



Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2024. Т. 32, № 3  
Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Applied Nonlinear Dynamics. 2024;32(3)

Научная статья  
УДК 530.182

DOI: 10.18500/0869-6632-003113  
EDN: DFZESJ

### Режимы синхронизации в кольце нейронов гиппокампа грызунов при лимбической эпилепсии

М. В. Корнилов<sup>1,2</sup>✉, А. А. Капустников<sup>1,2</sup>, Е. А. Созонов<sup>2</sup>, М. В. Сысоева<sup>1</sup>, И. В. Сысоев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Россия

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия  
E-mail: ✉kornilovmv@gmail.com, anton.kapustnikov.02@mail.ru, infagot@gmail.com,  
bobrichkek@mail.ru, ivssci@gmail.com

Поступила в редакцию 19.11.2023, принята к публикации 18.02.2024,  
опубликована онлайн 7.05.2024, опубликована 31.05.2024

**Аннотация.** Цель настоящего исследования — рассмотреть кольцевую структуру из нейронов гиппокампа, которая может быть ответственна за генерацию основного ритма при лимбической эпилепсии. **Методы.** Уравнения модели решались численно. Чтобы определить области существования колебательных и возбудимых режимов для отдельного нейрона, был сделан бифуркационный анализ по параметру проводимости утечки. Запаздывание в связях моделировалось инерционностью синапса без введения явной задержки. Для определения пределов устойчивости генерации разрывались некоторые связи, а также вводилась расстройка по параметрам между нейронами в кольце. **Результаты.** В модели отдельного нейрона обнаружена область бистабильности, при которой устойчивый фокус сосуществует с циклом. В кольце обнаружены два основных режима синхронизации. Один из них наследует частоту индивидуальных колебаний при малом относительно периода фазовом сдвиге между отдельными нейронами. Во втором режиме частота зависит от числа нейронов, а фазовый сдвиг между соседними нейронами равен отношению периода к числу нейронов в кольце. Второй режим с различными частотами может реализовываться как для параметров отдельного нейрона, соответствующих бистабильному режиму, так и для параметров, когда для отдельного нейрона существует только устойчивый фокус. При малой расстройке (порядка 2% по абсолютной величине) по параметрам второй синхронный режим сохраняется. **Заключение.** Показано, что в математической модели кольца нейронов гиппокампа, где для отдельных нейронов учтены все основные существенные токи, а их параметры могут различаться, в относительно широкой области по параметру проводимости утечки существует колебательный режим, частота которого определяется длиной кольца и синаптической проводимостью, а не параметрами отдельного нейрона. При этом небольшое изменение синаптической проводимости может приводить к резкому (в 2–7 раз) изменению частоты генерации.

**Ключевые слова:** модель Ходжкина–Хаксли, нейронные сети, коллективная динамика, гиппокамп, пирамидный нейрон, эпилепсия.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 19-72-10030-П, <https://rscf.ru/project/19-72-10030/>.

**Для цитирования:** Корнилов М. В., Капустников А. А., Созонов Е. А., Сысоева М. В., Сысоев И. В. Режимы синхронизации в кольце нейронов гиппокампа грызунов при лимбической эпилепсии // Известия вузов. ПНД. 2024. Т. 32, № 3. С. 357–375. DOI: 10.18500/0869-6632-003113. EDN: DFZESJ

Статья опубликована на условиях Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

## Synchronization regimes in the ring of rodent hippocampal neurons at limbic epilepsy

M. V. Kornilov<sup>1,2</sup>✉, A. A. Kapustnikov<sup>1,2</sup>, E. A. Sozonov<sup>2</sup>, M. V. Sysoeva<sup>1</sup>, I. V. Sysoev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Saratov Branch of Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, Russia

<sup>2</sup>Saratov State University, Russia

E-mail: ✉kornilovmv@gmail.com, anton.kapustnikov.02@mail.ru, infagot@gmail.com,  
bobrichkek@mail.ru, ivssci@gmail.com

Received 19.11.2023, accepted 18.02.2024, available online 7.05.2024, published 31.05.2024

**Abstract.** This study *aims* to consider an ensemble of hippocampal neurons coupled in a ring, which may be responsible for generation of the primary rhythm at limbic epilepsy. *Methods.* Model equations were solved numerically. To determine the areas of oscillatory and excitable regime existence for a single neuron, the bifurcation analysis for the leakage conductivity parameter was performed. The coupling delays was not implemented directly, instead, inertia in the synapse was introduced. To determine the stability of generation some couplings were removed and parameter detuning was introduced. *Results.* In the single neuron model the bistability region was detected, in which a stable focus coexists with a limit cycle. Two main synchronous regimes were detected. The first regime inherits frequency of individual oscillator, with a relatively small phase shift between oscillators in the ring. The frequency of the second regime depends on the number of neurons in the ring, with the phase shift between neighbor oscillators being equal to ratio of oscillation period and number of neurons. This second regime can occur both for the parameters corresponding to bistable regime in the individual neuron and for the parameters at which the only existing attractor is stable focus. The second synchronous regime is preserved for parameter detuning of 2% from their absolute values. *Conclusion.* It was shown that in the mathematical model of the ring of hippocampal neurons, where all the main significant currents are taken into account for individual neurons, and their parameters can vary, there is an oscillatory mode, the frequency of which is determined by the length of the ring and synaptic conductivity, rather than by the parameters individual neuron. In this case, a small change in synaptic conductivity can lead to a sharp (2–7 times) change in the generation frequency.

**Keywords:** Hodgkin–Huxley model, neural networks, collective dynamics, hippocampus, pyramidal neuron, epilepsy.

**Acknowledgements.** This study was supported by Russian Science Foundation, grant No. 19-72-10030-П, <https://rscf.ru/project/19-72-10030/>.

**For citation:** Kornilov MV, Kapustnikov AA, Sozonov EA, Sysoeva MV, Sysoev IV. Synchronization regimes in the ring of rodent hippocampal neurons at limbic epilepsy. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2024;32(3):357–375. DOI: 10.18500/0869-6632-003113

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

### Введение

Эпилепсия — комплекс различной природы функциональных нарушений, приводящих к сбоям в нормальной работе мозга. Общим местом всех форм эпилепсии является генерация относительно синхронной, высокоамплитудной патологической электромагнитной активности нейронами одной или нескольких систем мозга, например, таламокортикальной или лимбической. Различные формы эпилепсии имеют разную этиологию (происхождение) и различаются как по задействованным в генерации патологической активности областям, так и по сценарию возникновения и развития эпилептической активности [1]. В связи с этим моделирование различных типов эпилепсии с точки зрения теории динамических систем — это разные задачи, и описание эпилептической активности при конкретной форме может быть достигнуто за счёт привлечения специфических понятий. Так, для моделирования абсансной эпилепсии важна структура связей

в таламокортикальной сети, при этом таламус и кору нельзя рассматривