тока, который получает второй нейрон. Кроме того, стоит в целом отметить существование классического сценария синхронизации автоколебательных систем.

Далее хорошо видны границы режимов, аналогично эксперименту, описанному в разделе 1.3, однако теперь возможны три варианта режимов вместо двух. Линии границ режимов также аппроксимированы с использованием гиперболического закона:  $f(x) = 0.176 - 0.278/(x + 4.472)$  (голубая пунктирная линия на рис. 1.7,а) и  $f(x) = -0.047 - 1.195/x - 13.119$  (черная пунктирная линия на рис. 1.7,а).

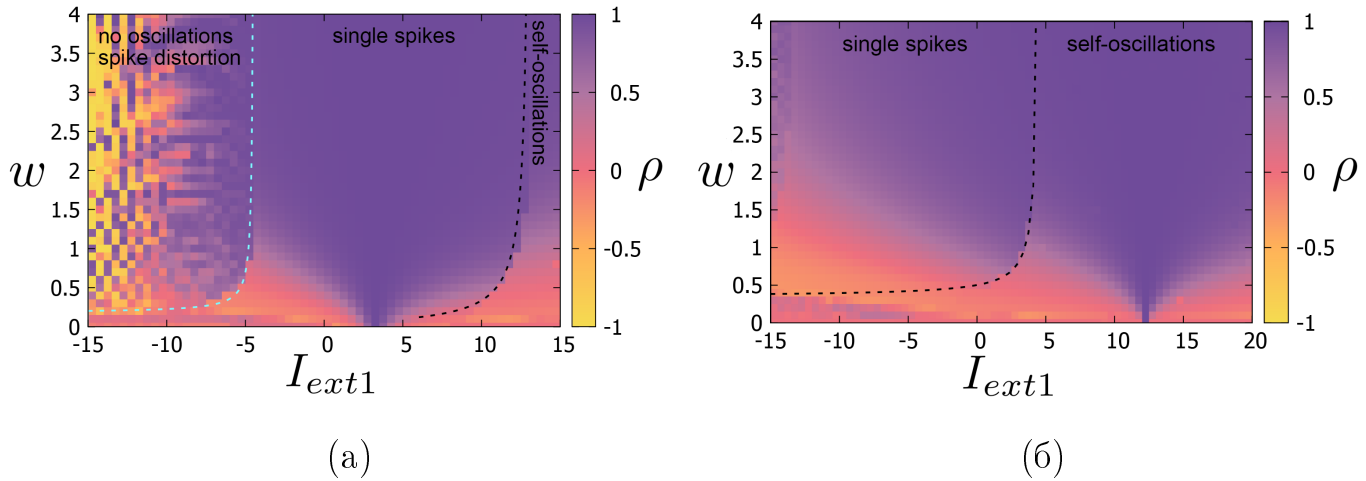


Рисунок 1.7. Диаграмма коэффициента корреляции Пирсона между колебаниями двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли в случае вариации внешнего тока  $I_{ext1}$  и силы связи  $w$  при  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а) и  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б). Черная и голубая пунктирные линии разделяют области режимов. Шаг интегрирования составляет  $0.5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  для внешнего тока  $I_{ext1}$  и  $0.1$  для силы связи  $w$ . Другие параметры:  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

Как видно на рис. 1.7,а, при  $I_{ext_1} < 0\mu\text{A}/\text{cm}^2$  первый нейрон не генерирует колебаний и напряжение остается постоянной величиной, хотя и слабо зависит от  $I_{ext_1}$ . Так, в области слева от голубой пунктирной линии (рис. 1.7,а) оба нейрона не генерируют колебаний, а форма спайка сильно искажена. Визуальные цветовые неоднородности в этой части диаграммы можно объяснить особенностями расчета коэффициента корреляции Пирсона при попытке сравнения двух постоянных величин: периодические колебания и даже полноценные спайки в этой области не наблюдаются, и сигналы обоих нейронов быстро выходят в состояние равновесия на постоянном значении. Однако стоит отметить, что в этой области большинство значений 1 и  $-1$ , что все еще является признаком синхронности.

При  $0 < I_{ext_1} \leq 7\mu\text{A}/\text{cm}^2$  первый нейрон находится в возбудимом режиме. Здесь, в области между черной и голубой пунктирными линиями на рис. 1.7,а преобладает именно этот режим. Режим автоколебаний первого нейрона начинается при  $I_{ext_1} = 8\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , и в области справа от черной пунктирной линии (рис. 1.7,а) нейроны синхронизируются в режиме автоколебаний. Отметим, что в интервале изменения  $I_{ext_1}$  in [8; 12], что отвечает автоколебательному режиму динамики первого нейрона, при увеличении силы связи оба нейрона синхронизируются в возбудимом режиме, который превалирует в данном рассмотренном случае, т.е. когда второй нейрон всегда находится в возбудимом режиме.

При этом в текущем диапазоне параметров на графике рис. 1.7,б отчетливо видны только две области режимов: области возбудимого режима и автоколебаний. Эти две области разделены линией, которую также можно аппроксимировать гиперболическим законом:  $f(x) = 0.347 - 0.709/(x - 4.573)$ . Однако в крайней левой части графика можно увидеть небольшую часть области режима без спайков, и эта область выходит за границы графика. По-видимому, увеличение значения  $I_{ext_2}$  сместило области режимов на плоскости параметров влево в сторону меньших значений  $I_{ext_1}$ . Таким образом, значения  $I_{ext}$ , при ко-

торых два нейрона полностью синхронизируются, могут влиять на положение областей режимов синхронизации на плоскости параметров.

Также построим "срезы" карт коэффициента корреляции в зависимости от величины силы связи между нейронами для нескольких значений тока  $I_{ext_1}$  (рис. 1.8). Из данных зависимостей можно заключить, что скорость стремления значения коэффициента корреляции  $\rho$  к единице растёт с уменьшением разности между токами  $I_{ext_1}$  и  $I_{ext_2}$ , то есть, при приближении к центру "клюва" синхронизации.

Может возникнуть вопрос о форме линий, разделяющих области режимов на картах коэффициента корреляции (рис. 1.7): почему они подчиняются гиперболическому закону, а не линейному, ведь значения  $I_{ext}$ , при которых в

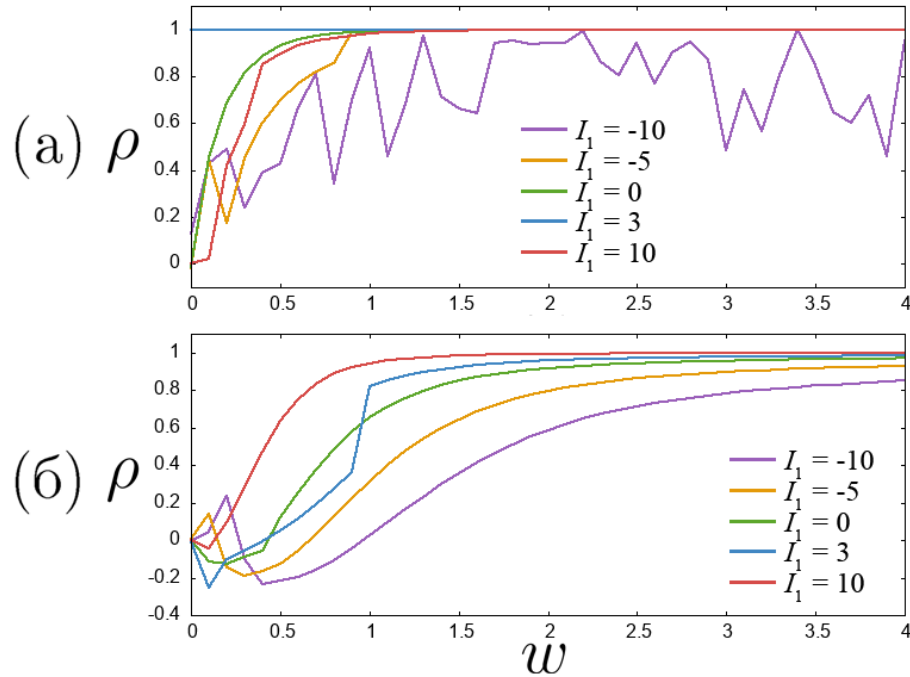


Рисунок 1.8. Зависимости коэффициента корреляции  $\rho$  от силы связи  $w$  для двух значений  $I_{ext_2}$ :  $I_{ext_2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а) и  $I_{ext_2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б). Зависимости

приведены для нескольких значений внешнего тока  $I_{ext_1}$ :  $I_{ext_1} = -10$  (фиолетовый),  $I_{ext_1} = -5$  (оранжевый),  $I_{ext_1} = 0$  (зеленый),  $I_{ext_1} = 3$  (синий),  $I_{ext_1} = 10$  (красный). Другие параметры:  $I_{ext_1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext_2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,

$$n_{01} = n_{02} = 0.1, m_{01} = m_{02} = 0.01, h_{01} = h_{02} = 0.01.$$

системе происходят бифуркации и смена режимов, постоянны? В отдельном нейроне есть два фактора, которые вносят вклад в значение мгновенного мембранного потенциала: полный ионный ток и внешний ток:  $\frac{dx}{dt} = \frac{1}{C_m}(I_{ion} + I_{ext})$ . Однако для связанных нейронов появляется третье слагаемое, отвечающее за связь с другим нейроном:  $\frac{dx_i}{dt} = \frac{1}{C_m}(I_{ion_i} + I_{ext_i}) + \sum w_{ij}(x_j - x_i)$ . Это слагаемое можно рассматривать как вклад в значение внешнего тока  $I_{ext}$ . Этот факт может объяснить, почему бифуркационное значение  $I_{ext}$  должно расти по мере увеличения силы связи.

Некоторые типичные временные ряды и соответствующие проекции фазовых портретов показаны на рис. 1.9 для  $I_{ext_2} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и рис. 1.10 для  $I_{ext_2} = 12\mu\text{A}/\text{cm}^2$  для силы связи  $w = 0.5$ . Они иллюстрируют вышеупомянутое обстоятельство: при  $I_{ext_1} = 9\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (рис. 1.9,б) нейроны синхронизируются в

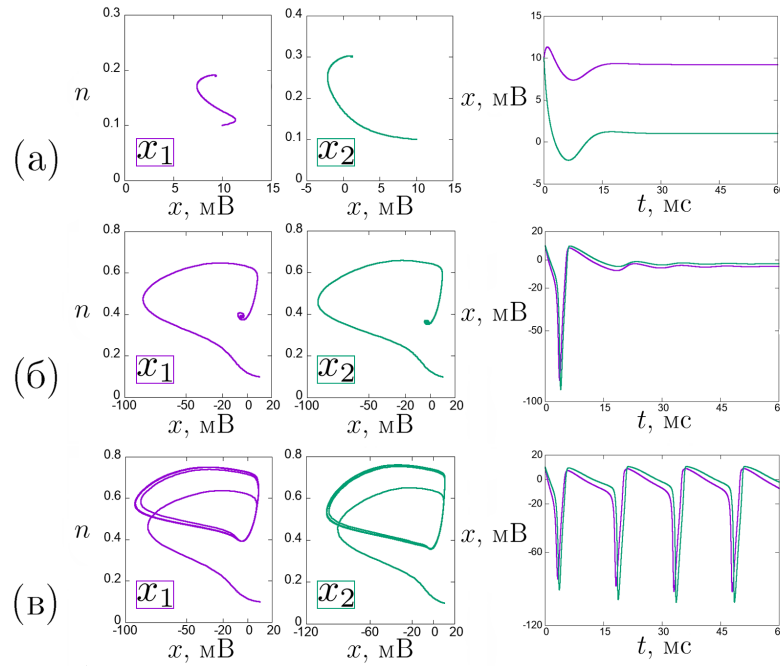


Рисунок 1.9. Примеры динамических режимов системы двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли (проекция фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  и временные реализации  $x(t)$ ) для  $I_{ext_2} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $w = 0.5$  для трех значений внешнего тока:  $I_{ext_1} = -10\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а),  $I_{ext_1} = 9\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б),  $I_{ext_1} = 13\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , (в). Другие параметры:  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,

$$m_{01} = m_{02} = 0.01, h_{01} = h_{02} = 0.01.$$

возбудимом режиме, в то время как одиночный нейрон уже демонстрировал бы автоколебания при данном значении внешнего тока. Для того чтобы нейроны начали автоколебания (рис. 1.9,в) при таком значении силы связи  $w$ , требуется, чтобы  $I_{ext1}$  был больше  $12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Между тем, рис. 1.10 иллюстрирует аналогичный вывод для  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Здесь, при  $I_{ext1} = -10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  оба нейрона демонстрируют одиночные спайки (рис. 1.10,а), однако при заданном значении силы связи  $w = 0.5$  для  $I_{ext1} > 5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  нейроны синхронны в режиме автоколебаний (рис. 1.10,б,в).

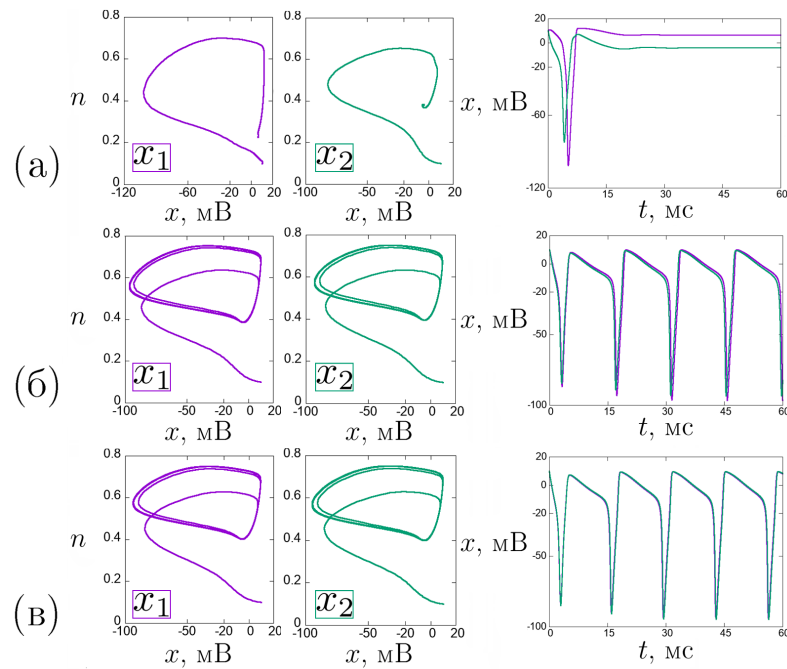


Рисунок 1.10. Примеры динамических режимов системы двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли (проекция фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  и временные реализации  $x(t)$ ) для  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $w = 0.5$  для трех значений внешнего тока:  $I_{ext1} = -10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а),  $I_{ext1} = 9 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б),  $I_{ext1} = 13 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ , (в). Другие параметры:  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

## 1.4.2 Влияние переменного внешнего тока

Данный раздел посвящён исследованию влияния переменного внешнего тока на динамику двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли. В качестве внешнего переменного влияния рассматривается гармонический сигнал постоянной амплитуды и частоты. Выбор именно такого сигнала обусловлен несколькими основными факторами. Во-первых, гармонический сигнал – это самый простой вид сигнала, который рассматривается в классической теории синхронизации, и в литературе имеется множество данных о том, как гармонический сигнал влияет на динамику осцилляторов [91]. Кроме того, многие биологические процессы, которые могут оказывать влияние на динамику нейронов, также имеют гармоническую природу. К таким процессам и явлениям относятся, к примеру, циркадные ритмы [92, 93], клеточный метаболизм [94], движение крови в сосудах [95].

На данном этапе проводится анализ модели, описываемой системой уравнений 1.3. Здесь в первое уравнение вводится дополнительное слагаемое, которое отвечает за периодическую составляющую внешнего воздействия:

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} = & \frac{1}{C_m} (\bar{g}_K n^4 (x_i - x_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (x_i - N_a) + \\ & + \bar{g}_l (x_i - x_l) + (I_{ext_i} + p) + \sum_{j=0, j \neq i}^N w_{ij} (x_j - x_i)). \end{aligned} \quad (1.7)$$

$$\begin{cases} p = a * \sin(2\pi ft), i = 1; \\ p = 0, i = 2. \end{cases} \quad (1.8)$$

Согласно (1.8), периодическая составляющая в виде гармонического сигнала амплитуды  $a$  и линейной частоты  $f$  подаётся только на первый нейрон, в то время как второй нейрон находится только под воздействием постоянного тока  $I_{ext_2}$ . Во всех экспериментах для второго нейрона  $I_{ext_2} = 12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , благодаря чему он находится в режиме автоколебаний в начале каждого экс-

перимента. При этом проведем три серии экспериментов для трёх значений  $I_{ext1}$ :  $I_{ext1} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext1} = 7\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $I_{ext1} = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ . В исследовании для каждого значения силы связи проводится численное интегрирование на временном интервале  $T = 30000$  с шагом 0.01. Периоды установления колебаний учитываются при расчете корреляции между временными рядами. В каждой серии экспериментов будем исследовать динамику двух нейронов при вариации линейной частоты внешнего периодического воздействия  $f$  и силы линейной электрической связи между нейронами  $w$ . На данном этапе амплитуду внешнего периодического воздействия зафиксируем на постоянном значении  $a = 20\mu\text{A}/\text{cm}^2$  как на величине, соотносящейся с максимальным отклонением величины  $x$  от состояния равновесия в периоды релаксации между спайками. Оценка степени синхронизации между нейронами проводится при помощи коэффициента корреляции Пирсона (1.5) сравнением временных рядов  $x_1$  и  $x_2$ .

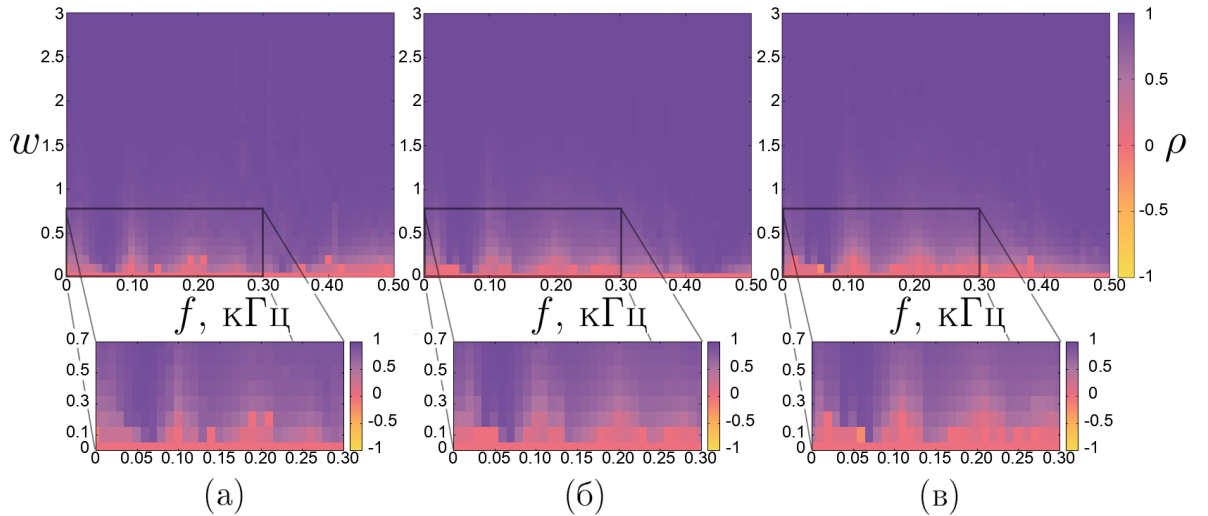


Рисунок 1.11. Карты корреляции коэффициента Пирсона на плоскости  $(f, w)$  двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли с периодическим воздействием и увеличенные фрагменты для трех значений внешнего тока:  $I_{ext1} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а),  $I_{ext1} = 7\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б),  $I_{ext1} = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , (в). Другие параметры:  $I_{ext2} = 12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $a = 20$ ,  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

Как уже упоминалось выше, проведем три серии численных экспериментов для трёх значений внешнего тока  $I_{ext_1}$  на первом нейроне:  $3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $7\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ . В уединенном нейроне Ходжкина-Хаксли внешний ток  $I_{ext_1} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$  переводит нейрон в возбудимый режим,  $I_{ext_1} = 7\mu\text{A}/\text{cm}^2$  является пороговым значением для бифуркации, а при  $I_{ext_1} = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$  нейрон демонстрирует устойчивый автоколебательный режим. Так, серии экспериментов позволят определить, играет ли роль соотношение режимов нейронов в формировании режимов в ансамбле.

На рисунке 1.11 представлены карты корреляции Пирсона для трёх значений  $I_{ext_1}$  для трёх серий численных экспериментов на плоскостях параметров  $(f, w)$ . Легко видеть, что коэффициент корреляции принимает значения, близкие к 1, практически на всей площади рассматриваемой плоскости. Это означает, что нейроны могут легко синхронизироваться для большинства комбинаций параметров на рассматриваемой плоскости. Но наиболее заметным явлением на всех трёх картах являются так называемые "клювы" синхронизации, которые начинаются при наименьшем значении силы связи  $w = 0.1$  и расширяются по мере роста значения силы связи. "Клювы" расположены в определенных местах вдоль горизонтальной оси  $f$ , при этом наиболее выраженные из них находятся на частоте  $f = 0.07$  кГц, что соответствует собственной частоте импульсов нейрона Ходжкина-Хаксли при  $I_{ext} = 12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ . При этом значении частоты нейроны полностью синхронизируются ( $\rho = 1$ ) и мгновенно уже при  $w = 0.1$ . Кроме того, имеются и другие, менее выраженные "клювы" синхронизации на частотах, кратных собственной или близких к ней:  $f = 0.14$  (рис. 1.11),  $f \approx 0.21$  (рис. 1.11),  $f \approx 0.35$  (рис. 1.11,а),  $f = 0.42$  (рис. 1.11,б). Этот эффект более отчетливо виден при  $I_{ext_1} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $I_{ext_1} = 7\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , когда первый нейрон находится в возбудимом режиме (рис. 1.11,а,б). Небольшие отклонения от величин, кратных 0.07 могут быть объяснены наличием связи между нейронами и их взаимным влиянием друг на друга. Тем не менее в целом в серии данных

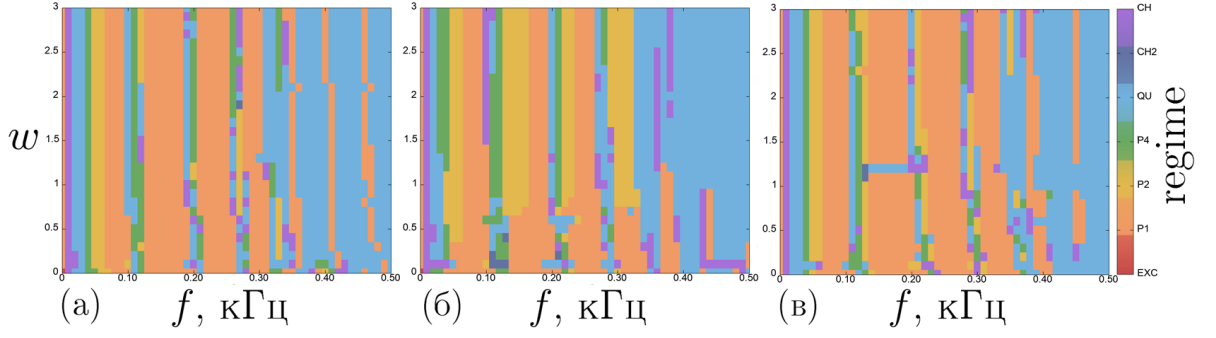


Рисунок 1.12. Карты режимов первого нейрона на плоскости  $(f, w)$  с периодическим воздействием для трех значений внешнего тока:  $I_{ext1} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а),  $I_{ext1} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б),  $I_{ext1} = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ , (в). Другие параметры:  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $a = 20$ ,  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

экспериментов наблюдается классический случай синхронизации под действием внешней периодической силы.

Другим вопросом, заслуживающим пристального внимания, являются режимы, демонстрируемые нейронами на разных этапах экспериментов. Карты режимов первого нейрона для трёх значений  $I_{ext1}$  представлены на рис. 1.12. Здесь режимы обозначены следующим образом: красный — возбудимый режим (EXC), оранжевый — колебания периода 1 (P1), жёлтый — колебания периода 2 (P2), зелёный — колебания периода 4 (P4), голубой — квазипериодический режим (QUA), тёмно-синий — хаос в форме двухленточного хаотического аттрактора (CH2), фиолетовый — развитый хаос (CH). Выводы о режиме, демонстрируемом нейроном, делаются на основе спектров мощности реализаций  $x(t)$  нейрона и проекций фазовых портретов на плоскость переменных  $(x, n)$ .

Как видно из рисунков, нейроны способны демонстрировать различные регулярные и сложные режимы колебаний: периодические, квазипериодические и хаотические. Возбудимый режим присутствует при  $I_{ext1} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $I_{ext1} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и только в первом нейроне, когда нейроны не связаны ( $w = 0$ ) и периодическая сила не приложена ( $f = 0$ ) (рис. 1.12, а, б).

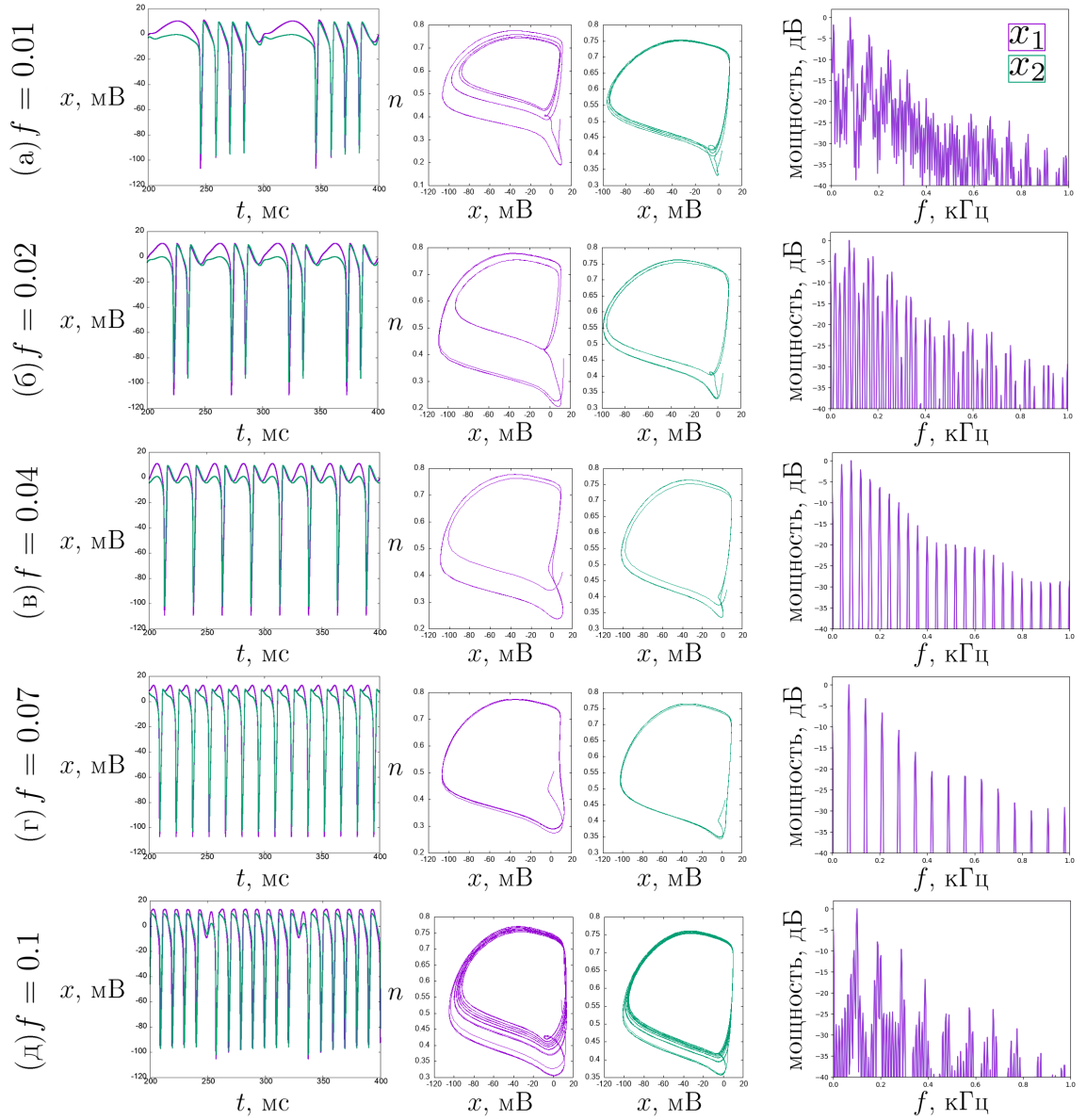


Рисунок 1.13. Эволюция динамических режимов в двух связанных нейронах Ходжкина-Хаксли при  $I_{ext1} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $w = 1.0$  для различных значений частоты периодического воздействия  $f$ . Временные реализации  $x(t)$  (первый столбец) и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  (второй и третий столбцы) двух нейронов и спектры мощности первого нейрона (четвёртый столбец). Данные нейрона  $x_1$  показаны сиреневым цветом, а для  $x_2$  – зеленым. Другие параметры:  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $a = 20$ ,  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

В целом, все карты режимов демонстрируют схожую регулярную структуру: режимы имеют тенденцию чередоваться между колебаниями с периодом 1 и квазипериодическими колебаниями вдоль оси  $f$ , в зависимости, главным образом, от значения линейной частоты периодической силы. При очень малом значении  $f$  ( $f \approx 0.01$ ) во всех трёх случаях возникает хаотический режим (рис. 1.13,а), а с ростом  $f$  колебания становятся более регулярными посредством обратного механизма удвоения периода (рис. 1.13,б,в) и стабилизируются в колебаниях с периодом 1 при  $f = 0.07$  кГц, где при этом происходит полная синхронизация (рис. 1.13,г).

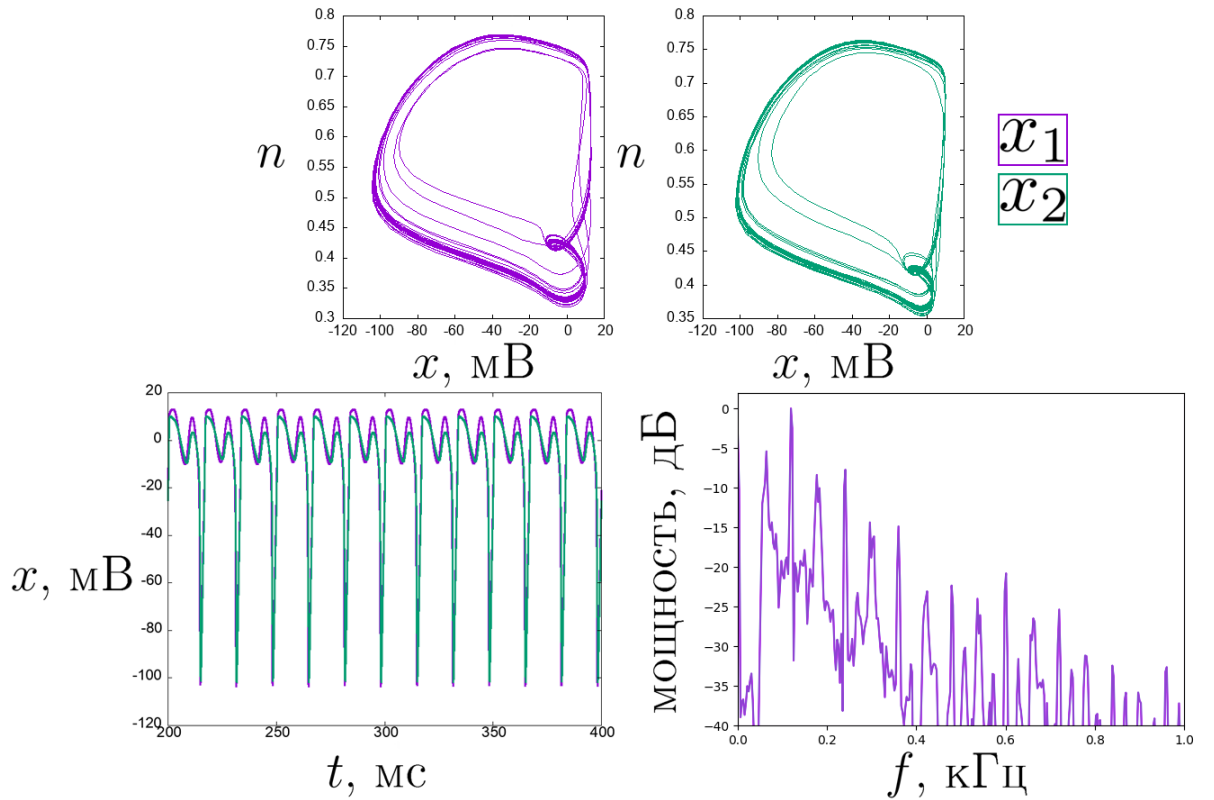


Рисунок 1.14. Пример реализации развивающегося хаотического режима в двух связанных нейронах Ходжкина-Хаксли при периодическом воздействии при  $I_{ext1} = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $w = 1.5$  и  $f = 0.12$ . Временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  двух нейронов и спектр мощности первого нейрона. Данные нейрона  $x_1$  показаны сиреневым цветом, а для  $x_2$  – зеленым. Другие параметры:  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $a = 20$ ,  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

Этот режим длится недолго в терминах значения  $f$ , и далее возникает окно квазипериодических колебаний (рис. 1.13,д). Этот квазипериодический режим напоминает пачки спайков (bursts), но между ними всё же возникают периодические колебания гораздо меньшей амплитуды за счёт внешней периодической силы. Затем колебания снова стабилизируются в колебаниях с периодом 1 около значения  $f = 0.14$ . Этот процесс повторяется до значения  $f \approx 0.32$  при  $I_{ext1} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $f \approx 0.35$  при  $I_{ext1} = 7\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $I_{ext1} = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Ширина области колебаний с периодом 1 уменьшается с ростом частоты  $f$ .

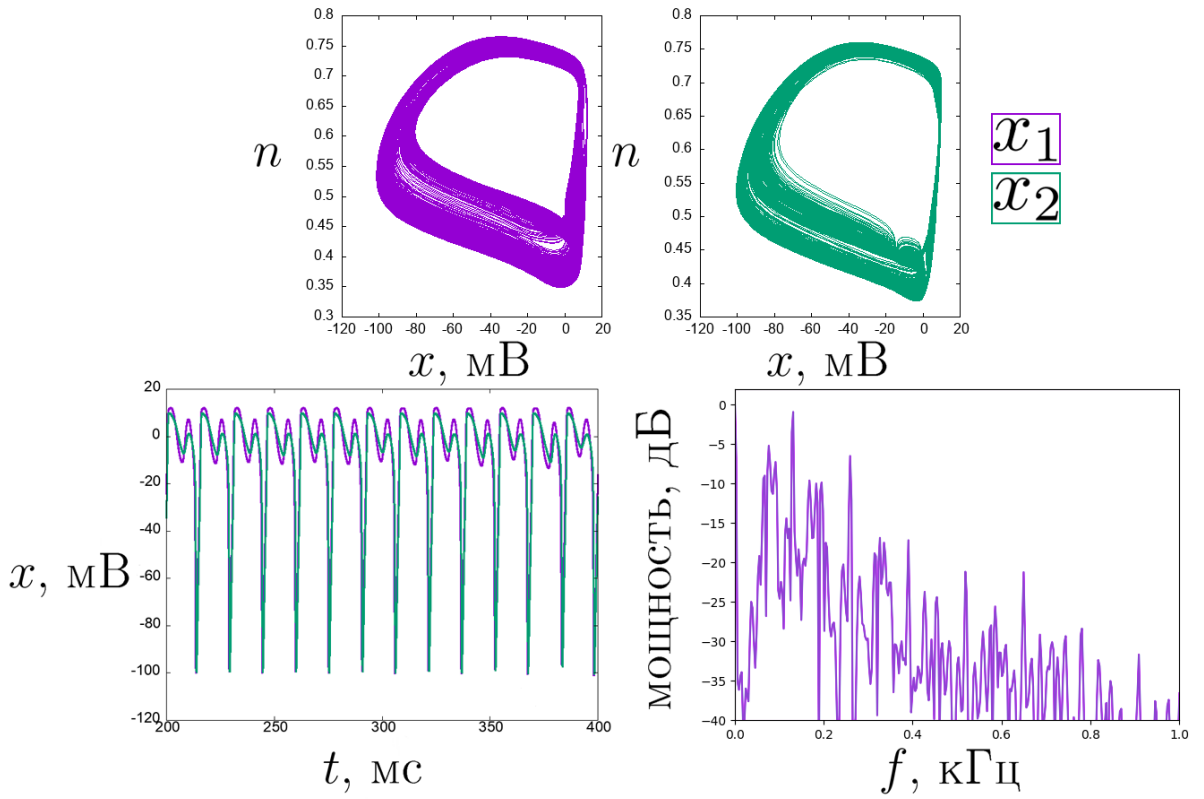


Рисунок 1.15. Пример реализации хаоса в форме двухленточного хаотического аттрактора в двух связанных нейронах Ходжкина-Хаксли при периодическом воздействии при  $I_{ext1} = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $w = 1.1$  и  $f = 0.13$ . Временные реализации

$x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  двух нейронов и спектр мощности первого нейрона. Данные нейрона  $x_1$  показаны сиреневым цветом, а для  $x_2$  – зеленым. Другие параметры:  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $a = 20$ ,  
 $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

При более высоких значениях  $f > 0.35$  возникает в основном квазипериодический режим с короткими окнами либо хаотических (рис. 1.12,б), либо колебаний с периодом 1 (рис. 1.12,а,в). В этой области окна с периодом 1 достаточно регулярны, встречаются один раз в 0.07 кГц и почти полностью зависят от значения  $f$ . Однако на рис. 1.12,а одно из окон периода 1 смещается от больших значений  $f$  к меньшим по мере увеличения силы связи  $w$ , а затем стабилизируется на значении  $f = 0,46$ . Сила связи  $w$  и режим возбуждения первого нейрона должны оказывать влияние на это явление, поскольку оно не наблюдается при рассматриваемых больших значениях  $I_{ext_1}$  (рис. 1.12,б,в). Хаотический режим в этой области возникает время от времени и в основном при  $I_{ext_1} = 7\mu\text{A}/\text{cm}^2$ , когда первый нейрон находится в пороговом состоянии для бифуркации Андронова-Хопфа (рис. 1.12,б).

Хаотический режим также может возникать произвольно в областях квазипериодических колебаний при меньших значениях  $f$  (1.14). Хаос в форме двухленточного хаотического аттрактора является ещё более редким режимом, однако и он может присутствовать и в областях между режимами регулярных колебаний (рис. 1.15).

Сила связи  $w$ , по-видимому, играет незначительную роль в формировании режима в нейронах. На рисунке 1.12 видно, что при меньших значениях силы связи  $w < 0.5$  возникают более сложные режимы, например, хаос в фоб. При больших значениях  $w$  ( $w > 2.5$ ) хаотические режимы могут произвольно возникать в областях квазипериодических колебаний (рис. 1.12,а), но, по-видимому, больше никаких явлений, закономерно вызванных силой связи, не наблюдается.

Также можно заметить корреляцию между положением "клювов" синхронизации (рис. 1.11) и областями режимов (рис. 1.12). Регулярные колебания (в основном колебания с периодом 1) имеют тенденцию располагаться в серединах "клювов" синхронизации, в то время как сложные режимы возникают на их периферии. Таким образом, нейроны, синхронизируются быстрее в терминах значений управляющих параметров в регулярных режимах, таких как колебания

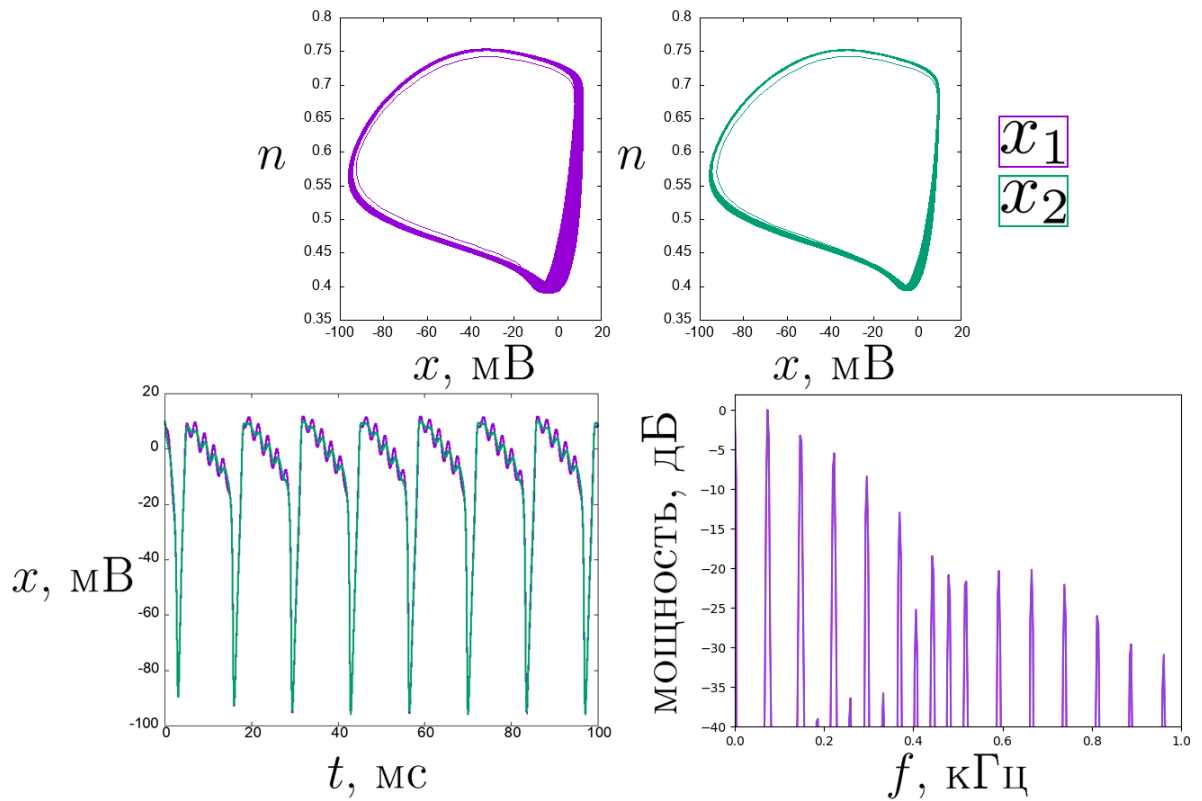


Рисунок 1.16. Пример реализации квазипериодических колебаний в двух связанных нейронах Ходжкина-Хаксли при периодическом воздействии при  $I_{ext1} = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $w = 2.0$  и  $f = 0.48$ . Временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  двух нейронов и спектр мощности первого нейрона. Данные нейрона  $x_1$  показаны сиреневым цветом, а для  $x_2$  – зеленым. Другие параметры:  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $a = 20$ ,  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

с периодом 1 и периодом 2, при меньших значениях частоты внешнего сигнала  $f \leq 0.32$ , но при больших значениях частоты нейроны синхронизируются в квазипериодическом режиме. Это может быть связано с тем, что при больших частотах внешнего сигнала рассматриваемой амплитуды внешний сигнал не оказывает достаточного влияния на сами режимы, и нейроны синхронизируются в устойчивом автоколебательном режиме с дополнительной синусоидой малой амплитуды. Поэтому в спектрах мощности могут быть видны как собственные частоты осциллятора, так и частоты синусоиды (рис. 1.16).

Отдельное внимание уделим влиянию, которое оказывает амплитуда внешнего периодического воздействия на динамику системы. Для этого в рассматриваемой системе выберем постоянное значение силы связи между нейронами  $w = 1.0$  как некоторое среднее, при котором наблюдаются эффекты взаимодействия между нейронами, но которое недостаточно сильно, чтобы искажать сигналы и подавить индивидуальную динамику. Зафиксируем это значение силы связи, поскольку ранее было показано, что динамические режимы в нейронах при внешнем воздействии мало зависят от силы связи (рис. 1.12), и проведём серию численных экспериментов для нескольких значений амплитуды  $a$ , изменяя при этом частоту внешнего периодического воздействия  $f$  в том же диапазоне  $[0; 0.5]$  кГц. Рассмотренные значения амплитуды  $a$  представляют следующий набор: 1, 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Малые величины

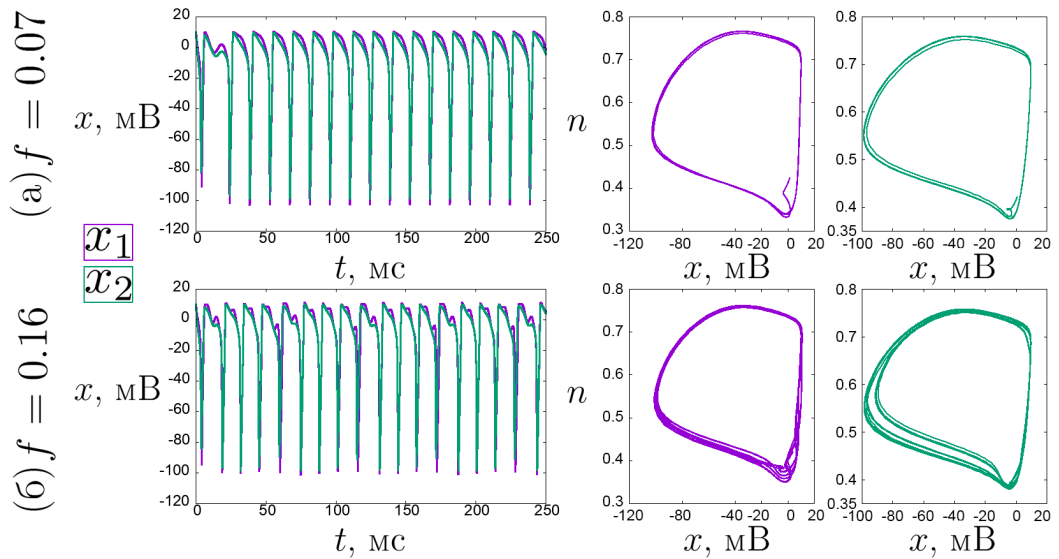


Рисунок 1.17. Пример реализации периодических колебаний в двух связанных

нейронах Ходжкина-Хаксли при периодическом воздействии с амплитудой

$a = 7\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и частотой  $f = 0.07$  (а) и  $f = 0.16$  (б) кГц. Временные

реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  двух

нейронов. Данные нейрона  $x_1$  показаны сиреневым цветом, а для  $x_2$  –

зеленым. Другие параметры:  $w = 1.0$ ,  $I_{ext1} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,

$a = 20$ ,  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

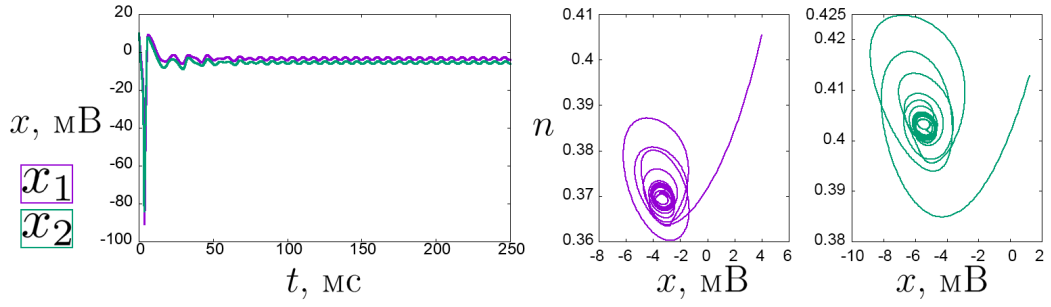


Рисунок 1.18. Пример реализации колебаний в двух связанных нейронах Ходжкина-Хаксли при периодическом воздействии с амплитудой  $a = 1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и частотой  $f = 0.14$  кГц. Временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  двух нейронов. Данные нейрона  $x_1$  показаны сиреневым цветом, а для  $x_2$  – зеленым. Другие параметры:  $w = 1.0$ ,  $I_{ext1} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $a = 20$ ,  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

от 1 до 10 выбраны для того, чтобы проследить влияние сигналов малой амплитуды, а верхняя граница 50 выбрана как удвоенная величина рассмотренной ранее амплитуды. Будем проводить численное интегрирование на промежутке времени  $T = 30000$  с шагом 0.01, начальные условия по-прежнему будут зафиксированы постоянными:  $x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ . Постоянные составляющие внешнего тока тоже зафиксируем постоянными:  $I_{ext1} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Такие условия численного эксперимента позволят рассмотреть только влияние характеристик внешнего периодического воздействия и не учитывать параметры самой системы связанных нейронов.

Результаты серии численных экспериментов показали, что изменение амплитуды внешнего гармонического воздействия не оказывает принципиального влияния на динамику системы и на рождение режимов особой сложности. Как было показано ранее, внешний периодический сигнал зачастую приводит к установлению колебаний периода 1 на частоте 0.07 кГц, равной частоте возникновения спайков, и кратных ей гармониках, а вокруг этих частот могут

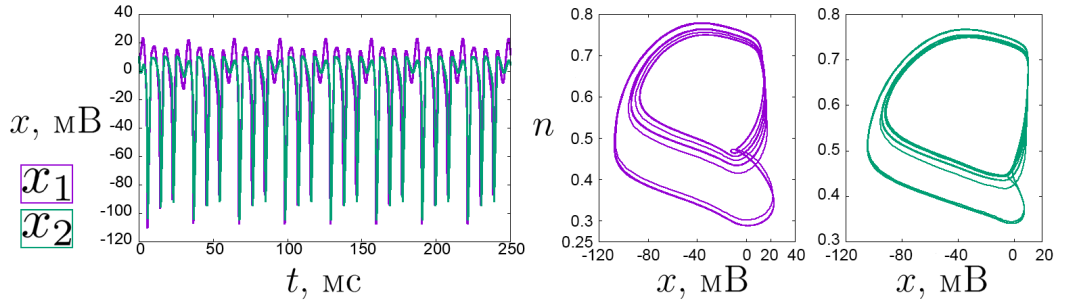


Рисунок 1.19. Пример реализации квазипериодических колебаний в двух связанных нейронах Ходжкина-Хаксли при периодическом воздействии с амплитудой  $a = 40 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и частотой  $f = 0.13$  кГц. Временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  двух нейронов.

Данные нейрона  $x_1$  показаны сиреневым цветом, а для  $x_2$  – зеленым. Другие

параметры:  $w = 1.0$ ,  $I_{ext1} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $a = 20$ ,

$x_{01} = x_{02} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = 0.01$ .

рождаться квазигармонические и эпизодически хаотические колебания. Данные закономерности сохраняются и с изменением амплитуды гармонического сигнала (рис. 1.17). Кроме того, важно отметить, что при малой амплитуде внешнего сигнала ( $a < 5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) хотя бы один из нейронов способен сохранять возбудимый режим, однако постоянное периодическое воздействие малой амплитуды отражается на форме сигнала (рис. 1.18). В свою очередь, гармонический сигнал большой амплитуды ( $a > 30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) способен в значительной степени исказить форму сигналов, сглаживая спайки, но при этом способствуя рождению квазигармонического режима колебаний (рис. 1.19).

## 1.5 Выводы по первой главе

В первой главе диссертационной работы изучалось влияние индивидуальных параметров системы, таких как начальные условия и внешний ток, и силы связи на динамику и эффекты синхронизации в двух связанных нейронах

Ходжкина-Хаксли. На основании проведенных исследований можно сформулировать следующие основные выводы:

1. В серии экспериментов, исследующих влияние начальных условий на динамику двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, было показано, что нейроны могут синхронизироваться в одном из двух режимов – возбудимом и автоколебательном – в зависимости от комбинации начального значения  $x$  и силы связи. Так, при меньших значениях начального напряжения  $x_0$  и более сильной связи нейроны синхронны в возбудимом режиме, но при больших значениях  $x_0$  и более слабой связи автоколебания подавляют возбудимый режим. Таким образом, в системе наблюдается бистабильность.
2. В части исследования, изучающей влияние постоянного внешнего тока одного из нейронов  $I_{ext_1}$  на поведение двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, был обнаружен похожий эффект, но здесь оказались возможны три режима: автоколебания, возбудимый режим и отсутствие колебаний. Отмечено, что связь влияет на момент (в терминах величин параметров системы), когда происходит бифуркация Андронова-Хопфа и в системе двух связанных нейронов возникают автоколебания. Другими словами, управлять режимом нейрона в паре можно не только величиной внешнего тока, но и силой связи.
3. По результатам численных экспериментов было установлено, что нейроны Ходжкина-Хаксли могут полностью синхронизоваться не только в режиме автоколебаний, но и в возбудимом режиме.
4. В части исследования, изучающей влияние переменного внешнего воздействия на динамику двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, было показано, что наличие внешнего периодического воздействия в системе двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли может индуцировать возникновение более сложных динамических режимов, таких как квазипериодические

и хаотические колебания. Было отмечено, что установившийся в системе режим во многом определяется частотой внешнего периодического сигнала. Так, при частоте внешнего воздействия, равной или кратной частоте возникновения спайков, в системе возникают регулярные колебательные режимы периода 1 или 2, а даже при небольшой расстройке по частоте возникают сложные динамические режимы. Таким образом, в системе реализуются классические сценарии синхронизации.

# Глава 2. Роль топологии и силы связи в динамике малых ансамблей нейронов Ходжкина-Хаксли

## 2.1 Введение

Следующей задачей исследования становится изучение динамики ансамблей с большим количеством нейронов. Как было показано ранее, в ансамбле двух связанных нейронов не могут самостоятельно реализовываться сложные динамические режимы, такие как квазипериодический и хаотический, для этого паре нейронов необходимо внешнее воздействие. Однако возникает вопрос, какого количества нейронов в ансамбле достаточно для формирования таких сложных режимов. Топология ансамбля также является важнейшим аспектом наряду с управляющим параметром нейронов постоянным внешним током.

Таким образом, во второй главе диссертационной работы приводятся результаты численного исследования роли силы связи и постоянного внешнего тока как управляющего параметра в формировании сложных структур в малых ансамблях нейронов Ходжкина-Хаксли, а также влияние этих факторов на условия синхронизации нейронов в таких ансамблях.

В данной главе исследуется модель, подробно описанная в предыдущей главе 1.3. Размер ансамблей определяется размером матрицы (1.4), и в разделе 2.2 рассматриваются ансамбли из трёх связанных нейронов ( $N = 3, (1.3)$ ), а раздел 2.3 посвящён исследованию динамики ансамбля семи нейронов Ходжкина-Хаксли ( $N = 7, (1.3)$ ).

Часть результатов исследований, изложенных во второй главе, опубликована в работе [96].

## 2.2 Влияние топологии и силы связи на возникновение сложных структур в ансамбле трёх нейронов Ходжкина-Хаксли

В данном разделе рассматривается динамика ансамбля трёх связанных нейронов Ходжкина Хаксли. Был проведён анализ поведения ансамблей двух топологий связи, схематично изображённых на рисунке 2.1. Отметим, что большая часть параметров ансамблей фиксируется с постоянными значениями, поскольку данный подход предоставляет возможность делать выводы о влиянии конкретных параметров на динамику сети.

Топология А (рис. 2.1) представляет собой кольцо, в котором нейроны связаны однонаправленно. Так, матрица связи  $W$  имеет вид, представленный в выражении (2.2). В целях ясности сила связи между всеми нейронами принимается одинаковой:  $w_{21} = w_{32} = w_{13} = w$ . При этом первый нейрон всегда находится в режиме автоколебаний ( $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ), второй находится в

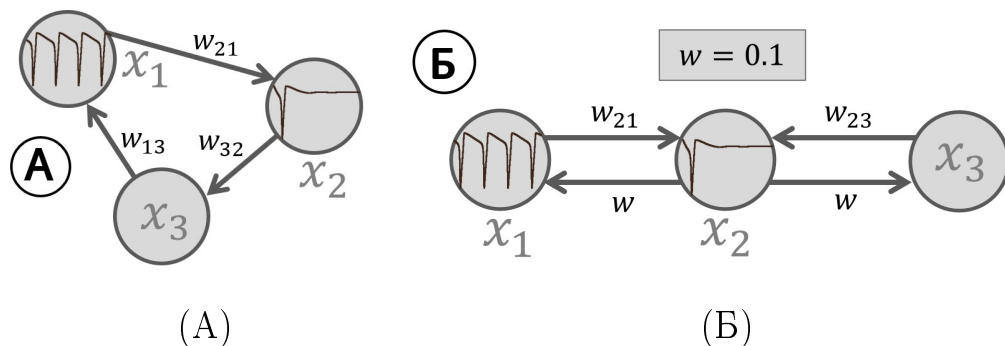


Рисунок 2.1. Схемы двух рассматриваемых ансамблей трёх связанных нейронов Ходжкина-Хаксли.

возбудимом режиме ( $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ), а постоянный внешний ток на третьем нейроне  $I_{ext3}$  меняется в серии экспериментов.

Топология В в свою очередь имеет вид цепочки трёх нейронов, связанных двунаправленно (рис. 2.1), матрица связи показана в выражении (2.2). В данном случае величина силы связи, действующей от центрального нейрона к крайним, принимается постоянной –  $w_{12} = w_{32} = w = 0.1$ , и нарочно слабой, чтобы влияние связей  $w_{21}$  и  $w_{23}$  было легче пронаблюдать. При этом аналогичным образом первый нейрон всегда находится в режиме автоколебаний ( $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ), второй находится в возбудимом режиме ( $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ), а постоянный внешний ток на третьем нейроне  $I_{ext3}$  меняется в серии экспериментов.

$$W = \begin{pmatrix} 0 & 0 & w_{13} \\ w_{21} & 0 & 0 \\ 0 & w_{32} & 0 \end{pmatrix} \quad (2.1) \quad W = \begin{pmatrix} 0 & w_{12} & 0 \\ w_{21} & 0 & w_{23} \\ 0 & w_{32} & 0 \end{pmatrix} \quad (2.2)$$

(А)
(Б)

Численное интегрирование проводилось при помощи метода Рунге-Кутты 4-го порядка на времени  $T = 40000$  с шагом 0.01. Начальные условия во всех экспериментах были приняты одинаковыми, так как целью экспериментов было отследить влияние именно параметров систем, а не её начальных условий:  $x_{01} = x_{02} = x_{03} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = n_{03} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = m_{03} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = h_{03} = 0.01$ . Анализ динамики нейронов проводился при помощи оценки проекций фазовых портретов и спектров мощности сигналов, а степень корреляции между нейронами оценивалась при помощи коэффициента корреляции Пирсона (1.5) попарно.

## 2.2.1 Динамика кольца трёх нейронов Ходжкина-Хаксли

Данный раздел посвящён анализу динамики кольца трёх однонаправленно связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, схема которого приведена на рис. 2.1,а; соответствующая матрица связи определяется выражением (2.2).

На рисунке 2.2 приведены карты коэффициента корреляции Пирсона для каждой из трёх пар нейронов кольца. Как и в случае двух связанных нейронов (гл. 1.4), на всех трёх картах можно видеть чёткие границы режимов, которые по аналогии подчиняются гиперболическому закону. Слева от этих границ, в области меньших значений силы тока на третьем нейроне  $I_{ext3}$  и больших значений силы связи  $w$  преобладает возбудимый режим, и синхронизируются нейроны именно в нём. Тем временем, справа от границы, в области больших значений силы тока  $I_{ext3}$  нейроны синхронизируются в режиме автоколебаний.

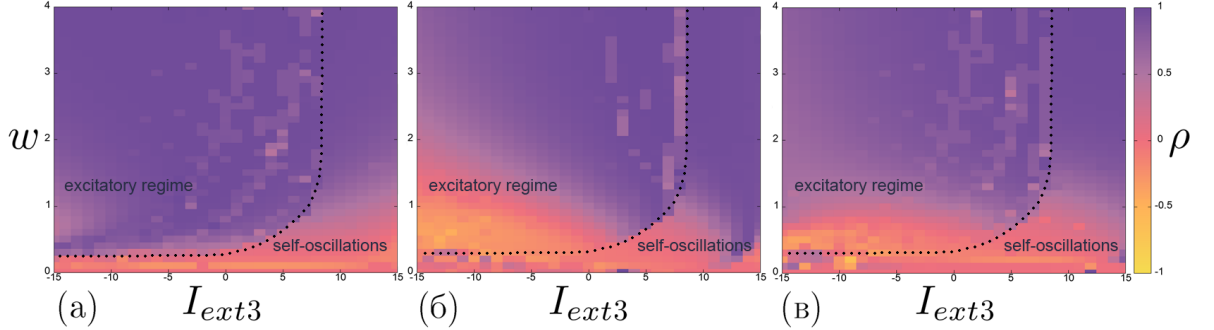


Рисунок 2.2. Карты коэффициента корреляции Пирсона между нейронами  $x_1$  и  $x_2$  (а), нейронами  $x_2$  и  $x_3$  (б), и нейронами  $x_1$  и  $x_3$  (в) в кольце трёх связанных моделей нейронов Ходжкина-Хаксли при вариации силы связи  $w$  и тока третьего нейрона  $I_{ext3}$ . Чёрные пунктирные линии показывают границы областей режимов. Другие параметры и начальные условия:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $x_{01} = x_{02} = x_{03} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = n_{03} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = m_{03} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = h_{03} = 0.01$ .

С учётом данных, полученных для двух связанных нейронов в разделе 1.4, можно утверждать, что в данной серии экспериментов имеет место аналогичное явление сдвига бифуркационных значений постоянных внешних токов  $I_{ext}$  под влиянием значения сил связи  $w$ .

На картах корреляции (рис. 2.2) в областях возбуждимого режима рядом с границей, где нейроны в целом хорошо синхронизированы друг с другом ( $\rho \approx 1$ ) также можно заметить области с более низким значением корреляции, расположенные параллельно границе раздела областей режимов. Наличие таких областей, особенно тех, которые расположены вплотную к границе разде-

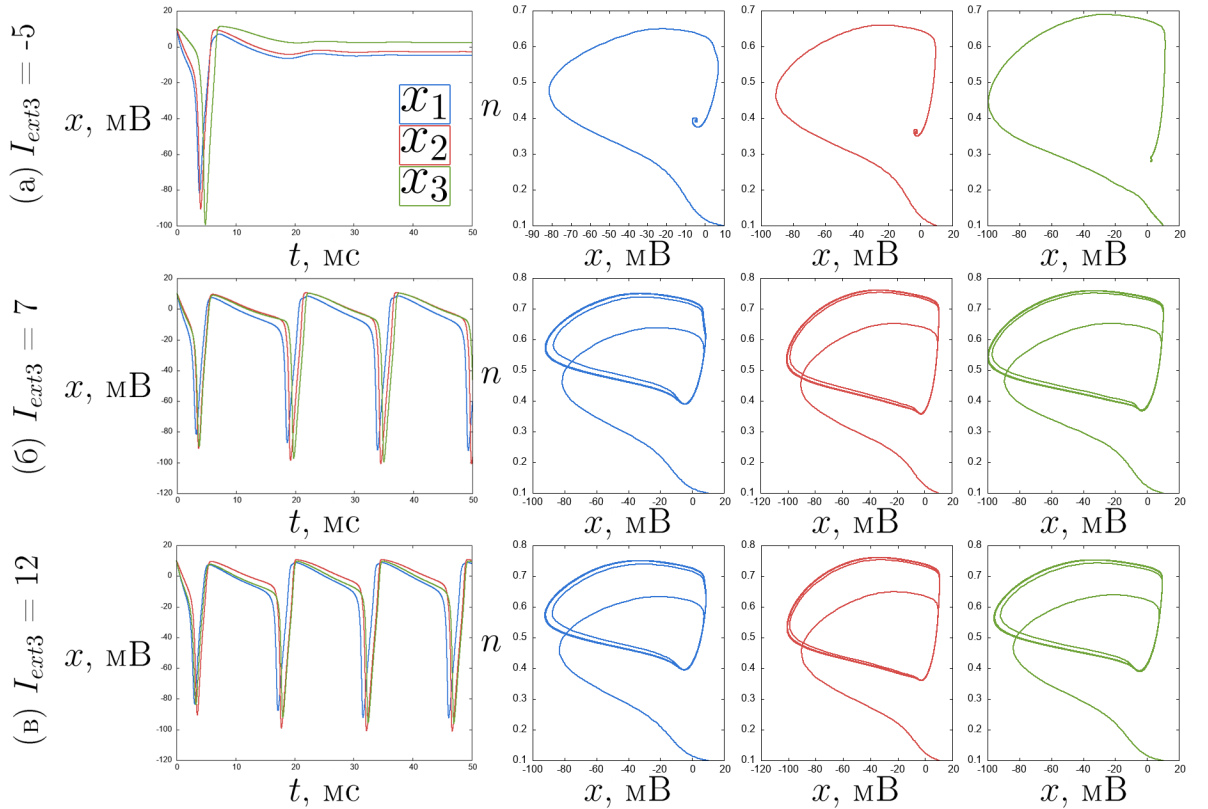


Рисунок 2.3. Примеры динамических режимов в кольце трёх связанных нейронов Ходжкина-Хаксли при значении силы связи  $w = 0.5$  для трёх значений тока:  $I_{ext3} = -5$  (а),  $I_{ext3} = 7$  (б),  $I_{ext3} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (в). Другие параметры и начальные условия:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $x_{01} = x_{02} = x_{03} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = n_{03} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = m_{03} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = h_{03} = 0.01$ .

ла областей режимов (рис. 2.2,б), можно объяснить неустойчивостью режимов вблизи бифуркационных значений параметра  $I_{ext3}$ . Поскольку нейроны связаны друг с другом, этот режим транслируется с одного нейрона на другой, и эти области становятся более выраженными с ростом силы связи  $w$ . Заметим, что данное явление не происходило в случае двух связанных нейронов. В связи с этим можно предположить, что оно начинает возникать по мере усложнения системы с ростом количества параметров, которые влияют на возникновение бифуркации.

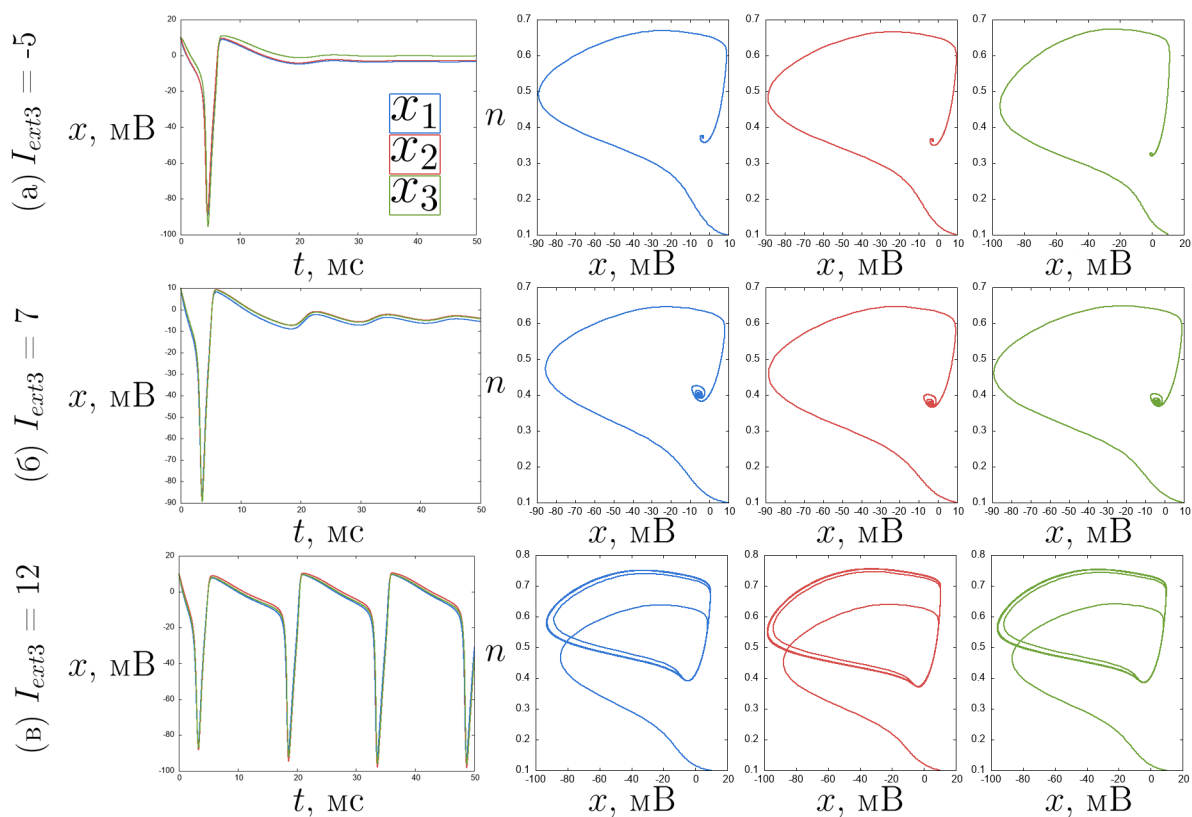


Рисунок 2.4. Примеры динамических режимов в кольце трёх связанных нейронов Ходжкина-Хаксли при значении силы связи  $w = 2.0$  для трёх значений тока:  $I_{ext3} = -5$  (а),  $I_{ext3} = 7$  (б),  $I_{ext3} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (в). Другие параметры и начальные условия:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $x_{01} = x_{02} = x_{03} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = n_{03} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = m_{03} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = h_{03} = 0.01$ .

Некоторые характерные временные реализации напряжения  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскости  $(x, n)$  показаны на рисунках 2.3 и 2.4. Из рисунков видны реализации возбуждимого и автоколебательного режимов, а также можно видеть пример, как сила связи влияет на режим при переходе через границу режимов: при значении тока  $I_{ext3} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и силы связи  $w = 0.5$  нейроны синхронизируются в режиме автоколебаний (рис.2.3,а), но с ростом значения силы связи, например, до  $w = 2.0$  при переходе через границу режимов нейроны демонстрируют возбуждимый режим (рис. 2.4,а).

## 2.2.2 Динамика цепочки трёх нейронов Ходжкина-Хаксли

В данном разделе рассматриваются результаты анализа динамики цепочки трёх однонаправленно связанных нейронов Ходжкина-Хаксли. Схема такой топологии связи изображена на рис. 2.1,б, а соответствующая матрица связи задается выражением (2.2).

На рисунке 2.5 показаны карты коэффициента корреляции Пирсона для каждой из трёх пар нейронов в цепочке, а на рисунках 2.6-2.8 приведены характерные временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$ . В данной серии экспериментов видно качественное отличие карт корреляции от карт в предыдущих рассмотренных случаях пары связанных нейронов и кольца с однонаправленной связью.

Сразу отметим, что на картах имеются области, где коэффициент корреляции  $\rho$  принимает отрицательные значения, хотя и стремится к единице по модулю (рис. 2.5,а,б). Отрицательные значения коэффициента корреляции Пирсона являются по определению индикатором противофазных колебаний. В связи с этим можно предположить, что наличие на картах областей с отрицательными значениями коэффициента корреляции обусловлено задержкой, возникающей в нейронах (рис. 2.6).

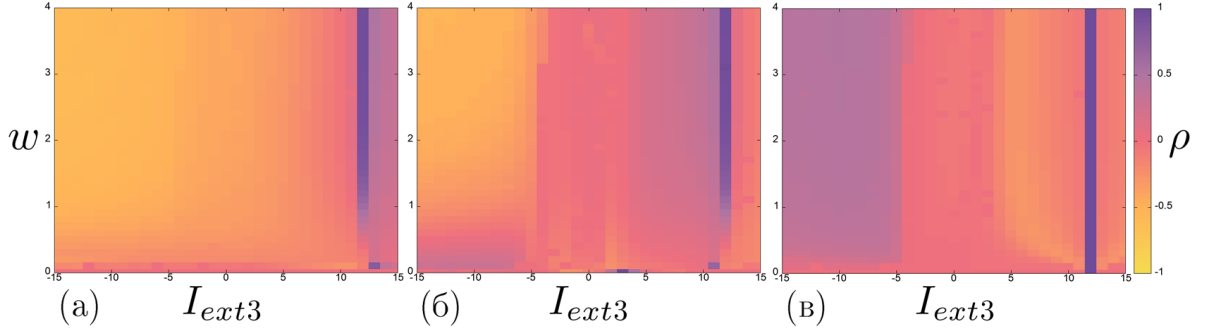


Рисунок 2.5. Карты коэффициента корреляции Пирсона между нейронами  $x_1$  и  $x_2$  (а), нейронами  $x_2$  и  $x_3$  (б), и нейронами  $x_1$  и  $x_3$  (в) в цепочке трёх связанных моделей нейронов Ходжкина-Хаксли при вариации силы связи  $w$  и тока третьего нейрона  $I_{ext3}$ . Другие параметры и начальные условия:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $x_{01} = x_{02} = x_{03} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = n_{03} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = m_{03} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = h_{03} = 0.01$ .

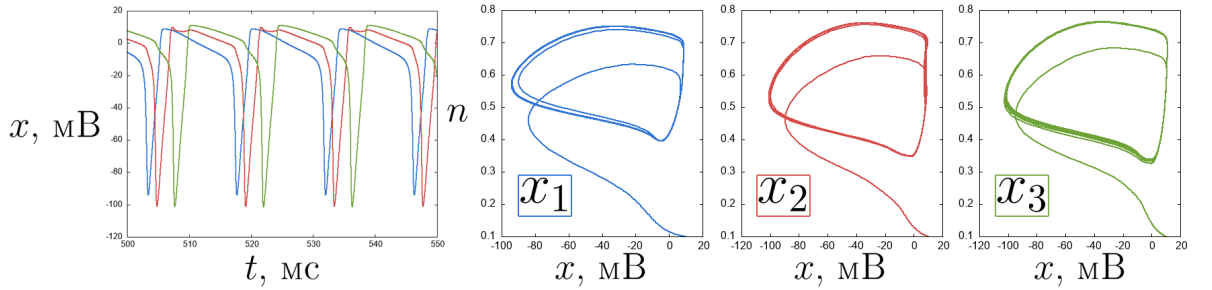


Рисунок 2.6. Пример возникновения задержки в цепочке нейронов при  $w = 0.2$  и  $I_{ext3} = 1.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ; временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$ . Другие параметры и начальные условия:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $x_{01} = x_{02} = x_{03} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = n_{03} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = m_{03} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = h_{03} = 0.01$ .

Также на каждой из карт рисунка 2.5 заметна вертикальная область полной положительной корреляции ( $\rho = 1$ ) для  $I_{ext3} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ , в которой нейроны полностью синхронны. Наличие этой области именно при значении  $I_{ext3} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  обусловлено тем, что первый нейрон получает внешний ток именно такой величины:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ , и возникающие в нём автоколебания по-

давляют возбудимый режим второго нейрона ( $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ). Отметим, что подавление возбудимого режима происходит плавно в терминах величины силы связи  $w$ , как это происходило в вышеописанных сериях численных экспериментов для двух связанных нейронов и для кольца однонаправленно связанных нейронов (разделы 1.4, 1.3, 2.2.1): в отсутствие связи, а также при малых значениях силы связи  $w \ll 1$  коэффициент корреляции близок к нулю и нейроны не синхронны. Далее с ростом значения силы связи коэффициент корреляции начинает расти и при  $w \approx 1.5$  становится равным единице (рис. 2.5,а,б). На карте корреляции нейронов  $x_1$  и  $x_3$  (рис. 2.5,в) коэффициент  $\rho = 1$  для всех значений силы связи в рассматриваемом диапазоне при  $I_{ext3} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ , поскольку в этом случае эти два нейрона находятся в идентичном режиме на протяжении всего эксперимента.

Кроме того, на картах рисунка 2.5 не наблюдается границы режимов колебаний, и, как показано на некоторых характерных примерах (рис. 2.7,2.8), нейроны склонны демонстрировать автоколебания разной степени сложности на всей рассмотренной плоскости параметров. Примеры автоколебательных режимов приведены на рисунке 2.7, и в системе можно наблюдать как классические спайки, которые могут синхронизироваться с высокой точностью ( $\rho = 1$ ) (рис.2.7,б), так и колебания, по форме напоминающие спайки, но имеющие гораздо меньшую амплитуду до 5 мВ (рис. 2.7,б). Также в системе могут реализовываться квазипериодические режимы колебаний разной степени сложности (рис. 2.8).

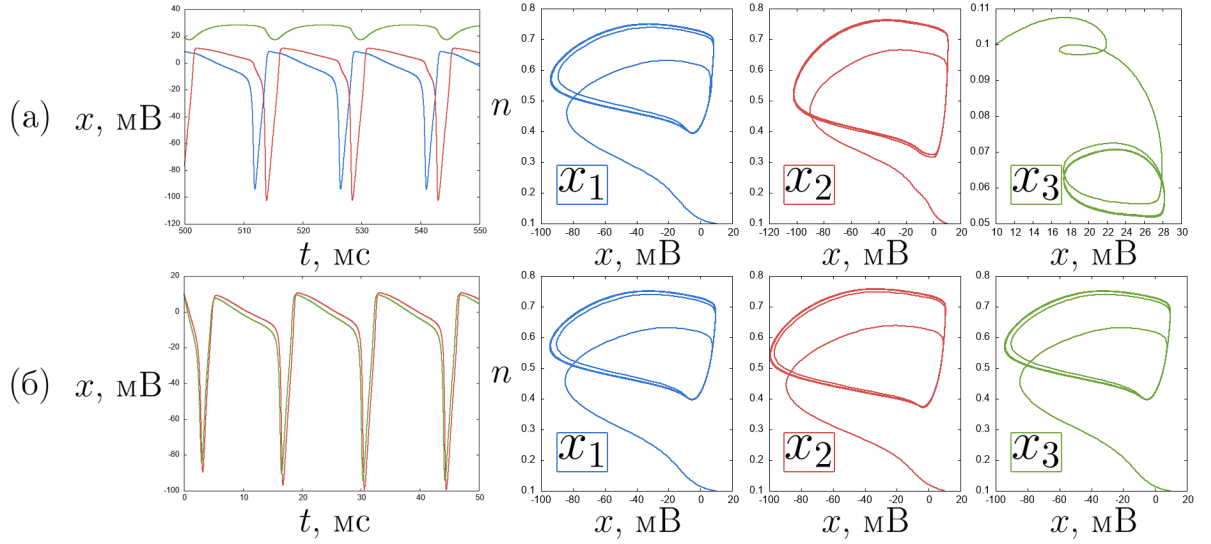


Рисунок 2.7. Примеры автоколебательных режимов в цепочке нейронов при  $w = 0.2$ ,  $I_{ext3} = -14.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а) и  $w = 0.7$ ,  $I_{ext3} = 12.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б); временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$ . Другие параметры и начальные условия:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $x_{01} = x_{02} = x_{03} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = n_{03} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = m_{03} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = h_{03} = 0.01$ .

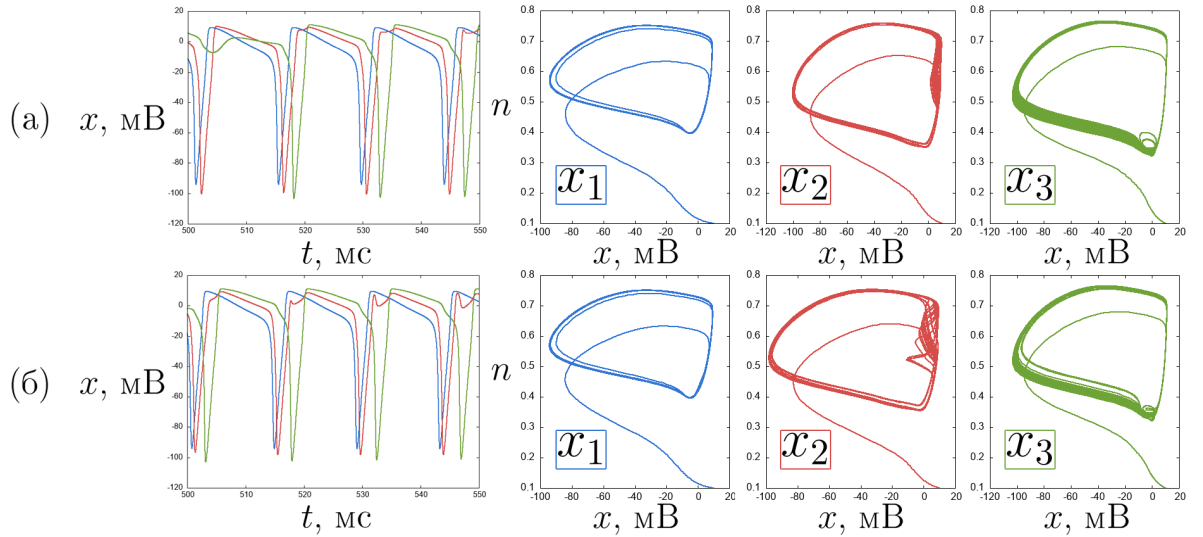


Рисунок 2.8. Примеры квазипериодических режимов в цепочке нейронов при  $w = 0.4$ ,  $I_{ext3} = 1.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а) и  $w = 0.9$ ,  $I_{ext3} = 1.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б); временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$ . Другие параметры и начальные условия:  $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $x_{01} = x_{02} = x_{03} = 10$ ,  $n_{01} = n_{02} = n_{03} = 0.1$ ,  $m_{01} = m_{02} = m_{03} = 0.01$ ,  $h_{01} = h_{02} = h_{03} = 0.01$ .

## 2.3 Условия возникновения сложных структур в малом ансамбле семи нейронов Ходжкина-Хаксли

Данный раздел посвящен анализу поведения малого ансамбля нейронов Ходжкина-Хаксли, схема которого показана на рис. 2.9.

Данный ансамбль представляет собой две цепочки из трёх связанных нейронов, соединённых однонаправленно через нейрон-хаб  $x_{hub}$ . Внутри цепочек нейроны связаны двунаправленно, при этом во всех численных экспериментах остаются фиксированными значения связи между ними. В первой цепочке крайние нейроны воздействуют на центральный намеренно слабо ( $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ), а в обратном направлении сила связи установлена намеренно большой –  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ . Во второй цепочке имеется схожий баланс силы связи, однако здесь центральный нейрон действует на крайние с меньшей силой связи:  $w_{54} = w_{56} = 0.1$ ,  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ . При этом в начале каждого эксперимента в первой цепочке один из крайних нейронов находится в режиме автоколебаний ( $I_{ext1} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ), а два других – в возбудимом режиме, но с небольшой расстройкой по значению внешнего тока:  $I_{ext2} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext3} = 2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Во второй цепочке реализуются схожие режимы:  $I_{ext4} = 12 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext5} = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext6} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ , однако заметим, что ток  $I_{ext6}$ , который получает нейрон  $x_6$ , имеет предпороговое значение для бифуркации Андронова-Хопфа (см. главу ). Для начальных условий в системе во всех экспериментах, описанных в данном разделе, был выбран единственный набор значений с равномерным распределением на интервалах  $[9.5; 10.5]$  для набора из семи переменных  $x$ ,  $[0.095; 0.105]$  для набора из семи переменных  $n$ , и  $[0.0095; 0.0105]$  для наборов переменных  $t$  и  $h$  (по семь значений в каждом). Начальные условия выбраны таким образом с целью приближения численного эксперимента к реальным системам.

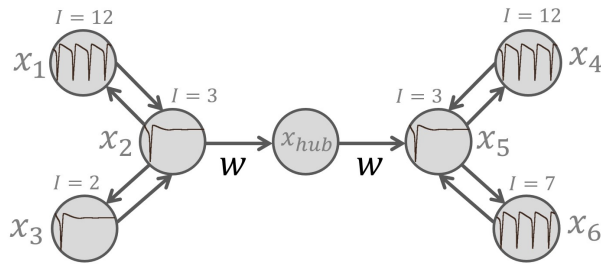


Рисунок 2.9. Схема рассматриваемого ансамбля семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли.

В начале эксперимента при заданных параметрах в первой цепочке устанавливается режим, показанный на рисунке 2.10. Из временных реализаций и проекций фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  видно, что в нейронах первой цепочки реализуется возбуждимый режим. Коэффициенты корреляции Пирсона составляют 0.969, 0.962 и 0.999 между парами нейронов  $x_1-x_2$ ,  $x_1-x_3$  и  $x_2-x_3$  соответственно, поэтому можно говорить о синхронизации нейронов в возбуждимом режиме (см. раздел 1.3) с точностью более 0.96. Этот режим, а именно сигнал со второго нейрона (рис. 2.9) транслируется на вторую цепочку ансамбля через хаб.

Наличие хаба в рассматриваемой системе обусловлено попыткой построения топологии, функционально близкой к живой нервной системе. Было показано, что клетки головного мозга живых существ организованы в ансамбли типа "малый мир", в которых имеют место нейроны, обладающие большим количеством связей с другими нейронами – нейроны-хабы. Такая организация нейронных ансамблей описана для нервных систем как человека ([97–104]), так и других животных – приматов, нематоды *C. elegans*, лабораторной крысы и других ([105–108]). Очевидно, что эти нейроны могут оказывать влияние на сигналы, передаваемые через них от одних популяций нейронов к другим. Таким образом, цель проведения нижеописанной серии численных экспериментов состоит в том, чтобы проследить влияние силы однонаправленной связи от одной цепочки к другой и режима, в котором находится нейрон-хаб, на режимы,

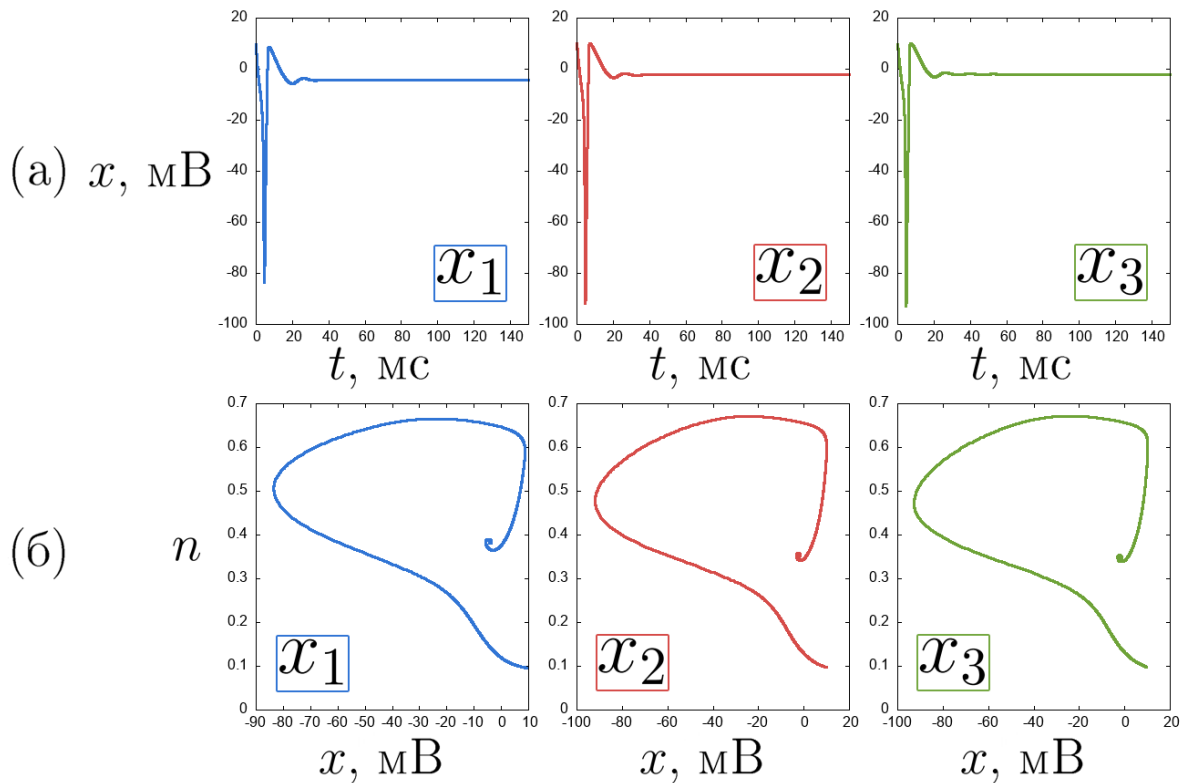


Рисунок 2.10. Режимы нейронов первого слоя рассматриваемого ансамбля связанных нейронов Ходжкина-Хаксли: временные реализации  $x(t)$  (а) и проекции фазовых портретов на плоскости  $(x, n)$  (б). Другие параметры:  $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ,  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ ;  $I_{ext1} = 12$ ,  $I_{ext2} = 3$ ,  $I_{ext3} = 2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

которые могут реализоваться во второй цепочке. Данная цель мотивирует вышеописанный выбор постоянных значений силы связи и значений тока внутри цепочек.

Однако прежде чем рассматривать динамику ансамбля и зависимость поведения второй цепочки от параметров хаба, пронаблюдаем состояние второй цепочки в условиях, когда хаба нет и сигнал с нейрона  $x_2$  передаётся непосредственно во вторую цепочку на нейрон  $x_5$  с силой связи  $w$ . Проведём серию численных экспериментов, изменяя силу связи в диапазоне  $[0; 3]$  с шагом 0.1, и пронаблюдаем за временными реализациями  $x(t)$  и соответствующими проекциями фазовых портретов на плоскость  $(x, n)$  (рис. 2.11). Заметим, что в начале

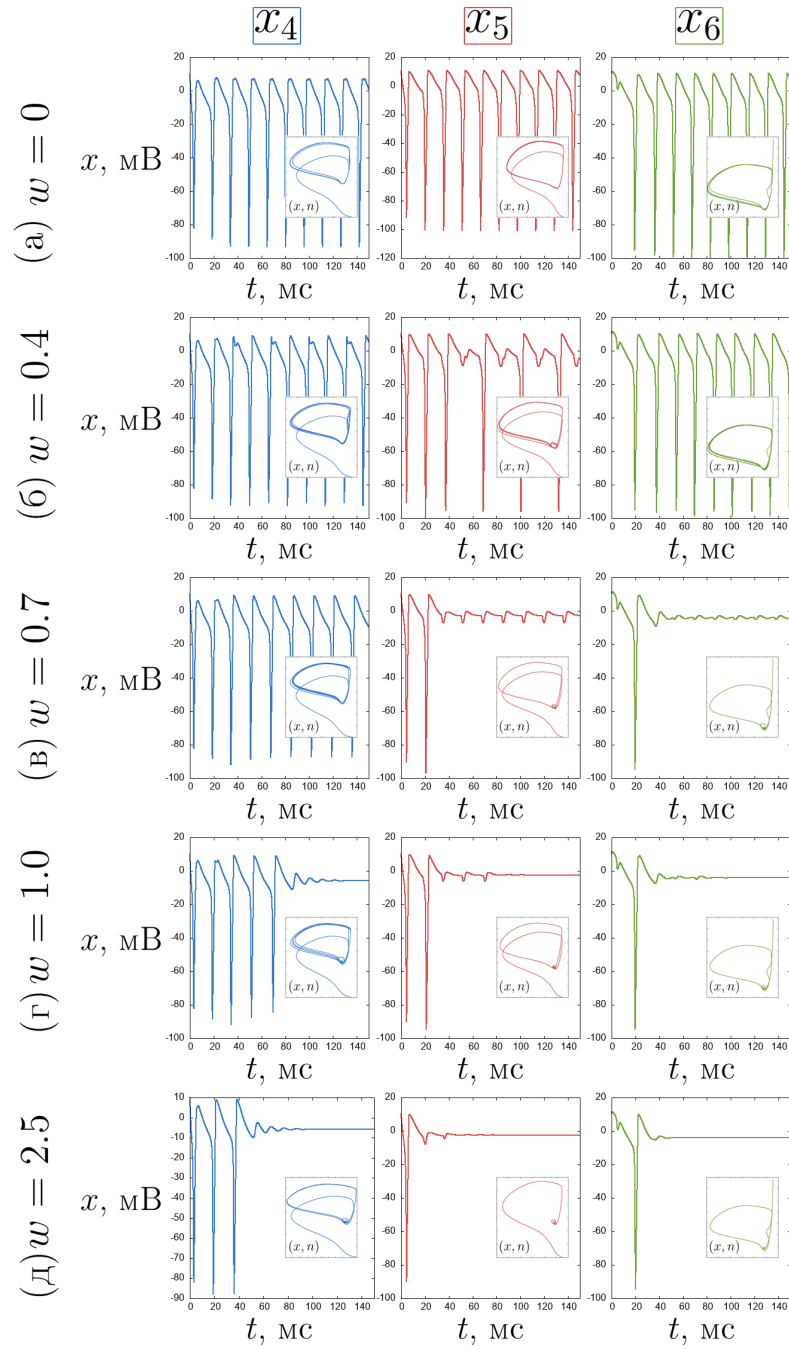


Рисунок 2.11. Режимы нейронов второго слоя рассматриваемого двуслойного ансамбля шести связанных нейронов Ходжкина-Хаксли для различных значений силы связи между слоями:  $w = 0$  (а),  $w = 0.4$  (б),  $w = 0.7$  (в),  $w = 1.0$  (г),  $w = 2.5$  (д). Изображены временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскости  $(x, n)$  во вставках. Другие параметры:  $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ,  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ ,  $w_{54} = w_{56} = 0.1$ ,  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ ;  $I_{ext1} = 12$ ,  $I_{ext2} = 3$ ,  $I_{ext3} = 2$ ,  $I_{ext4} = 12$ ,  $I_{ext5} = 3$ ,  $I_{ext6} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

эксперимента ( $w = 0$ ) в нейронах второй цепочки устанавливается автоколебательный режим (рис. 2.11,а). Далее при "включении" связи при значениях  $w \leq 0.3$  нейроны по-прежнему демонстрируют автоколебания, однако теперь можно видеть некоторые искажения формы спайков. При  $w \geq 0.3$  первый слой ансамбля начинает воздействовать на второй нейрон с большей силой, чем нейроны второго слоя связаны друг с другом. В связи с этим, при значениях силы связи с  $w = 0.4$  форма спайков начинает значительно искажаться, особенно для нейрона  $x_5$ , на который поступает сигнал с первого слоя напрямую (рис. 2.11,б). Здесь отметим, что нейрон  $x_5$  находится в режиме автоколебаний периода 2. Дальнейший рост значения силы связи  $w$  приводит к потере классического автоколебательного режима с привычной формой нейронных спайков в нейронах второго слоя и к установке режимов генерации одного спайка или короткой пачки спайков (рис. 2.11,д). Заметим, что автоколебательный режим в форме спайков перестаёт существовать не во всех нейронах второго слоя одновременно, а сначала в нейронах  $x_5$  и  $x_6$  (рис. 2.11,в). Вероятно, это связано с тем, что в данных нейронах в начале эксперимента значение постоянного тока  $I_{ext}$  соответствовало возбудимому режиму, в отличие от нейрона  $x_4$ , чей изначальный режим до введения *внутрислойной* связи автоколебательный. Стоит также отметить, что переход от автоколебательного режима в данном слое к режимам генерации одного или короткой пачки спайков происходит через режим генерации серии импульсов, по форме напоминающих классические спайковые автоколебания, но гораздо меньшей амплитуды – до 5 мВ (рис. 2.11,г).

Итак, наконец рассмотрим поведение нейронов второй цепочки при наличии хаба. На рисунках 2.12 и 2.13 приведены карты режимов для нейрона-хаба и нейронов второй цепочки в зависимости от тока нейрона-хаба  $I_{hub}$  и силы связи хаба с цепочками  $w$ . В рассмотренных пределах параметров нейроны могут демонстрировать следующие режимы: возбудимый (EHC), генерация пачки спайков с последующим затуханием (BUR), генерация пачки колебаний малой амплитуды (до 5 мВ) (LA BUR), автоколебания периода 1 (P1), автоколебания

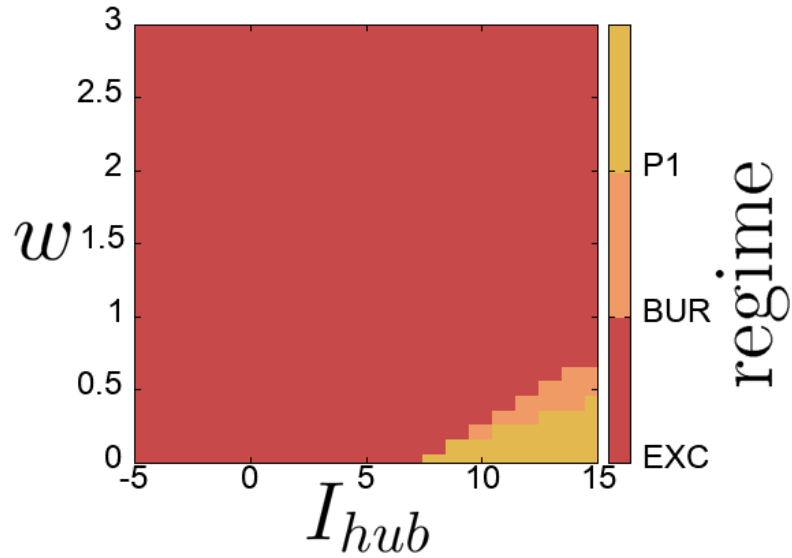


Рисунок 2.12. Карта режимов нейрона-хаба в ансамбле семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли на плоскости параметров  $(I_{hub}, w)$ . Другие параметры:  $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ,  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ ,  $w_{54} = w_{56} = 0.1$ ,  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ ;  $I_{ext1} = 12$ ,  $I_{ext2} = 3$ ,  $I_{ext3} = 2$ ,  $I_{ext4} = 12$ ,  $I_{ext5} = 3$ ,  $I_{ext6} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

малой амплитуды (LA P1), автоколебания периода 2 (P2), квазипериодические (QUA) и хаотические (CH) колебания.

Сперва обратим внимание на нейрон-хаб. Он может находиться в одном из трёх режимов: возбудимый, генерация пачки спайков и автоколебания периода 1 (рис. 2.12). Автоколебания наблюдаются в ограниченной области параметров при малой силе связи  $w < 0.5$  и значениях тока больше  $7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . При этом с ростом силы связи область автоколебаний уменьшается – здесь можно видеть, как режим, установившийся в первой цепочке, подавляет режим автоколебаний в нейроне-хабе. На большей части рассмотренной плоскости преобладает возбудимый режим. Граница между этими режимами выражается в режиме генерации пачки спайков. Характерные временные реализации и проекции фазовых портретов на плоскости  $(x, n)$  для различных режимов поведения нейрона-хаба приведены на рисунке 2.14.

Карты режимов нейронов второй цепочки имеют более сложную структуру (рис. 2.13). Здесь при малых значениях силы связи с нейроном-хабом  $w < 0.3$

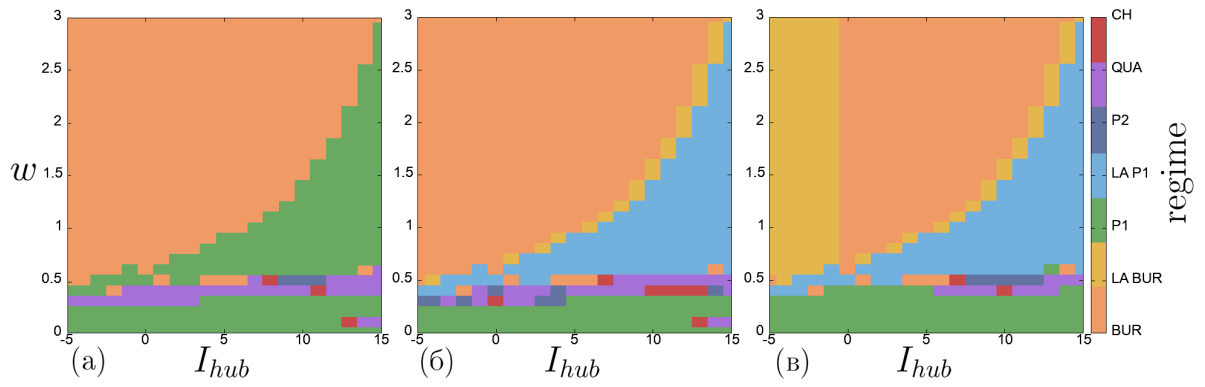


Рисунок 2.13. Карты режимов нейронов второго слоя в ансамбле семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли на плоскости параметров  $(I_{hub}, w)$ : нейрон  $x_4$  (а),  $x_5$  (б) и  $x_6$  (в). Другие параметры:  $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ,  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ ,  $w_{54} = w_{56} = 0.1$ ,  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ ;  $I_{ext1} = 12$ ,  $I_{ext2} = 3$ ,  $I_{ext3} = 2$ ,  $I_{ext4} = 12$ ,  $I_{ext5} = 3$ ,  $I_{ext6} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

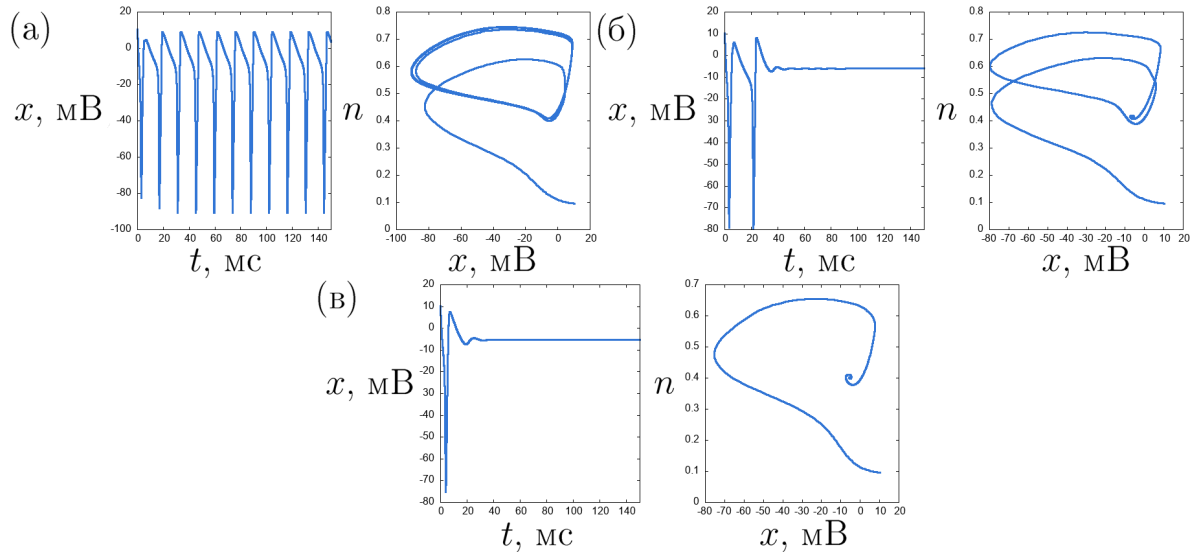


Рисунок 2.14. Эволюция режимов нейрона-хаба в ансамбле семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли при  $I_{hub} = 14 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  для трёх значений силы связи -  $w = 0.2$  (а),  $w = 0.6$  (б),  $w = 1.4$  (в): временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскости  $(x, n)$ . Другие параметры:  $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ,  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ ,  $w_{54} = w_{56} = 0.1$ ,  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ ;  $I_{ext1} = 12$ ,  $I_{ext2} = 3$ ,  $I_{ext3} = 2$ ,  $I_{ext4} = 12$ ,  $I_{ext5} = 3$ ,  $I_{ext6} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

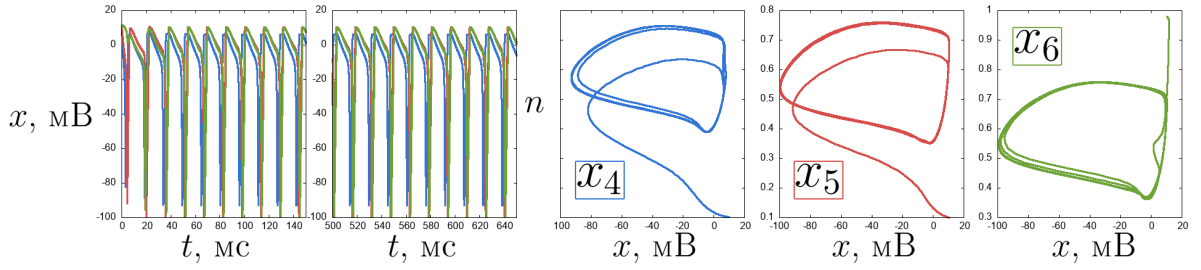


Рисунок 2.15. Пример автоколебательного режима во втором слое ансамбля семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли при  $I_{hub} = 6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  и  $w = 0.1$ : временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскости  $(x, n)$ . Другие параметры:  $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ,  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ ,  $w_{54} = w_{56} = 0.1$ ,  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ ;  $I_{ext1} = 12$ ,  $I_{ext2} = 3$ ,  $I_{ext3} = 2$ ,  $I_{ext4} = 12$ ,  $I_{ext5} = 3$ ,  $I_{ext6} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

во всех нейронах слоя преобладает режим автоколебаний периода 1 – при данных значениях параметров нейрон  $x_4$  транслирует свой автоколебательный режим на нейроны  $x_5$  и  $x_6$  (рис. 2.15). В диапазоне значений  $w \in [0.3, 0.5]$  находится область переходных режимов, когда значение силы связи с нейроном-хабом  $w$  становится больше, чем значение силы связи внутри цепочки  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ , с которой центральный нейрон  $x_5$  воздействует на крайние. В таком случае в нейронах можно наблюдать различные сложные колебательные режимы: колебания периода 2 (2.16,а), квазипериодические (2.16,б) и хаотические колебания (2.16,в). Важно отметить, что эти сложные режимы реализуются во всех трёх нейронах.

При дальнейшем росте значения силы связи с нейроном-хабом  $w$  карты режимов становятся более регулярными: на всех трёх картах можно видеть два преобладающих режима и чёткую границу между ними, имеющую вид гиперболической или экспоненциальной функции. В случае нейрона  $x_4$  этими режимами являются автоколебания периода 1 и пачка ограниченного количества спайков (рис. 2.13,а). Интересно отметить, что с ростом тока хаба  $I_{hub}$  количество спайков в пачке постепенно растёт, после чего на границе режимов происходит

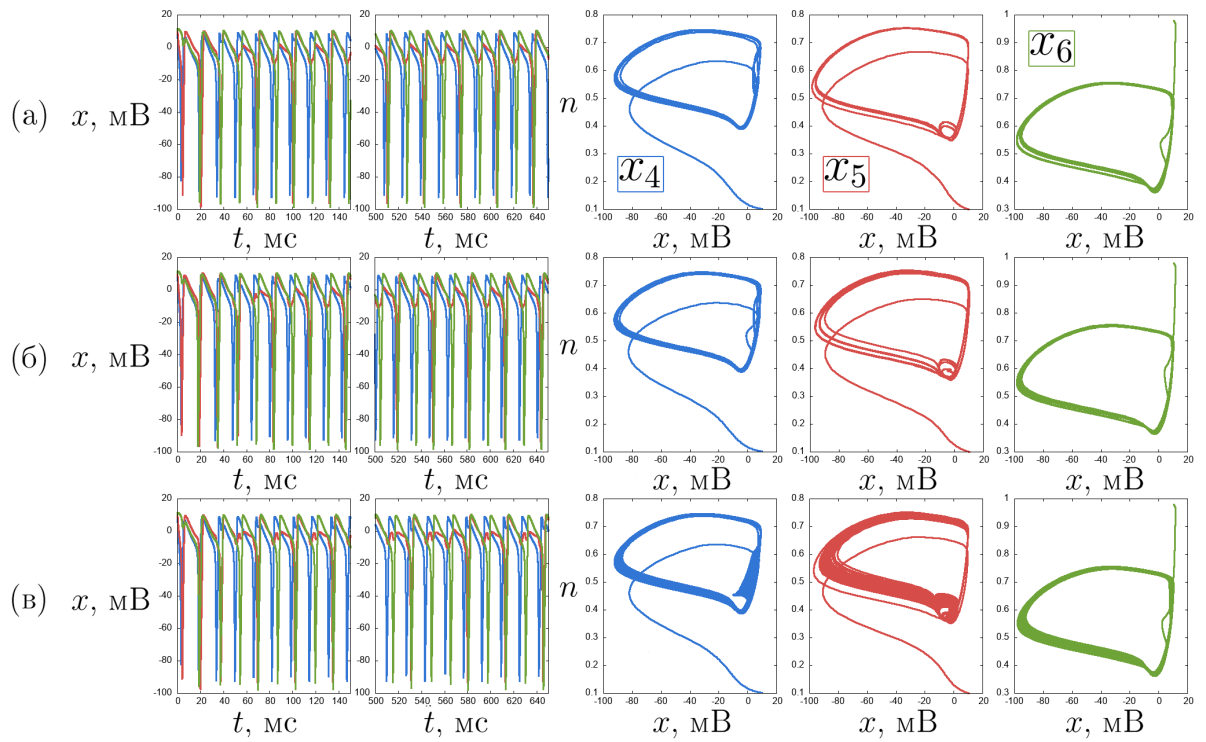


Рисунок 2.16. Примеры сложных колебательных режимов во втором слое ансамбля семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли - колебания периода 2 (а,  $I_{hub} = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $w = 0.4$ ), квазипериодические (б,  $I_{hub} = 14 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $w = 0.5$ ) и хаотические колебания (в,  $I_{hub} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $w = 0.5$ ): временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскости  $(x, n)$ . Другие параметры:  $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ,  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ ,  $w_{54} = w_{56} = 0.1$ ,  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ ;  $I_{ext1} = 12$ ,  $I_{ext2} = 3$ ,  $I_{ext3} = 2$ ,  $I_{ext4} = 12$ ,  $I_{ext5} = 3$ ,  $I_{ext6} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

бифуркация, за которой следует рождение автоколебательного режима (рис. 2.17).

В случае нейронов  $x_5$  и  $x_6$  имеют место режим автоколебаний периода 1, при котором амплитуда спайков на порядок меньше, чем в классическом автоколебательном режиме системы и составляет порядка 5 мВ (рис. 2.18,а), а также режим генерации пачки спайков (рис. 2.18,в). Заметим, что граница между двумя этими режимами выражена режимом генерации пачки спайков малой амплитуды (рис. 2.18,б). Также любопытно, что для нейрона  $x_6$  такой режим генерации пачки спайков малой амплитуды является не только переходным,

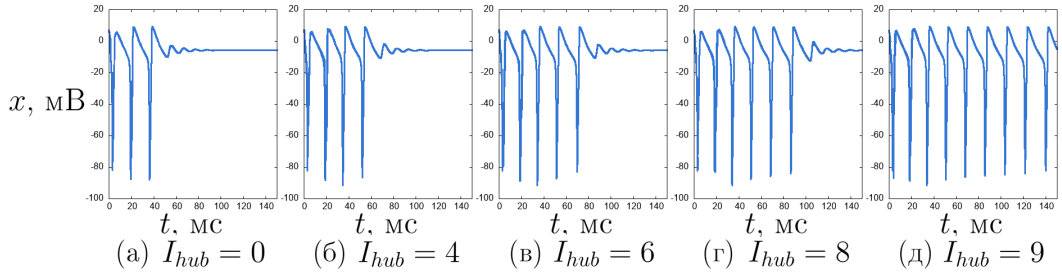


Рисунок 2.17. Пример перехода от пачки спайков к автоколебаниям (временные реализации) в нейроне  $x_4$  второго слоя ансамбля для  $w = 1.5$  и различных значений внешнего тока хаба:  $I_{hub} = 0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (а),  $I_{hub} = 4 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (б),  $I_{hub} = 6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (в),  $I_{hub} = 8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (г),  $I_{hub} = 9 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (д). Другие параметры:  $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ,  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ ,  $w_{54} = w_{56} = 0.1$ ,  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ ;  $I_{ext1} = 12$ ,  $I_{ext2} = 3$ ,  $I_{ext3} = 2$ ,  $I_{ext4} = 12$ ,  $I_{ext5} = 3$ ,  $I_{ext6} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

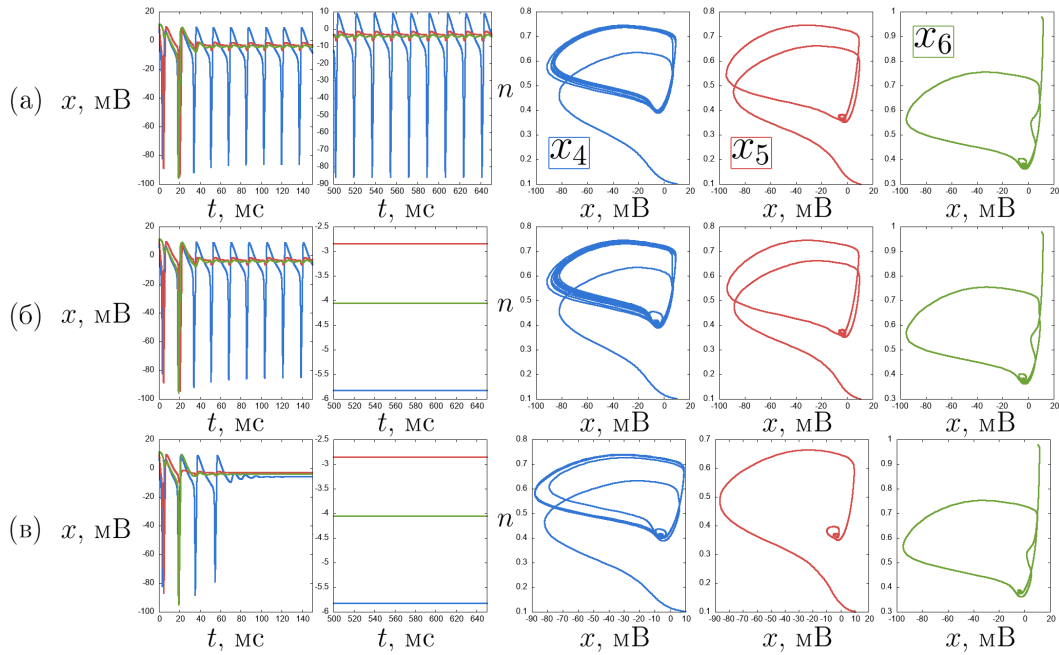


Рисунок 2.18. Пример перехода между устойчивыми режимами во втором слое ансамбля семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли при  $I_{hub} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  – автоколебания малой амплитуды (а,  $w = 1.0$ ), пачка спайков малой амплитуды (б,  $w = 1.1$ ) и пачка классических спайков (в,  $w = 2.3$ ): временные реализации  $x(t)$  и проекции фазовых портретов на плоскости  $(x, n)$ . Другие параметры:  $w_{21} = w_{23} = 0.1$ ,  $w_{12} = w_{32} = 2.5$ ,  $w_{54} = w_{56} = 0.1$ ,  $w_{45} = w_{65} = 0.3$ ;  $I_{ext1} = 12$ ,  $I_{ext2} = 3$ ,  $I_{ext3} = 2$ ,  $I_{ext4} = 12$ ,  $I_{ext5} = 3$ ,  $I_{ext6} = 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ .

как для нейрона  $x_5$ , но и устойчивым режимом, который реализуется при отрицательных значениях тока  $I_{hub}$  (рис. 2.13,в).

Таким образом, можно заключить, что нейрон-хаб играет значительную роль в динамике рассматриваемого ансамбля нейронов Ходжкина-Хаксли. В рассматриваемой системе именно воздействие нейрона-хаба является причиной появления сложных колебательных режимов в нейронах второго слоя. Как было показано в начале этого раздела, такая сложная динамика не реализуется в системе в отсутствие хаба при прямой передаче сигнала с одного слоя к другому, в то время как хаб обеспечивает сложную структуру динамики нейронов, которая отражена в картах режимов.

## 2.4 Выводы по второй главе

Во второй главе представлены результаты анализа влияния индивидуальных параметров нейронов и силы связи между ними на условия синхронизации в малых ансамблях связанных нейронов Ходжкина-Хаксли и на формирование в них сложных колебательных режимов. В ходе серий численных экспериментов были рассмотрены кольцо и цепочка трёх связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, а также ансамбль из двух цепочек нейронов, связанных через хаб. На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. В кольце однонаправленно связанных нейронов Ходжкина-Хаксли наблюдаются те же закономерности возникновения синхронизации, что и в двух связанных нейронах. Показано, что нейроны в кольце могут синхронизоваться в одном из двух режимов: возбудимый и автоколебательный, при этом форма границы режимов подчиняется гиперболическому закону.
2. В цепочке двунаправленно связанных нейронов Ходжкина-Хаксли преобладает автоколебательный режим, однако могут реализовываться более

сложные квазипериодические колебания. В данной ситуации именно топология и значения силы связи между нейронами, а также комбинации значений токов на нейронах, а не дополнительное внешнее воздействие приводят к возникновению сложных колебательных режимов в ансамбле. Кроме того, в цепочке нейронов может возникать сдвиг во временных реализациях автоколебаний, обусловленных наличием запаздывания при трансляции сигнала от одного нейрона к другому.

3. В ансамбле семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, состоящего из двух цепочек нейронов, связанных однонаправленно через хаб, возможны реализации сложных колебательных режимов вплоть до хаотического. Было показано, что хаб играет ключевую роль в формировании сложной квазипериодической и хаотической динамики в нейронах второго слоя. При этом переходы от одного режима к другому во втором слое при вариации рассмотренных параметров силы тока хаба  $I_{hub}$  и силы связи частей ансамбля через хаб  $w$  имеют регулярный и предсказуемый характер, что показано на картах режимов. Отдельно важно подчеркнуть, что в данном случае реализация сложных динамических режимов возможна именно за счёт выбранной топологии и индивидуальных параметров нейронов и нейрона-хаба в частности, но не за счёт внешнего воздействия на весь ансамбль в целом в виде зашумленного сигнала.

# Глава 3. Анализ спектральных характеристик сигнала электроэнцефалограммы.

## 3.1 Введение

Анализ биологических сигналов, таких как, например, электроэнцефалограмма, играет решающую роль в определении состояния живого организма и диагностике отклонений. По этой причине научные группы многих стран предлагают новые методы отслеживания различных биологических параметров живых организмов в реальном времени, в том числе во время состояния анестезии [109, 110]. При этом одним из самых надёжных и информативных методов исследования сигналов различной природы, в том числе биологических, является спектральный анализ частотных составляющих, который в современности выполняется методом быстрого преобразования Фурье (БПФ). Этот метод зарекомендовал себя как стабильный и проверенный способ получения исчерпывающей информации о спектральной составляющей биологических сигналов и повсеместно используется в биологии и био-медицине [111–115].

Между тем современный мир предлагает широкий спектр передовых технологий для использования в медицине, одной из которых является искусственный интеллект (ИИ). В настоящее время ИИ получил множество применений в медицине и здравоохранении: от простой обработки медицинских данных и предоставления онлайн-консультаций до помощи в разработке лекарств и лечении [116]. Таким образом, представляется разумным искать полезные методы контроля степени биологических параметров среди подходов ИИ [117–121].

Кроме того, с развитием научных и технологических методов появился запрос на так называемые синтетические данные – это данные, порождённые

не процессами живой или неживой природы, а созданные при помощи вычислительных алгоритмов. Такие синтетические данные используются в машинном обучении [122], а также в научных и медицинских исследованиях [57, 58], в тех случаях, когда реальные данные недоступны или существует необходимость сохранить их конфиденциальность.

Таким образом, в третьей главе диссертационной работы устанавливается возможность использования простого метода машинного обучения K-Means для классификации данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в соответствии с состоянием анестезии, которое испытывает лабораторное животное. Также предлагается метод определения спектральных свойств сигналов ЭЭГ для каждого из различных состояний анестезии. Кроме того, осуществляется сравнение характеристик рассмотренных экспериментальных данных ЭЭГ и сигналов сетей моделей нейронов Ходжкина-Хаксли, описанных в предыдущих главах.

Часть результатов исследований, изложенных в третьей главе, опубликована в работе [123].

## **3.2 Обработка экспериментальных данных ЭЭГ и метод классификации K-Means**

В работе предлагается неинвазивный подход к определению различных стадий анестезии у лабораторных крыс. Исследование основано на данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ) двух групп лабораторных крыс. Теперь, прежде, чем перейти к описанию результатов, оговорим название метода, используемое в данной работе. Под электроэнцефалографией понимается метод записи электрической активности мозга с нескольких электродов, расположенных на поверхности головы или непосредственно на мозге. При этом, метод записи электрической активности с использованием электродов, приложенных непо-

средственно к поверхности мозга называется электрокортикографией (ЭКoГ), который имеет лучшее разрешение и большую амплитуду по сравнению с ЭЭГ. Кроме того, существует мнение, что при записи данных при помощи электродов, приложенных к настолько маленькому объёму, как мозг лабораторной крысы, полученные результаты представляют собой не что иное, как локальный потенциал (local field potential, LFP). Однако в ходе лабораторного эксперимента, описанного в работе [117], данные которого использованы в настоящей работе, использовался именно термин ЭЭГ, поэтому для согласованности в описании будем использовать его.

Рассматриваются данные двухканальной ЭЭГ с частотой дискретизации 2 кГц двух групп взрослых крыс-самцов разновидности Вистар по 7 животных в каждой. Животные одной группы испытывали медикаментозную анестезию, а животные другой группы подвергались воздействию газового наркоза (изофлюран). Каждое животное последовательно проходило три стадии: 1) нормальное состояние без анестетика; 2) анестезия общей концентрацией изофлурана (1%) или препарата; 3) анестезия летальной дозой изофлурана (4%) или препарата. Исходные данные представлены в виде временных рядов. Ход эксперимента и алгоритм записи данных подробно описаны в работе [117].

Каждый временной ряд был нормирован следующим образом:

$$x_{norm} = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma(x)}, \quad (3.1)$$

где  $x_{norm}$  — это нормированный временной ряд,  $x_i$  — это индивидуальный элемент изначального временного ряда,  $\bar{x}$  — это среднее значение ряда, а  $\sigma(x)$  — это стандартное отклонение ряда. Далее каждая нормированная запись была разделена на набор более коротких записей по 120 секунд каждая. Для каждой 120-секундной части рассчитывались спектры мощности методом быстрого преобразования Фурье (БПФ). Далее в каждом спектре были выделены пять диапазонов частот для пяти характерных ритмов головного мозга: тета (0–4 Гц), дельта (4–8 Гц), альфа (8–14 Гц), бета (14–40 Гц) и гамма (40–100

Гц) [124]. Затем для каждого диапазона рассчитывалась безразмерная энергия путем суммирования всех значений спектра мощности в пределах диапазона. Таким образом, все данные были представлены в виде временных рядов, которые показывают динамику интенсивности каждого ритма на протяжении всего эксперимента.

Далее по обработанным данным была проведена классификация при помощи алгоритма K-Means для установления моментов времени, когда животные получали дозу анестетика. Алгоритм K-Means – это метод машинного обучения без учителя, который используется для разделения набора данных на несколько кластеров в соответствии с особенностями, присущими данным кластерам. Вначале центры кластеров (центроиды) определяются случайным образом, и данные присваиваются центроидам случайным образом. Затем на каждом шаге вычисляется дисперсия между данными и центроидами, и алгоритм направлен на минимизацию величины дисперсии, заканчивая поиском явных кластеров и присвоением им наиболее близких наблюдений. Для оценки того, насколько успешно алгоритм разделяет данные, следующим образом была рассчитана ошибка кластеризации:

$$E = \frac{|t_{rec} - t_{KM}|}{T} \times 100, \% \quad (3.2)$$

где  $t_{rec}$ , с – это фактически зарегистрированный момент времени введения анестетика,  $t_{KM}$ , с – такой момент времени, определенный алгоритмом K-Means, а  $T$ , с – длина временного ряда. Случаи кластеризации с ошибкой  $E$  менее 5% длины сигнала считались успешными, а случаи с ошибкой  $E$  более 5% считались неудачными.

Исследование проводилось с использованием программного обеспечения Octave, включая встроенные функции Octave для вычисления средних значений, стандартного отклонения и быстрого преобразования Фурье. Рисунки были выполнены графическими средствами программного обеспечения Octave и Gnuplot.

### 3.3 Распознавание степени анестезии методом K-Means и анализ динамики ритмов мозга

На первом этапе работы провели классификацию данных ЭЭГ в соответствии со степенью анестезии, которой подвергались лабораторные крысы. На иллюстрациях, отражающих результаты классификации, точки данных показаны тремя разными цветами, обозначающими состояние анестезии: зеленый представляет нормальное состояние, желтый означает нормальную анестезию, а красный обозначает летальную анестезию. Моменты времени введения анестетика показаны вертикальными линиями: сплошные линии показывают фактические моменты времени введения анестетика в эксперименте, а пунктирные -- моменты времени, определенные алгоритмом K-Means.

На рисунке 3.1 представлены некоторые из наиболее примечательных случаев кластеризации. В них моменты времени введения анестетика близки ( $E < 5\%$ ) к моментам времени, которые алгоритм K-Means определил как границы кластеров. На рисунках 3.1,а-в показаны результаты кластеризации записей в случае медикаментозной анестезии. В обоих случаях ошибка (3.2) составила менее 5%, и на рисунках видно, что сплошные и вертикальные линии, которые представляют собой границы кластеров, расположены близко друг к другу. При газовой анестезии (рис. 3.1,г) результаты в целом несколько хуже, однако все равно удовлетворяют условию погрешности.

В свою очередь неудачные случаи кластеризации показаны на рис. 3.2. В них погрешность составила более 5%, это видно и по рисункам. Подобные неточности можно объяснить индивидуальной реакцией организмов на анестетик: в некоторых записях значения энергии ритмов изменяются мгновенно при введении анестетика, а в других наблюдается задержка реакции (см. далее). На рисунке 3.1,б также показан неудачный случай кластеризации, в котором существует область, где точки данных из двух кластеров смешаны, и представ-

ляется трудным точно определить границы этих кластеров. В целом в данном исследовании наблюдалось больше случаев неудачных случаев кластеризации данных ЭЭГ в группе, получавшей газовую анестезию, чем в группе, получавшей медикаментозную анестезию. Это могло быть связано с качеством записей ЭЭГ и с тем, что во время эксперимента с влиянием газовой анестезии было сложнее контролировать поведение животных.

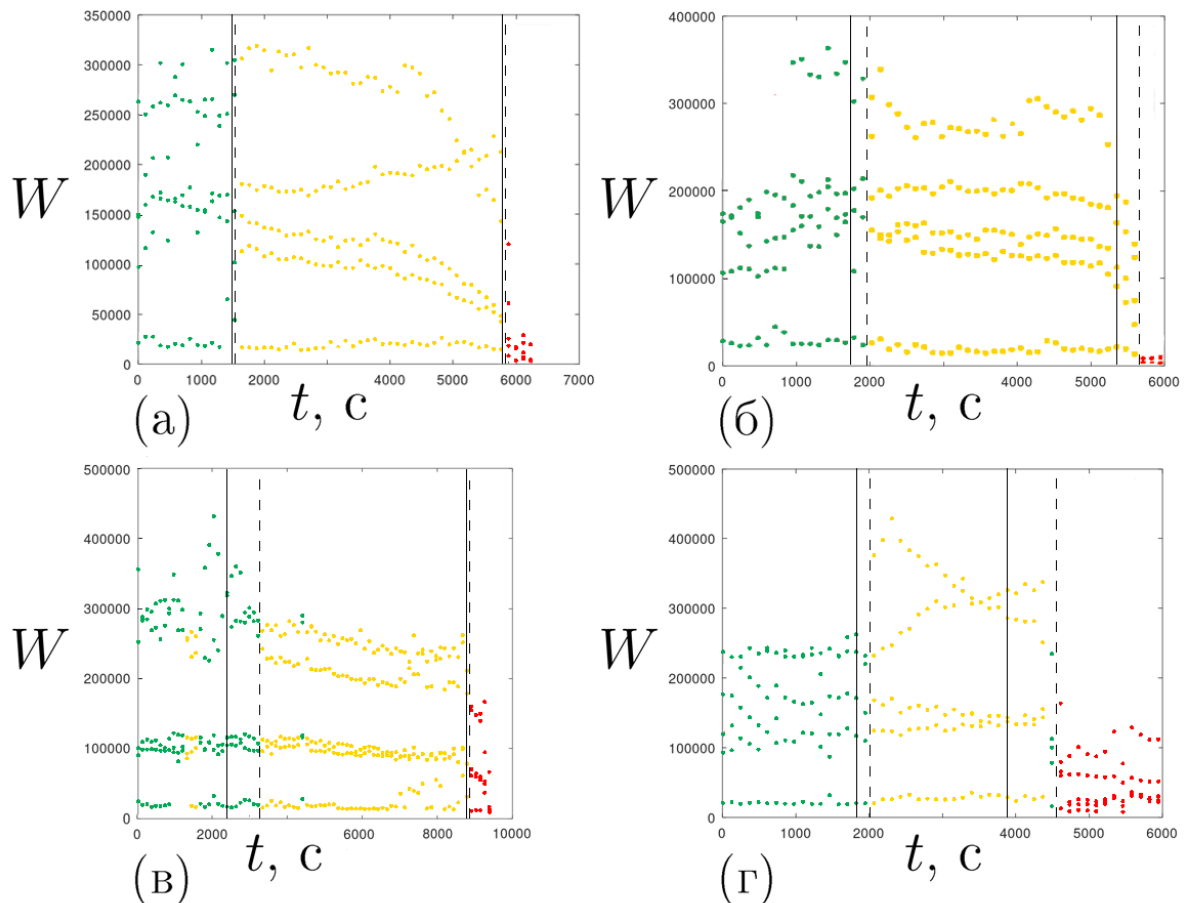


Рисунок 3.1. Примеры успешных случаев (с  $E < 5\%$ ) кластеризации данных для лекарственной (а–в) и газовой анестезии (г). Значения цветов: зеленые точки — нормальное состояние, желтые точки — нормальная анестезия, красные точки — летальная анестезия. Сплошные вертикальные линии представляют собой фактические моменты времени введения анестетика, пунктирные вертикальные линии — такие моменты времени, определенные алгоритмом.

Вышеупомянутый подход к обработке данных позволяет выявить частотные изменения спектров сигналов ЭЭГ при изменении концентрации анестетика. Данная часть исследования была проведена только для данных группы медикаментозной анестезии ввиду недостаточной степени качества предоставленных записей ЭЭГ в эксперименте с применением газовой анестезии. Для временных рядов каждой безразмерной энергии мозговых волн средние значения и стандартное отклонение были рассчитаны с использованием встроенных функций Octave.

На рисунке 3.3 представлены результаты статистического анализа для трех выбранных записей ЭЭГ. Временные ряды энергий мозговых волн для трех выбранных записей показаны в первой строке, а сравнения средних значений и стандартного отклонения размещены во второй и третьей строках соответственно. Вертикальные линии на рисунках 3.3,а–в показывают действительные

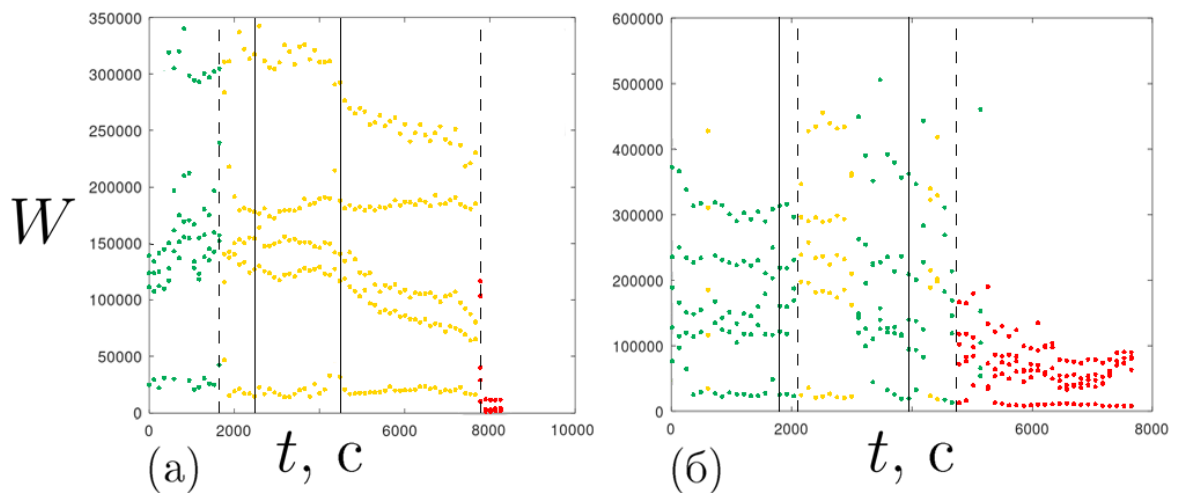


Рисунок 3.2. Примеры неудачных случаев ( $E > 5\%$ ) кластеризации данных для лекарственной (а) и газовой анестезии (б). Значения цветов: зеленые точки — нормальное состояние, желтые точки — нормальная анестезия, красные точки — летальная анестезия. Сплошные вертикальные линии представляют собой фактические моменты времени введения анестетика, пунктирные вертикальные линии — такие моменты времени, определенные алгоритмом.

моменты времени введения анестетика. Из полученных изображений можно сделать ряд выводов.

Во-первых, дельта- и бета-волны имеют наибольшую интенсивность на протяжении всего эксперимента, причем бета-волна более интенсивна, чем дельта-волна на первом этапе без анестезии. Однако при введении дозы анестетика картина качественно меняется: интенсивность бета-волны становится меньше интенсивности дельта-волны. Кроме того, можно заметить всплески интенсивности волн вблизи моментов времени, когда вводились дозы анестетика. Примечательно, что эти всплески наиболее заметны для гамма-, дельта- и бета-волн. Эти результаты соответствуют тому, что известно о динамике ритмов мозга. Бета-ритм связывается с бодрствующим сознанием [125], тогда как дельта-волны обычно ассоциируются с глубокой стадией медленного сна [126].

Также стоит отметить, что в Записи 1 значения энергии изменяются сразу при введении анестетика, тогда как в Записях 2 и 3 реакция нервной системы происходит с небольшой задержкой. Ответ организма на анестетик кажется крайне индивидуальным, и это может быть причиной того, что алгоритм K-Means не способен определить границы кластеров в некоторых наборах данных.

Для альфа- и тета-волн на протяжении всего эксперимента можно наблюдать аналогичные постепенные изменения, хотя они и не самые выраженные. Причина этого может заключаться в функции волн: альфа-волны наблюдаются как в бодрствующем сознании, так и во сне [127], [128], а тета-волны считаются активными при формировании воспоминаний [129], [130].

Гамма-волна имеет наименьшую интенсивность на протяжении всего эксперимента для всех записей, что и следовало ожидать из-за функции ритма [131], [132]. Любопытно отметить, что интенсивность гамма-волн испытывает внезапные пики в самом конце некоторых записей (рис. 3.3,б). В ряде исследований обсуждалось подобное поведение гамма-волн в моменты, предшествующие смерти у млекопитающих [133], [134].

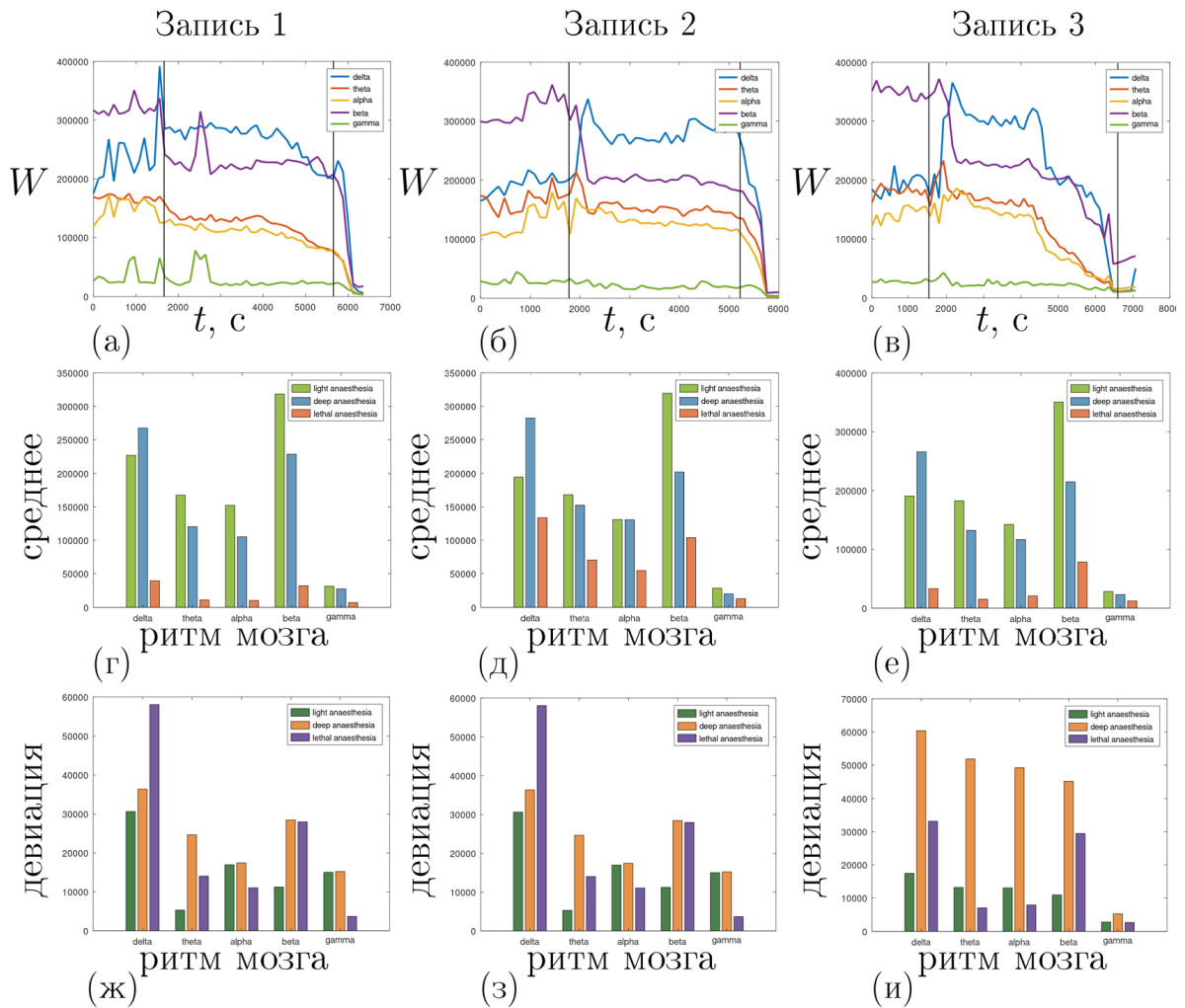


Рисунок 3.3. Энергии мозговых волн для трех различных записей ЭЭГ (первая строка) и сравнение средних значений спектров мощности (вторая строка) и стандартных отклонений (третья строка) для каждой мозговой волны по трем записям. Во временных реализациях энергии мозговых волн (первая строка) цвет означает тип мозговой волны: дельта (синий), тета (оранжевый), альфа (желтый), бета (фиолетовый) и гамма (зеленый). На диаграммах средних значений цвет обозначает стадию анестезии: нормальное состояние (зеленый), глубокая анестезия (синий) и летальная анестезия (оранжевый). Аналогично на диаграммах стандартного отклонения: нормальное состояние (зеленый), глубокая анестезия (оранжевый) и летальная анестезия (фиолетовый).

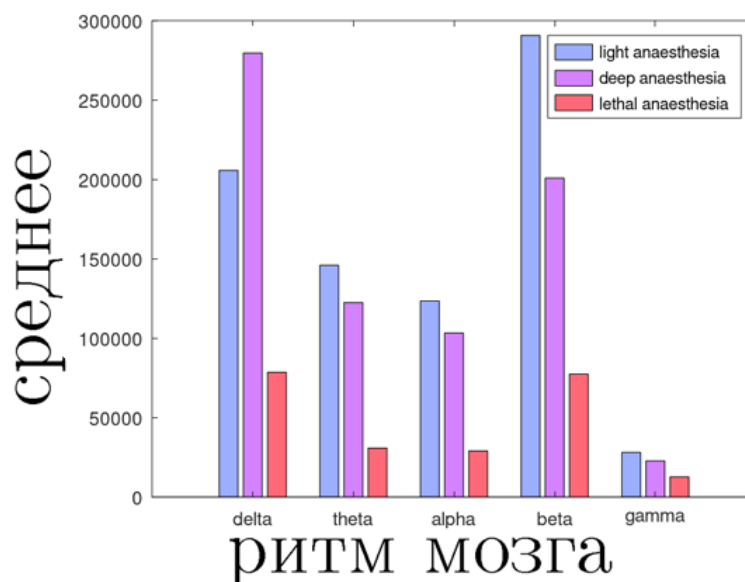


Рисунок 3.4. Сравнение средних значений спектров мощности для каждого ритма по всем записям ЭЭГ.

Показанное на рис. 3.3 сравнение средних значений и стандартного отклонения величин энергии волн для трех записей в целом подтверждает сделанные выше выводы о поведении волн. Например, средние значения (рис. 3.3,г-д) демонстрируют схожую динамику во всех записях: пик энергии дельта-волн приходится на нормальную стадию анестезии, тогда как энергия других волн снижается по мере роста концентрации анестетика. Однако данные также показывают некоторые различия в индивидуальной реакции организмов между записями, что хорошо видно по зависимостям стандартного отклонения (рис. 3.3, ж-и).

На рисунке 3.4 представлено сравнение средних значений по всем записям эксперимента для каждого из пяти ритмов мозга. В целом дельта- и бета-волны остаются наиболее информативными и чувствительными к концентрации анестетика. Важно отметить, что полученные данные качественно согласуются в большинстве записей, однако в отдельных записях можно наблюдать несоответствия, которые зависят от индивидуальных реакций животных. Стоит помнить, что для других записей в других экспериментах результаты могут отличаться.

### 3.4 Сравнение характеристик сигналов ЭЭГ и сигналов ансамблей нейронов Ходжкина-Хаксли

Известно, что колебательные процессы в мозге живого существа в нормальном состоянии носят характер переходного процесса [135], в то время как синхронность и регулярность как правило выступают нежелательными явлениями и становятся одной из причин возникновения различных патологий, таких как эпилепсия и тремор при болезни Паркинсона [136, 137]. По этой причине в целях сравнения сигналов ЭЭГ здоровых испытуемых и сигналов, полученных численными методами при помощи моделирования ансамблей моделей нейронов, целесообразно рассматривать ансамбли, имеющие именно такие характеристики, которые способствуют рождению сложных динамических режимов. Рассмотрим примеры сигналов таких ансамблей.

В разделе 1.4.2 главы был рассмотрен ансамбль двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли при внешнем периодическом воздействии, и было установлено, что в такой системе может возникать режим хаотических колебаний. Этот режим реализуется при малом значении частоты внешнего воздействия  $f = 0.01$  амплитудой  $a = 20\mu\text{A}/\text{cm}^2$  при силе связи между нейронами  $w = 1.0$  (для значений остальных параметров системы см. раздел 1.4.2), и его можно считать переходным на пути к реализации регулярных колебаний в системе. Рассчитаем несколько временных реализаций  $x(t)$  для нескольких значений начальных условий  $x_0$  в диапазоне  $[9.6; 10.4]$  и для нескольких значений силы связи  $w$  в диапазоне  $[0.94; 1.14]$ , введя таким образом некоторую расстройку по начальным условиям и силе связи для получения набора данных. Для каждой временной реализации вычислим спектры мощности методом БПФ и проведём усреднение спектров, получив таким образом периодограмму Уэлча [138]. На рисунке 3.5 показана типичная временная реализация сигнала  $x(t)$  из полученного набора данных и периодограмма.

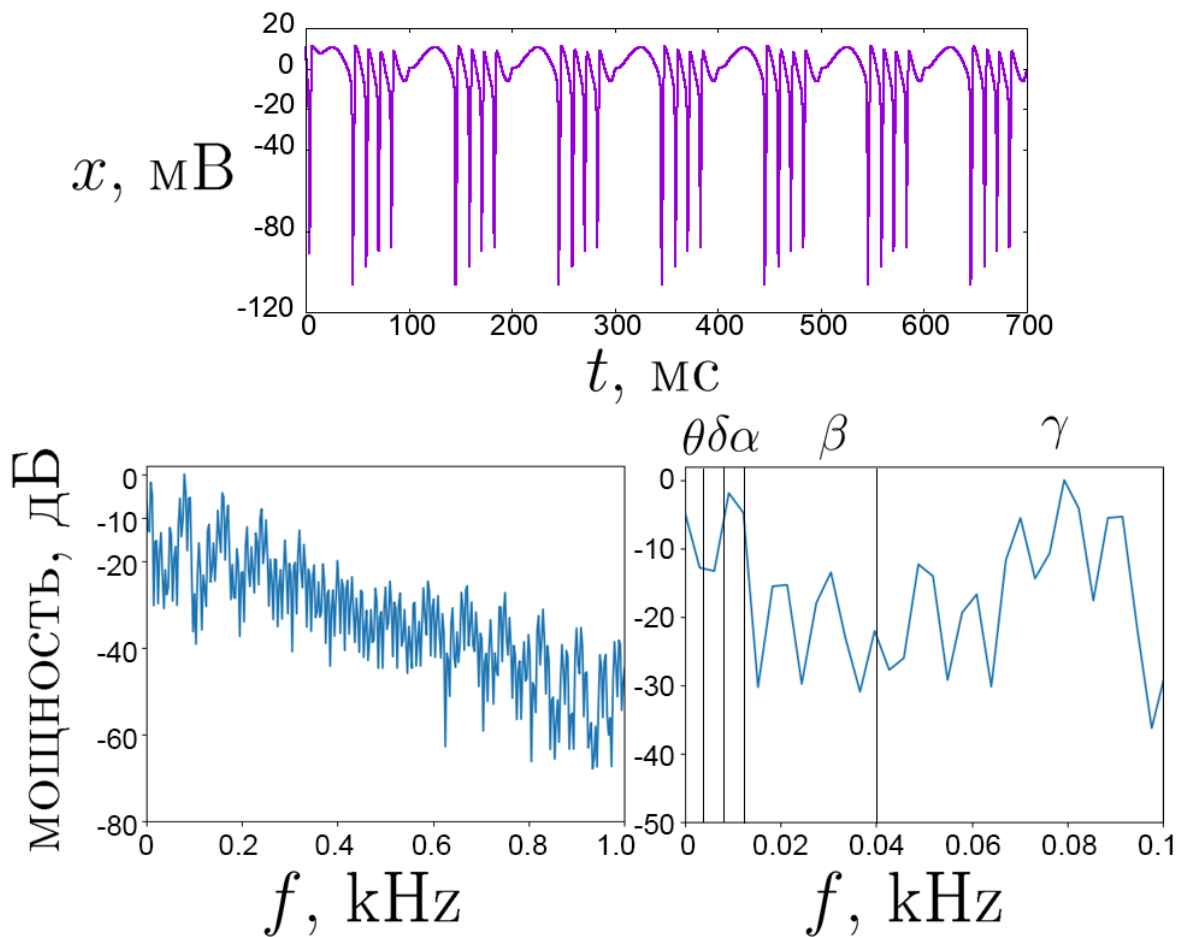


Рисунок 3.5. Пример типичной реализации хаотических колебаний в одном из нейронов ансамбля двух связанных нейронов Ходжкина-Хаксли при внешнем периодическом воздействии: временная реализация  $x(t)$  (фиолетовый цвет), периодограммы в диапазоне  $[0;1000]$  Гц и в диапазоне  $[0;100]$  Гц с выделенными полосами частот (синий цвет). Параметры:  $I_{ext1} = 3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $I_{ext2} = 12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $f = 0.01$  кГц,  $a = 20\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (раздел 1.4.2).

Спектр сигнала, сгенерированного численно при помощи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли, при данных параметрах сплошной, и видно, что в нём присутствуют спектральные составляющие, присущие также спектрам экспериментальных сигналов. Так, в спекте синтетического сигнала можно выделить те же полосы частот (“ритмы”), которые наблюдались в сигналах, полученных экспериментальным путём: тета (0–4 Гц), дельта (4–8 Гц), альфа (8–14 Гц), бета (14–40 Гц) и гамма (40–100 Гц). При этом, к примеру, в данном спектре можно

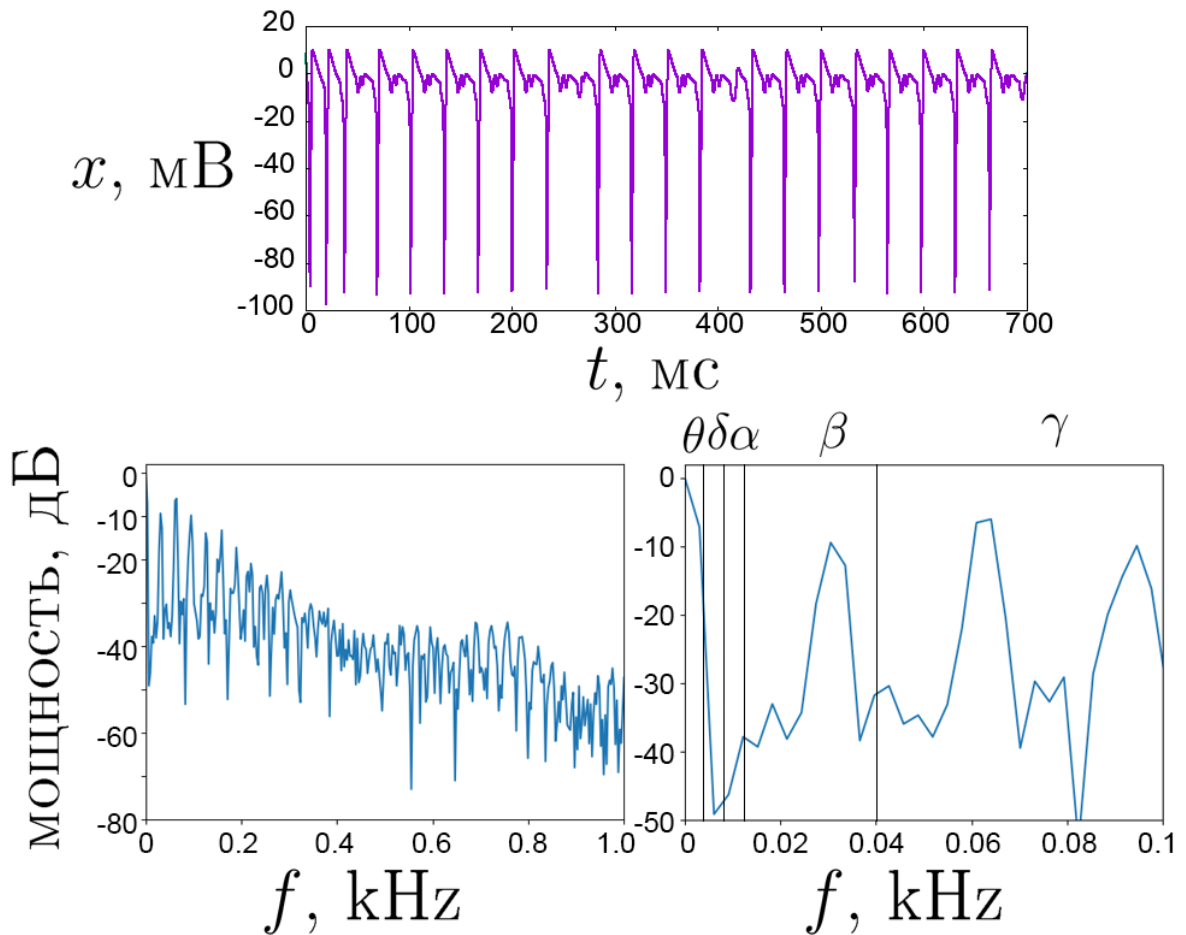


Рисунок 3.6. Пример типичной реализации хаотических колебаний в нейроне  $x_5$  ансамбля семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли: временная реализация  $x(t)$  (фиолетовый цвет), периодограммы в диапазоне  $[0;1000]$  Гц и в диапазоне  $[0;100]$  Гц с выделенными полосами частот (синий цвет).

Параметры – см. раздел 2.3.

выделить пик альфа-ритма (до -3 дБ), а также активные составляющие дельта- и гамма-полос.

Приведём другой пример. В разделе 2.3 главы при рассмотрении поведения ансамбля семи нейронов Ходжкина-Хаксли было обнаружено, что в нём может реализовываться режим хаотических колебаний. На картах режимов было показано, что хаотический режим может устанавливаться в нейронах второго слоя при значениях силы связи, формирующих границу между двумя регулярными режимами (рис. 2.13). Например, при токе нейрона-хаба  $I_{hub} = 7\mu\text{A}/\text{cm}^2$  и силе связи между слоями через хаб  $w = 0.5$  сложные динамические режимы

формируются в нейронах  $x_5$  и  $x_6$  рассмотренного ансамбля. Таким же образом, как для предыдущего случая, введём расстройку по начальным условиям переменной  $x$  и по силе связи  $w$ , рассчитаем ряд временных реализаций и по полученным данным построим периодограммы Уэлча для сигналов нейронов  $x_5$  и  $x_6$ .

На рисунке 3.6 приведен пример временной реализации  $x(t)$  нейрона  $x_5$  ансамбля и соответствующая периодограмма. Спектр данного сигнала также сплошной, и в нём аналогичным образом можно выделить интересующие полосы частот. Однако в отличие от предыдущей периодограммы в данном случае

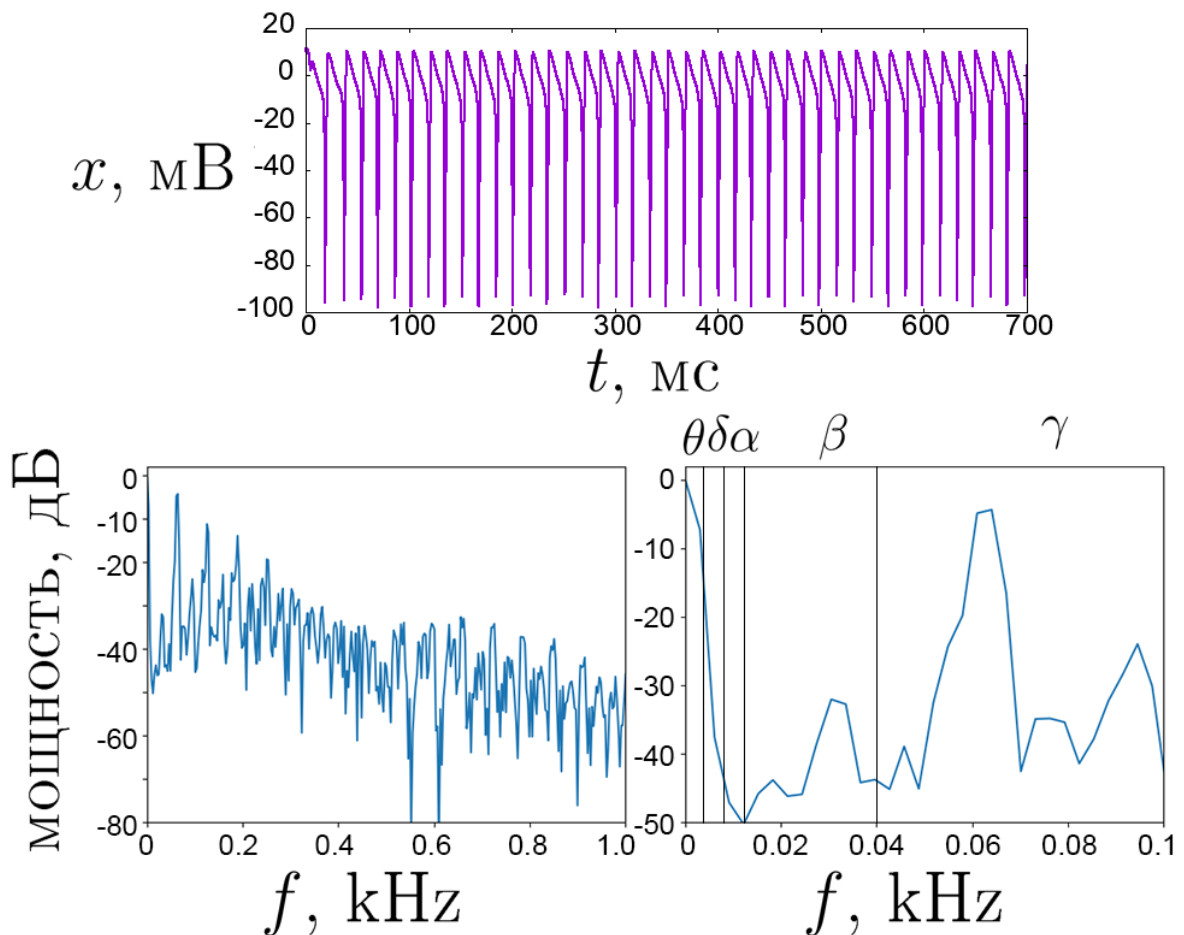


Рисунок 3.7. Пример типичной реализации хаотических колебаний в нейроне  $x_6$  ансамбля семи связанных нейронов Ходжкина-Хаксли: временная реализация  $x(t)$  (фиолетовый цвет), периодограммы в диапазоне  $[0;1000]$  Гц и в диапазоне  $[0;100]$  Гц с выделенными полосами частот (синий цвет).

Параметры – см. раздел 2.3.

можно отметить преобладание тета-полосы, а также активные составляющие бета- и гамма-полос.

Покажем также поведение нейрона  $x_6$  того же ансамбля при тех же параметрах и его периодограмму (рис. 3.7). Для сигнала данного нейрона можно отметить качественно схожий спектральный состав по сравнению с сигналом нейрона  $x_5$ , однако периодограмма показывает меньшую активность в бета-полосе, иной частотный состав гамма-полосы, а также разницу в составе компонент альфа- и дельта-полос.

Рассмотренные реализации и периодограммы являются лишь примерами реализаций режимов, которые можно наблюдать в малом ансамбле нейронов Ходжкина-Хаксли. Тем не менее данные примеры иллюстрируют возможность получения синтетического сигнала при помощи построения малого ансамбля моделей нейронов со сплошным спектром и его составляющими, расположенными в интересующих полосах частот, а также возможность управления спектральным составом сигналов отдельных нейронов путём вариации топологии целого ансамбля и силы связи между конкретными нейронами.

### 3.5 Выводы по третьей главе

В настоящей главе приведены результаты обработки, классификации и анализа временных реализаций ЭЭГ, полученных экспериментальным путём. В работе применялись метод машинного обучения без учителя K-Means, статистический и спектральный анализ. Кроме того, было проведено сравнение между спектральными характеристиками полученных экспериментально записей ЭЭГ и временными реализациями, полученными в ходе численных экспериментов, описанных в предыдущих главах. На основании проведённых исследований можно сделать следующие выводы:

1. При помощи алгоритма машинного обучения без учителя K-Means возможно разделить предоставленные данные ЭЭГ на три кластера в зависимости от стадии анестезии. С помощью статистического анализа было показано, что предложенный метод анализа данных позволяет выявить согласованность особенностей всех рассматриваемых записей ЭЭГ. Кроме того, такого простого метода, как алгоритм K-Means, достаточно для решения поставленной задачи и определения состояния анестезии по данным ЭЭГ.
2. Вычисление таких статистических характеристик, как среднее значение и стандартное отклонение, на полученном наборе данных эффективно при определении ключевых характеристик и поведения мозговых волн на каждом этапе эксперимента. Сделанные выводы согласуются с известной к моменту публикации информации о динамике мозговых волн.
3. С помощью численного моделирования динамики малого ансамбля нейронов Ходжкина-Хаксли возможно получить синтетический сигнал активности моделей нейронов, имеющий спектральные характеристики, сопоставимые с характеристиками экспериментальных сигналов ЭЭГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей диссертационной работе была подробно и последовательно проанализирована динамика и свойства малых ансамблей нейрона Ходжкина-Хаксли. Был проведён анализ известной информации об уединённом нейроне Ходжкина-Хаксли, а также были рассмотрены малые ансамбли моделей нейрона из двух, трёх и семи элементов. В ходе работы было тщательно исследовано влияние топологии ансамблей, силы связи и индивидуальных параметров нейронов на условия формирования динамических режимов разной сложности в ансамблях, а также на эффекты синхронизации в них.

Кроме того, в работе был предложен метод анализа данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ), позволяющий проследить динамику пяти ритмов мозга на разных стадиях эксперимента, а также была показана возможность определять состояние анестезии, в которой находится испытуемый, по данным ЭЭГ при помощи метода машинного обучения без учителя K-Means. В итоге было проведено сравнение экспериментальных сигналов ЭЭГ и сигналов, полученных в ходе численных экспериментов при помощи ансамблей нейронов Ходжкина-Хаксли.

В результате проведенных исследований были получены следующие основные результаты:

1. Показано, что в ансамбле двух связанных нейрона Ходжкина-Хаксли при большинстве значений параметров связи, токов постоянного внешнего воздействия и начальных условий нейроны могут синхронизироваться достаточно легко, находясь в возбудимом или автоколебательном режиме в зависимости от значений параметров и начальных условий. При этом при разных комбинациях параметров происходит подавление одних режимов

другими, что делает возможным синхронизацию двух нейронов как в автоколебательном режиме, так и в возбудимом.

2. Установлено, что в рассмотренных ансамблях трёх и семи связанных моделей нейронов также может наблюдаться полная или частичная синхронизация. При этом нейроны могут демонстрировать режимы различной сложности: наблюдались возбудимый режим, режимы пачек спайков, режимы автоколебаний периода 1 и периода 2, а также квазипериодические и хаотические колебания.
3. Выявлено, что в ансамбле двух связанных моделей нейронов внешнее периодическое воздействие индуцирует возникновение сложных динамических режимов, в то время как в рассмотренных ансамблях трёх и семи моделей нейронов сложные режимы могут реализовываться самостоятельно, без влияния внешнего сложного воздействия, только за счёт внутренней топологии ансамблей, значений параметров парциальных элементов и величин силы связи между ними.
4. Показано, что при помощи метода машинного обучения без учителя K-Means по спектральным данным экспериментальных сигналов ЭЭГ возможно определить степень анестезии, в которой находится испытуемое лабораторное животное. Также были выявлены закономерности динамики пяти ритмов мозга на различных стадиях эксперимента при введении различных доз анестетика.
5. Установлено, что при помощи малых сетей связанных нейронов Ходжкина-Хаксли возможно генерировать сигнал, спектральные характеристики которого качественно соотносятся с характеристиками экспериментальных данных ЭЭГ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Watts, D. J.* Collective dynamics of ‘small-world’ networks / D. J. Watts, S. H. Strogatz // *Nature*. — 1998. — Vol. 393. — Pp. 440–442.
2. Synchronization in networks of networks: The onset of coherent collective behavior in systems of interacting populations of heterogeneous oscillators / E. Barreto, B. Hunt, E. Ott, P. So // *Phys. Rev. E*. — 2008. — Vol. 77. — P. 036107.
3. *Rybalova, E.* Controlling spatiotemporal dynamics of neural networks by Lévy noise / E. Rybalova, N. Nikishina, G. Strelkova // *Chaos*. — 2024. — Vol. 34. — P. 041103.
4. *Maistrenko, Y.* Solitary state at the edge of synchrony in ensembles with attractive and repulsive interactions / Y. Maistrenko, B. Penkovsky, M. Rosenblum // *Phys. Rev. E*. — 2014. — Vol. 89. — P. 060901.
5. *Avena-Koenigsberger, A.* Communication dynamics in complex brain networks / A. Avena-Koenigsberger, B. Misic, O. Sporns // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2018. — Vol. 19. — Pp. 17–33.
6. Complexity and stability of ecological networks: a review of the theory / P. Landi, H.O. Minoarivelo, Å. Brännström, C. Hui, U. Dieckmann // *Population Ecology*. — 2018. — Vol. 60, no. 319–345.
7. *Koniaris, M.* Network analysis in the legal domain: a complex model for European Union legal sources / M. Koniaris, I. Anagnostopoulos, Y. Vassiliou // *Journal of Complex Networks*. — 2018. — Vol. 6, no. 2. — Pp. 243–268.

8. *Giaquinto, D.* Exploring meteorological droughts' spatial patterns across Europe through complex network theory / D. Giaquinto, W. Marzocchi, J. Kurths // *Nonlin. Processes Geophys.* — 2023. — Vol. 30. — Pp. 167–181.
9. *Thomas, A. J.* Multifractals and Rainfall Climate Networks / A. J. Thomas, D. Schertzer, J. Kurths. — San Francisco, California & Online, United States: American Geophysical Union, 2023.
10. Public transport networks: empirical analysis and modeling / C. von Ferber, T. Holovatch, Y. Holovatch, V. Palchykov // *The European Physical Journal B.* — 2009. — Vol. 68. — Pp. 261–275.
11. *Rocha, L. E. C.* Dynamics of air transport networks: A review from a complex systems perspective / L. E. C. Rocha // *Chinese Journal of Aeronautics.* — 2017. — Vol. 30, no. 2. — Pp. 469–478.
12. *Bright, D.* Illicit Network Dynamics: The Formation and Evolution of a Drug Trafficking Network / D. Bright, J. Koskinen, A. Malm // *Journal of Quantitative Criminology.* — 2019. — Vol. 35. — Pp. 237–258.
13. *Arinushkin, P. A.* Nonlinear damping effects in a simplified power grid model based on coupled Kuramoto-like oscillators with inertia / P. A. Arinushkin, T. E. Vadivasova // *Chaos Solitons & Fractals.* — 2021. — Vol. 152. — P. 111343.
14. Co-optimizing generation and transmission expansion with wind power in large-scale power grids—Implementation in the US Eastern Interconnection / S. You, S. W. Hadley, M. Shankar, Y. Liu // *Electric Power Systems Research.* — 2016. — Vol. 133. — Pp. 209–218.

15. *Webb, C. R.* Farm animal networks: unraveling the contact structure of the British sheep population / C. R. Webb // *Preventive Veterinary Medicine*. — 2005. — Vol. 68, no. 1. — Pp. 3–17.
16. *Tan, S.* Characterizing the effect of population heterogeneity on evolutionary dynamics on complex networks / S. Tan, J. Lü // *Scientific Reports*. — 2014. — Vol. 4. — P. 5034.
17. Research on the performance of multi-population genetic algorithms with different complex network structures / X. Shi, W. Long, Y. Li, D. Deng, Y. Wei // *Soft Computing*. — 2020. — Vol. 24. — Pp. 13441–13459.
18. Small world network models of the dynamics of HIV infection / I. T. Vieira, R. C. H. Cheng, P. R. Harper, V. de Senna // *Ann Oper Res*. — 2010. — Vol. 178. — Pp. 173–200.
19. *Gupta, S.* Networks of sexual contacts: implications for the pattern of spread of HIV / S. Gupta, R. M. Anderson, R. M. May // *AIDS*. — 1989. — Vol. 3. — Pp. 807–817.
20. *Kuperman, M.* Small world effect in an epidemiological model / M. Kuperman, G. Abramson // *Physical Review Letters*. — 2001. — Vol. 86, no. 13. — Pp. 2909–2912.
21. *He, Y.* Graph theoretical modeling of brain connectivity / Y. He, A. Evans // *Current Opinion in Neurology*. — 2010. — Vol. 23. — Pp. 341–350.
22. *Bullmore, E.* Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems / E. Bullmore, O. Sporns // *Nature Reviews*. — 2009. — Vol. 10. — Pp. 186–198.

23. *Hodgkin, A.L.* A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve / A.L. Hodgkin, A.F. Huxley // *J. Physiol.* — 1952. — Vol. 117. — Pp. 500–544.
24. *FitzHugh, R.* Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane / R. FitzHugh // *Biophys. J.* — 1961. — Vol. 1, no. 6. — P. 445–466.
25. *J. Nagumo S. Arimoto, S. Yoshizawa.* An active pulse transmission line simulating nerve axon / S. Yoshizawa J. Nagumo, S. Arimoto // *Proc. IRE.* — 1962. — Vol. 50, no. 10. — P. 2061–2070.
26. *Hindmarsh J. L., Rose R. M.* A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations / Rose R. M. Hindmarsh J. L. // *Proc. R. Soc. London B.* — 1984. — Vol. 221. — Pp. 87–102.
27. *Izhikevich, E.* Dynamical Systems in Neuroscience / E. Izhikevich. — MIT Press, Cambridge, 2007.
28. *Brette R, Gerstner W.* Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity / Gerstner W Brette R // *Journal of Neurophysiology.* — 2005. — Vol. 94, no. 5. — P. 3637–42.
29. *Richardson, Magnus J. E.* Firing-rate response of linear and nonlinear integrate-and-fire neurons to modulated current-based and conductance-based synaptic drive / Magnus J. E. Richardson // *Physical Review E.* — 2007. — Vol. 76, no. 2. — P. 021919.
30. *Naud R Marcille N, Clopath C Gerstner W.* Firing patterns in the adaptive exponential integrate-and-fire model / Clopath C Gerstner W Naud R, Marcille N // *Biological Cybernetics.* — 2008. — Vol. 99, no. 4–5. — P. 335–47.
31. The role of coupling, noise and harmonic impact in oscillatory activity of an excitable FitzHugh–Nagumo oscillator network / E. Rybalova, T. Bogatenko,

- A. Bukh, T. Vadivasova // *Izvestiya of Saratov University. Physics.* — 2023. — Vol. 23, no. 4. — Pp. 294–306.
32. Chimera states in coupled Hindmarsh-Rose neurons with  $\alpha$ -stable noise / Wang Zh, Y. Xu, Y. Li, T. Kapitaniak, J. Kurths // *Chaos, Solitons & Fractals.* — 2021. — Vol. 148. — P. 110976.
33. *T. R. Bogatenko, V. V. Semenov.* Coherence resonance in an excitable potential well / V. V. Semenov T. R. Bogatenko // *Physics Letters A.* — 2018. — Vol. 382. — Pp. 2645–2649.
34. *Aref Pariz Ingo Fischer, Alireza Valizadeh Claudio Mirasso.* Transmission delays and frequency detuning can regulate information flow between brain regions / Alireza Valizadeh Claudio Mirasso Aref Pariz, Ingo Fischer // *Biology.* — 2021. — Vol. 17, no. 4. — P. 1008129.
35. *Markus Kantner, Eckehard Schöll.* Delay-induced patterns in a two-dimensional lattice of coupled oscillators / Eckehard Schöll Markus Kantner, Serhiy Yanchuk // *Scientific Reports.* — 2015. — Vol. 5, no. 8522.
36. *Goldobin, Denis S.* Mean-field models of populations of quadratic integrate-and-fire neurons with noise on the basis of the circular cumulant approach / Denis S. Goldobin // *Chaos.* — 2021. — Vol. 31, no. 083112.
37. *Denis S. Goldobin Maria V. Ageeva, Matteo di Volo Ferdinand Tixidre.* Synaptic shot noise triggers fast and slow global oscillations in balanced neural networks / Matteo di Volo Ferdinand Tixidre Denis S. Goldobin, Maria V. Ageeva, Alessandro Torcini // *Phys. Rev. E.* — 2025. — Vol. 112, no. 034301.
38. *Oleksandr V. Popovych, Serhiy Yanchuk.* Delay- and Coupling-Induced Firing Patterns in Oscillatory Neural Loops / Serhiy Yanchuk Oleksandr V. Popovych, Peter A. Tass // *Phys. Rev. Lett.* — 2011. — Vol. 107, no. 228102.

39. *S. A. Plotnikov J. Lehnert, A. L. Fradkov.* Synchronization in heterogeneous FitzHugh-Nagumo networks with hierarchical architecture / A. L. Fradkov S. A. Plotnikov, J. Lehnert, E. Schöll // *Phys. Rev. E.* — 2016. — Vol. 94, no. 012203.
40. *J. Lehnert T. Dahms, P. Hövel.* Loss of synchronization in complex neuronal networks with delay / P. Hövel J. Lehnert, T. Dahms, E. Schöll // *Europhysics Letters.* — 2011. — Vol. 96, no. 60013.
41. *Zahra G. Esfahani Leonardo L. Gollo, Alireza Valizadeh.* Stimulus-dependent synchronization in delayed-coupled neuronal networks / Alireza Valizadeh Zahra G. Esfahani, Leonardo L. Gollo // *Scientific Reports.* — 2016. — Vol. 6, no. 23471.
42. *Aref Pariz Zahra G. Esfahani, Shervin S. Parsi Alireza Valizadeh Santiago Canals Claudio R. Mirasso.* High frequency neurons determine effective connectivity in neuronal networks / Shervin S. Parsi Alireza Valizadeh Santiago Canals Claudio R. Mirasso Aref Pariz, Zahra G. Esfahani // *NeuroImage.* — 2018. — Vol. 166. — Pp. 349–359.
43. *T. R. Bogatenko A. V. Bukh, V. S. Anishchenko G. I. Strelkova.* Synchronization Effects in a Two-Layer Network of Nonlocally Coupled Chaotic Maps with Dissipative and Inertial Intercoupling / V. S. Anishchenko G. I. Strelkova T. R. Bogatenko, A. V. Bukh // *Izvestiya of Saratov University. Physics.* — 2020. — Vol. 20, no. 42-54.
44. *T. R. Bogatenko A. V. Bukh, G. I. Strelkova.* Peculiarities of Synchronization in a Two-Layer Network of Chaotic Maps with Inhomogeneous Interlayer Coupling / G. I. Strelkova T. R. Bogatenko, A. V. Bukh // *Nelineinaya Dinamika.* — 2021. — Vol. 17. — Pp. 103–117.

45. *Denis S. Goldobin, Maria V. Ageeva.* Low-dimensional dynamics of a sparse balanced synaptic network of quadratic integrate-and-fire neurons / Maria V. Ageeva Denis S. Goldobin // *European Physical Journal: Special Topics.* — 2025.
46. Hierarchical modularity in human brain functional networks / D. Meunier, R. Lambiotte, A. Fornito, K. D. Ersche, E. T. Bullmore // *Frontiers in Neuroinformatics.* — 2009. — Vol. 3. — P. 37.
47. *Danilo Benozzo Giorgia Baron, Ludovico Coletta Alessandro Chiuso Alessandro Gozzi.* Macroscale coupling between structural and effective connectivity in the mouse brain / Ludovico Coletta Alessandro Chiuso Alessandro Gozzi Danilo Benozzo, Giorgia Baron, Alessandra Bertoldo // *Scientific Reports.* — 2024. — Vol. 14, no. 3142.
48. *Panagiotis Fotiadis Linden Parkes, Kathryn A. Davis Theodore D. Satterthwaite Russell T. Shinohara.* Structure–function coupling in macroscale human brain networks / Kathryn A. Davis Theodore D. Satterthwaite Russell T. Shinohara Panagiotis Fotiadis, Linden Parkes, Dani S. Bassett // *Nature Reviews Neuroscience.* — 2024. — Vol. 25. — P. 688–704.
49. *Arzu C. Has Silemek Haitao Chen, Pascal Sati.* The brain’s first ”traffic map” through Unified Structural and Functional Connectivity (USFC) modeling / Pascal Sati Arzu C. Has Silemek, Haitao Chen, Wei Gao // *Communications Biology.* — 2024. — Vol. 7, no. 1477.
50. *Krivososov M. Nazarenko T., Ushakov V. Vlasenko D. Zakharov D. Shangbin C. Blyus O. Zaikin A.* Analysis of Multidimensional Clinical and Physiological Data with Synolitical Graph Neural Networks / Ushakov V. Vlasenko D. Zakharov D. Shangbin C. Blyus O. Zaikin A. Krivososov M., Nazarenko T. // *Technologies.* — 2025. — Vol. 13, no. 13.

51. *Olesia Dogonasheva Boris Gutkin, Denis Zakharov*. Cluster formation in modular pyramidal-interneuron gamma networks under spike-frequency adaptation / Denis Zakharov Olesia Dogonasheva, Boris Gutkin // *European Physical Journal: Special Topics*. — 2025. — Vol. 234. — P. 4453–4467.
52. *Vlasenko D. V. Ushakov V. G., Zaikin A. A. Zakharov D. G.* Comparison of ensemble and correlation graphs in the task of classifying brain states based on fMRI data / Zaikin A. A. Zakharov D. G. Vlasenko D. V., Ushakov V. G. // *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. — 2025. — Vol. 33. — Pp. 557–566.
53. *Храмов А.Е. Фролов Н.С., Максименко В.А. Куркин С.А. Казанцев В.Б. Писарчик А.Н.* Функциональные сети головного мозга: от восстановления связей до динамической интеграции / Максименко В.А. Куркин С.А. Казанцев В.Б. Писарчик А.Н. Храмов А.Е., Фролов Н.С. // *Успехи физических наук*. — 2021. — Vol. 191. — P. 584–616.
54. *Arseniy Gladkov Yana Pigareva, Daria Kutiyina Vladimir Kolpakov Anton Bukatin Irina Mukhina Victor Kazantsev*. Design of Cultured Neuron Networks in vitro with Predefined Connectivity Using Asymmetric Microfluidic Channels / Daria Kutiyina Vladimir Kolpakov Anton Bukatin Irina Mukhina Victor Kazantsev Arseniy Gladkov, Yana Pigareva, Alexey Pimashkin // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7, no. 15625.
55. *Gregory J. Brewer Michael D. Boehler, Stathis Leondopoulos Liangbin Pan Sankaraleengam Alagapan Thomas B. DeMarse Bruce C. Wheeler*. Toward a self-wired active reconstruction of the hippocampal trisynaptic loop: DG-CA3 / Stathis Leondopoulos Liangbin Pan Sankaraleengam Alagapan Thomas B. DeMarse Bruce C. Wheeler Gregory J. Brewer, Michael D. Boehler // *Front. Neural Circuits*. — 2013. — Vol. 7, no. 165.

56. *Thibault Honegger Moritz I. Thielen, Soheil Feizi Neville E. Sanjana*. Microfluidic neurite guidance to study structure-function relationships in topologically-complex population-based neural networks / Soheil Feizi Neville E. Sanjana Thibault Honegger, Moritz I. Thielen, Joel Voldman // *Scientific Reports*. — 2016. — Vol. 6, no. 28384.
57. *Pasculli G. Virgolin M., Myles P. Vidovszky A. Fisher C. Biasin E. Mourby M. Pappalardo F. D'Amico S. Torchia M. Chebykin A. Carbone V. Emili L.* Synthetic Data in Healthcare and Drug Development: Definitions, Regulatory Frameworks, Issues / Myles P. Vidovszky A. Fisher C. Biasin E. Mourby M. Pappalardo F. D'Amico S. Torchia M. Chebykin A. Carbone V. Emili L. Pasculli G., Virgolin M., Roeshammar D. // *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. — 2025. — Vol. 14, no. 5. — P. 840–852.
58. *Abowd J. M., Lane J.* New Approaches to Confidentiality Protection: Synthetic Data, Remote Access and Research Data Centers / Lane J. Abowd J. M. — Springer Berlin Heidelberg, 2004.
59. *Goriely, Alain.* Eighty-six billion and counting: do we know the number of neurons in the human brain? / Alain Goriely // *Brain*. — 2024. — Vol. 148, no. 3. — P. 689–691.
60. *Christopher S. von Bartheld Jami Bahney, Suzanaerculano-Houzel.* The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting / Suzanaerculano-Houzel Christopher S. von Bartheld, Jami Bahney // *The Journal of Comparative Neurology*. — 2016. — Vol. 524. — Pp. 3865–3895.
61. *Alexander Shapson-Coe Michal Januszewski, Daniel R. Berger-Art Pope Yue-long Wu Tim Blakely Richard L. Schalek Peter H. Li Shuohong Wang Jeremy Maitin-Shepard Neha Karlupia Sven Dorkenwald Evelina Sjostedt Laramie Leavitt Dongil Lee Luke Bailey Angerica Fitzmaurice Rohin Kar Benjamin*

- Field Hank Wu Julian Wagner-Carena David Aley Joanna Lau Zudi Lin Donglai Wei Hanspeter Pfister Adi Peleg Viren Jain Jeff W. Lichtman.* A connectomic study of a petascale fragment of human cerebral cortex / Daniel R. Berger-Art Pope Yuelong Wu Tim Blakely Richard L. Schalek Peter H. Li Shuohong Wang Jeremy Maitin-Shepard Neha Karlupia Sven Dorkenwald Evelina Sjostedt Laramie Leavitt Dongil Lee Luke Bailey Angerica Fitzmaurice Rohin Kar Benjamin Field Hank Wu Julian Wagner-Carena David Aley Joanna Lau Zudi Lin Donglai Wei Hanspeter Pfister Adi Peleg Viren Jain Jeff W. Lichtman Alexander Shapson-Coe, Michal Januszewski // *bioRxiv.* — 2021.
62. *Alexander Shapson-Coe Michał Januszewski, Daniel R. Berger-Art Pope Yuelong Wu Tim Blakely Richard L. Schalek Peter H. Li Shuohong Wang Jeremy Maitin-Shepard Neha Karlupia Sven Dorkenwald Evelina Sjostedt Laramie Leavitt Dongil Lee Jakob Troidl Forrest Collman Luke Bailey Angerica Fitzmaurice Rohin Kar Benjamin Field-Hank Wu Julian Wagner-Carena David Aley Joanna Lau Zudi Lin Donglai Wei Hanspeter Pfister Adi Peleg Viren Jain.* A petavoxel fragment of human cerebral cortex reconstructed at nanoscale resolution / Daniel R. Berger-Art Pope Yuelong Wu Tim Blakely Richard L. Schalek Peter H. Li Shuohong Wang Jeremy Maitin-Shepard Neha Karlupia Sven Dorkenwald Evelina Sjostedt Laramie Leavitt Dongil Lee Jakob Troidl Forrest Collman Luke Bailey Angerica Fitzmaurice Rohin Kar Benjamin Field-Hank Wu Julian Wagner-Carena David Aley Joanna Lau Zudi Lin Donglai Wei Hanspeter Pfister Adi Peleg Viren Jain Alexander Shapson-Coe, Michał Januszewski, Jeff W. Lichtman // *Science.* — 2024. — Vol. 384.
63. *Guozheng Feng Yiwen Wang, Weijie Huang Haojie Chen-Jian Cheng Ni Shu.* Spatial and temporal pattern of structure–function coupling of human brain connectome with development / Weijie Huang Haojie Chen-Jian Cheng Ni Shu Guozheng Feng, Yiwen Wang // *eLife.* — 2024. — P. RP93325.

64. *Qiang Li Greg Ver Steeg, Shujian Yu.* Functional Connectome of the Human Brain with Total Correlation / Shujian Yu Qiang Li, Greg Ver Steeg, Jesus Malo // *Entropy*. — 2022. — Vol. 24. — P. 1725.
65. *Vasilii Tiselko Olesia Dogonasheva, Artem Myshkin Denis Zakharov-Olga Valba.* Interaction of Functional Brain Networks Is Associated With k-Clique Percolation in the Human Structural Connectome / Artem Myshkin Denis Zakharov-Olga Valba Vasilii Tiselko, Olesia Dogonasheva // *Human Brain Mapping*. — 2025. — Vol. 46, no. e70343.
66. *Чеснокова Н.П Бриль Г.Е., Моррисон В.В. Понукалина Е.В.-Полутова Н.В.* Лекция 3. Физиологические механизмы нервной и гуморальной регуляции дыхания / Моррисон В.В. Понукалина Е.В.-Полутова Н.В. Чеснокова Н.П, Бриль Г.Е. // *Научное обозрение. Медицинские науки*. — 2017. — Vol. 2. — Pp. 36–39.
67. *Р. Шмидт, Г. Тевс.* Физиология человека. Т. 1 / Г. Тевс Р. Шмидт. — Москва. Мир, 1996. — P. 323.
68. *Brazier, Mary A. B.* The Analysis of Brain Waves / Mary A. B. Brazier // *Scientific American*. — 1962. — Vol. 206, no. 6. — Pp. 142–155.
69. *da Silva, Fernando Lopes.* Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks / Fernando Lopes da Silva // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. — 1991. — Vol. 79. — Pp. 81–93.
70. *Lee, S. G.* Synchrony and Clustering in Two and Three Synaptically Coupled Hodgkin–Huxley Neurons with a Time Delay / S. G. Lee, S. Kim, H. Kook // *International Journal of Bifurcation and Chaos*. — 1997. — Vol. 7, no. 4. — Pp. 889–895.

71. *Hansel, D.* Phase Dynamics for Weakly Coupled Hodgkin-Huxley Neurons / D. Hansel, G. Mato, C. Meunier // *Europhysics Letters*. — 1993. — Vol. 23, no. 5. — P. 367.
72. Stability of synchronous oscillations in a system of Hodgkin-Huxley neurons with delayed diffusive and pulsed coupling / E. Rossoni, Y. Chen, M. Ding, J. Feng // *Phys. Rev. E*. — 2005. — Vol. 71. — P. 061904.
73. *Labourian, I.* Synchronization of coupled equations of Hodgkin-Huxley type / I. Labourian, H. M. Rodrigues // *Dynamics of Continuous, Discrete and Impulsive Systems Series A: Mathem. Analysis*. — 2003. — Vol. 10, no. 1. — Pp. 436–476.
74. *Aguilar-López, R.* Synchronization of a coupled Hodgkin–Huxley neurons via high order sliding-mode feedback / R. Aguilar-López, R. Martínez Guerra // *Chaos, Solitons & Fractals*. — 2008. — Vol. 37. — Pp. 539–546.
75. *Zhou, C.* Noise-induced synchronization and coherence resonance of a Hodgkin–Huxley model of thermally sensitive neurons / C. Zhou, J. Kurths // *Chaos*. — 2003. — Vol. 13. — Pp. 401–409.
76. *Bogatenko, T.* The role of coupling and external current in two coupled Hodgkin–Huxley neurons / T. Bogatenko, K. Sergeev, G. Strelkova // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. — 2025. — Vol. 35, no. 2. — P. 023149.
77. *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition* / Wulfram Gerstner, Werner M Kistler, Richard Naud, Liam Paninski. — Cambridge University Press, 2014.
78. *Pospischil M., Toledo-Rodriguez M. Monier C. Piwkowska-Z. Bal T. Frégnac Y. Markram H.* Minimal Hodgkin-Huxley type models for different classes of

- cortical and thalamic neurons / Toledo-Rodriguez M. Monier C. Piwkowska-Z. Bal T. Frégnac Y. Markram H. Pospischil, M., A. Destexhe // *Biological cybernetics*. — 2008. — Vol. 99, no. 4-5. — P. 427–441.
79. *Dávid Cserecsik Imre Farkas, Gábor Szederkényi Erik Hrabovszky-Zsolt Liposits Katalin M. Hangos*. Hodgkin–Huxley type modelling and parameter estimation of GnRH neurons / Gábor Szederkényi Erik Hrabovszky-Zsolt Liposits Katalin M. Hangos Dávid Cserecsik, Imre Farkas // *Biosystems*. — 2010. — Vol. 100, no. 3. — Pp. 198–207.
80. *Rinzel, J.* Numerical calculation of stable and unstable periodic solutions to the Hodgkin-Huxley equations / J. Rinzel, R. N. Miller // *Mathematical Biosciences*. — 1980. — Vol. 49, no. 1-2. — Pp. 27–59.
81. *Guckenheimer, John*. Chaos in the Hodgkin–Huxley Model / John Guckenheimer, Ricardo A. Oliva // *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*. — 2002. — Vol. 1, no. 1. — Pp. 105–114.
82. *Huygens, Ch.* Horologium Oscillatorium / Ch. Huygens. — Paris: Parisiis, 1673. — P. 182.
83. *Arkady Pikovsky Michael Rosenblum, Jürgen Kurths*. Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences / Jürgen Kurths Arkady Pikovsky, Michael Rosenblum. — Cambridge University Press, 2001.
84. *K., Pearson*. VII. Mathematical contributions to the theory of evolution.—III. regression, heredity, and panmixia / Pearson K. // *Philos Trans R Soc Lond Ser A*. — 1896. — Vol. 187. — Pp. 253–318.
85. *Dunn, O. J.* Applied statistics: analysis of variance and regression / O. J. Dunn, V. A. Clark. — John Wiley & Sons, Inc., 1986.

86. *Lee Rodgers, J.* Thirteen ways to look at the correlation coefficient / J. Lee Rodgers, W. A. Nicewander // *Amer Statist.* — 1988. — Vol. 42, no. 1. — Pp. 59–66.
87. *I.A. Shepelev A.V. Bukh, G.I. Strelkova V.S. Anishchenko.* Anti-phase relay synchronization of wave structures in a heterogeneous multiplex network of 2D lattices / G.I. Strelkova V.S. Anishchenko I.A. Shepelev, A.V. Bukh // *Chaos, Solitons & Fractals.* — 2021. — Vol. 143, no. 110545.
88. *Igor A. Shepelev Sishu S. Muni, Eckehard Schöll-Galina I. Strelkova.* Repulsive inter-layer coupling induces anti-phase synchronization / Eckehard Schöll-Galina I. Strelkova Igor A. Shepelev, Sishu S. Muni // *Chaos.* — 2021. — Vol. 31, no. 063116.
89. *Elena Rybalova Alexsey Ryabov, Sishu Shankar Muni.* Coherence-resonance patterning in neural map networks under Gaussian and Levy noise / Sishu Shankar Muni Elena Rybalova, Alexsey Ryabov, Galina Strelkova // *The European Physical Journal. Special Topics.* — 2025.
90. *N. Nikishina E. Rybalova, G. Strelkova T. Vadivasova.* Noise-modulated non-local coupling: Chimera suppression and beyond / G. Strelkova T. Vadivasova N. Nikishina, E. Rybalova // *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation.* — 2024. — Vol. 128, no. 107676.
91. *Анищенко В.С., Вадивасова Т.Е.* Лекции по нелинейной динамике / Вадивасова Т.Е. Анищенко В.С. — Саратов: Издательство Саратовского университета, 2010.
92. *Разыграев А. В. Керкешко Г. О., Арутюнян А. В.* Пути циркадианного контроля продукции гонадотропин-рилизинг-гормона / Арутюнян А. В. Разыграев А. В., Керкешко Г. О. // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2011. — Vol. 60, no. 2. — Pp. 88–98.

93. *Czeisler C. A., Duffy J. F. Shanahan T. L. Brown E. N. Mitchell J. F. Rimmer D. W. Ronda J. M. Silva E. J.-Allan J. S. Emens J. S. Dijk D. J.* Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker / Duffy J. F. Shanahan T. L. Brown E. N. Mitchell J. F. Rimmer D. W. Ronda J. M. Silva E. J.-Allan J. S. Emens J. S. Dijk D. J. Czeisler, C. A., R. E. Kronauer // *Science*. — 1999. — Vol. 284, no. 5423. — P. 2177–2181.
94. *Jimeng Su Ying Song, Zhipeng Zhu Xinyue Huang Jibiao Fan Jie Qiao.* Cell–cell communication: new insights and clinical implications / Zhipeng Zhu Xinyue Huang Jibiao Fan Jie Qiao Jimeng Su, Ying Song, Fengbiao Mao // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. — 2024. — Vol. 9, no. 196.
95. *Гуревич М. И., Бернштен С. А.* Основы гемодинамики / Бернштен С. А. Гуревич М. И. — Киев: Наук. думка, 1979.
96. *Bogatenko, T.* Signal propagation in small networks of Hodgkin-Huxley neurons / T. Bogatenko, K. Sergeev, G. Strelkova // *Frontiers in Network Physiology*. — 2025. — Vol. 5, no. 1729999.
97. *Oldham, S.* The development of brain network hubs / S. Oldham, A. Fornito // *Developmental cognitive neuroscience*. — 2019. — 04. — Vol. 36, no. 100607.
98. Brain hubs defined in the group do not overlap with regions of high inter-individual variability / Derek M. Smith, Brian T. Kraus, Ally Dworetzky, Evan M. Gordon, Caterina Gratton // *NeuroImage*. — 2023. — Vol. 277. — P. 120195.
99. *Sophie Achard Raymond Salvador, Brandon Whitcer John Suckling.* A Resilient, Low-Frequency, Small-World Human Brain Functional Network with Highly Connected Association Cortical Hubs / Brandon Whitcer John Suckling Sophie Achard, Raymond Salvador, Ed Bullmore // *Journal of Neuroscience*. — 2006. — Vol. 26, no. 1. — Pp. 63–72.

100. Evidence for Hubs in Human Functional Brain Networks / Jonathan D. Power, Bradley L. Schlaggar, Christina N. Lessov-Schlaggar, Steven E. Petersen // *Neuron*. — 2013. — Vol. 79, no. 4. — Pp. 798–813.
101. *Tomasi, Dardo*. Functional connectivity hubs in the human brain / Dardo Tomasi, Nora D. Volkow // *NeuroImage*. — 2011. — Vol. 57, no. 3. — Pp. 908–917. — Special Issue: Educational Neuroscience.
102. Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain / M.P. van den Heuvel, C.J. Stam, M. Boersma, H.E. Hulshoff Pol // *NeuroImage*. — 2008. — Vol. 43, no. 3. — Pp. 528–539.
103. *Fransson, Peter*. Temporal flow of hubs and connectivity in the human brain / Peter Fransson, William H. Thompson // *NeuroImage*. — 2020. — Vol. 223. — P. 117348.
104. *M.A. Bertolero B.T. Yeo, M. D’Esposito*. The modular and integrative functional architecture of the human brain / M. D’Esposito M.A. Bertolero, B.T. Yeo // *Proceed. Nat. Acad. Sci.* — 2015. — Vol. 112. — Pp. E6798–E6807.
105. *Hilgetag C. C., Burns G. A. O’Neill M. A. Scannell J. W.* Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque monkey and the cat / Burns G. A. O’Neill M. A. Scannell J. W. Hilgetag, C. C., M. P. Young // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. — 2000. — Vol. 355, no. 1393. — P. 91–110.
106. *Arnatkevičiūtė A Fulcher BD, Pockock R Fornito A*. Hub connectivity, neuronal diversity, and gene expression in the *Caenorhabditis elegans* connectome / Pockock R Fornito A Arnatkevičiūtė A, Fulcher BD // *PLoS Comput Biol*. — 2018. — Vol. 14, no. 1005989.

107. *Beul S., Barbas H.* Predictive Structural Model of the Primate Connectome / Barbas H. Beul, S., C. A Hilgetag // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7, no. 43176.
108. *Connectomics-Based Analysis of Information Flow in the Drosophila Brain / Chi-Tin Shih, Olaf Sporns, Shou-Li Yuan, Ta-Shun Su, Yen-Jen Lin, Chao-Chun Chuang, Ting-Yuan Wang, Chung-Chuang Lo et al.* // *Current Biology*. — 2015. — Vol. 25, no. 10. — Pp. 1249–1258.
109. *B., Musizza.* Monitoring the Depth of Anaesthesia / Musizza B., Ribaric S. // *Sensors*. — 2010. — Vol. 10, no. 12. — Pp. 10896–10935.
110. *W., Buhre.* Perioperative management and monitoring in anaesthesia / Buhre W., Rossaint R. // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362, no. 9398. — Pp. 1893–1846.
111. *Ajit P. Yoganathan, Ramesh Gupta.* Fast Fourier transform in the analysis of biomedical data / Ramesh Gupta Ajit P. Yoganathan, William H. Corcoran // *Medical & Biological Engineering & Computing*. — 1976. — Vol. 14. — P. 239–245.
112. *Harris, C M.* The Fourier analysis of biological transients / C M Harris // *J Neurosci Methods*. — 1998. — Vol. 83. — Pp. 15–34.
113. *R. Priyadharsini, S. Sasipriya.* A novel hybrid fast Fourier transform processor in 5G+ and bio medical applications / S. Sasipriya R. Priyadharsini // *Microprocessors and Microsystems*. — 2024. — Vol. 105, no. 105022.
114. *C. Saravanakumar S. Marirajan, A. Pandian.* Advancing Genomic Diagnostics: Fast Fourier Transform Optimization and Machine Learning in Huntington's Disease Detection / A. Pandian C. Saravanakumar, S. Marirajan, K. Durgadevi // *Journal of Electronics, Electromedical Engineering, and Medical Informatics*. — 2025. — Vol. 7. — Pp. 283–294.

115. *Max Ward Bac Dao, Amitava Datta & Zhaoyu Li*. Fast Fourier transform is a training-free, ultrafast, highly efficient, and fully interpretable approach for epigenomic data compression / Amitava Datta & Zhaoyu Li Max Ward, Bac Dao // *Scientific Reports*. — 2026. — Vol. 16, no. 1669.
116. *Malik P., Pathania M*. Overview of artificial intelligence in medicine / Pathania M. Malik P., Rathaur V.K. // *J Family Med Prim Care*. — 2019. — Vol. 8, no. 7. — Pp. 2328–2331.
117. *Semyachkina-Glushkovskaya O.V. Karavaev A.S., Prokhorov M.D. Runnova A.E. Borovkova E.I. Ishbulatov Yu.M. Hramkov A.N. Kulminskiy D.D. Semenova N.I. Sergeev K.S. Slepnev A.V. Sitnikova E. Yu. Zhuravlev M.O. Fedosov I.V. Shirokov A.A. Blokhina I.A. Dubrovski A.I. Terskov A.V. Khorovodov A.P. Ageev V.B. Elovenko D.A. Evsukova A.S. Adushkina V.V. Telnova V.V. Postnov D.E. Penzel T.U. Kurths J.G.* EEG biomarkers of activation of the lymphatic drainage system of the brain during sleep and opening of the blood-brain barrier / Prokhorov M.D. Runnova A.E. Borovkova E.I. Ishbulatov Yu.M. Hramkov A.N. Kulminskiy D.D. Semenova N.I. Sergeev K.S. Slepnev A.V. Sitnikova E. Yu. Zhuravlev M.O. Fedosov I.V. Shirokov A.A. Blokhina I.A. Dubrovski A.I. Terskov A.V. Khorovodov A.P. Ageev V.B. Elovenko D.A. Evsukova A.S. Adushkina V.V. Telnova V.V. Postnov D.E. Penzel T.U. Kurths J.G. Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Karavaev A.S. // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. — 2023. — Vol. 21. — Pp. 758–768.
118. *Sergeev K. Runnova A., Zhuravlev M. Sitnikova E. Rutskova E. Smirnov K. Slepnev A.* Simple method for detecting sleep episodes in rats ECoG using machine learning / Zhuravlev M. Sitnikova E. Rutskova E. Smirnov K. Slepnev A. Sergeev K., Runnova A., Semenova N. // *Chaos, Solitons & Fractals*. — 2023. — Vol. 173. — P. 113608.

119. *T. R. Bogatenko K. S. Sergeev, A. S. Slepnev J. Kurths N. I. Semenova.* Symbiosis of an artificial neural network and models of biological neurons: Training and testing / A. S. Slepnev J. Kurths N. I. Semenova T. R. Bogatenko, K. S. Sergeev // *Chaos*. — 2023. — Vol. 33, no. 073122.
120. *Pitsik E.N. Maximenko V.A., Kurkin S.A. Sergeev A.P. Stoyanov D. Paunova R. Kandilarova S. Simeonova D. Hramov A.E.* The topology of fMRI-based networks defines the performance of a graph neural network for the classification of patients with major depressive disorder / Kurkin S.A. Sergeev A.P. Stoyanov D. Paunova R. Kandilarova S. Simeonova D. Hramov A.E. Pitsik E.N., Maximenko V.A. // *Chaos, Solitons & Fractals*. — 2023. — Vol. 167, no. 113041.
121. *Karpov O.E. Grubov V.V., Maksimenko V.A. Kurkin S.A. Smirnov N.M. Utyashev N.P. Andrikov D.A. Shusharina N.N. Hramov A.E.* Extreme value theory inspires explainable machine learning approach for seizure detection / Maksimenko V.A. Kurkin S.A. Smirnov N.M. Utyashev N.P. Andrikov D.A. Shusharina N.N. Hramov A.E. Karpov O.E., Grubov V.V. // *Scientific Reports*. — 2022. — Vol. 12, no. 11474.
122. *I., Nikolenko S.* Synthetic Data for Deep Learning / Nikolenko S. I. — Springer Cham, 2021.
123. *Bogatenko T. R., Sergeev K. S.* Application of machine learning and statistics to anaesthesia detection from EEG data / Sergeev K. S. Bogatenko T. R., Strelkova G. I. // *Izvestiya of Saratov University. Physics*. — 2024. — Vol. 24, no. 3. — Pp. 209–215.
124. *S. J. van Albada, P. A. Robinson.* Relationships between Electroencephalographic Spectral Peaks Across Frequency Bands / P. A. Robinson S. J. van Albada // *Frontiers in human neuroscience*. — 2013. — Vol. 7.

125. *Baumeister J. Barthel T., Geiss K.R. Weiss M.* Influence of phosphatidylserine on cognitive performance and cortical activity after induced stress / Geiss K.R. Weiss M. Baumeister J., Barthel T. // *Nutritional Neuroscience*. — 2008. — Vol. 11, no. 3. — P. 103–110.
126. *De Gennaro L. Ferrara M., Bertini M.* The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: is it the 'forerunner' of delta waves? / Bertini M. De Gennaro L., Ferrara M. // *Neuroscience Letters*. — 2000. — Vol. 291, no. 1. — P. 41–43.
127. *Jensen O., Mazaheri A.* Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition / Mazaheri A. Jensen O. // *Front Hum Neurosci*. — 2010. — Vol. 4, no. 186.
128. *Lomas T., Ivtzan I.* A systematic review of the neurophysiology of mindfulness on EEG oscillations / Ivtzan I. Lomas T., Cynthia H.Y. Fu // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2015. — Vol. 57. — Pp. 401–410.
129. *B.C., Lega.* Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories / Lega B.C., Jacobs J. // *Hippocampus*. — 2012. — Vol. 22, no. 4. — Pp. 748–761.
130. *C.D., Tesche.* Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task / Tesche C.D., Karhu J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. — 2000. — Vol. 97, no. 2. — P. 919–924.
131. *R., Llinás.* Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans / Llinás R., Ribary U. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1993. — Vol. 90, no. 5. — Pp. 2078–2081.
132. *D., Baldauf.* Neural Mechanisms of Object-Based Attention / Baldauf D., Desimone R. // *Science*. — 2014. — Vol. 344, no. 6182. — Pp. 424–427.

133. *Borjigin J. Lee U.C., Liu T. Pal D. Huff S. Klarr D. Sloboda J. Hernandez J. Wang M.M.* Surge of neurophysiological coherence and connectivity in the dying brain / Liu T. Pal D. Huff S. Klarr D. Sloboda J. Hernandez J. Wang M.M. Borjigin J., Lee U.C., Mashourc G.A. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2013. — Vol. 110, no. 35. — P. 14432–14437.
134. *Li D. Mabrouk O.S., Liu T. Tian F. Xu G. Rengifo S. Choi S.J. Mathur A. Crooks C.P. Kennedy R.T. Wang M.M. Ghanbari H. Borjigin J.* Asphyxia-activated corticocardiac signaling accelerates onset of cardiac arrest / Liu T. Tian F. Xu G. Rengifo S. Choi S.J. Mathur A. Crooks C.P. Kennedy R.T. Wang M.M. Ghanbari H. Borjigin J. Li D., Mabrouk O.S. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2015. — Vol. 112, no. 16. — P. 2073–2082.
135. *Haken, H.* Principles of Brain Functioning: A Synergetic Approach to Brain Activity / H. Haken. — Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.
136. *McAuley, J. H.* Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control / J. H. McAuley, C. D. Marsden // *Brain.* — 2000. — 08. — Vol. 123, no. 8. — Pp. 1545–1567.
137. *Shusterman, Vladimir.* From baseline to epileptiform activity: A path to synchronized rhythmicity in large-scale neural networks / Vladimir Shusterman, William C. Troy // *Phys. Rev. E.* — 2008. — Jun. — Vol. 77. — P. 061911.
138. *Welch, P.* The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms / P. Welch // *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics.* — 1967. — Vol. 15, no. 2. — Pp. 70–73.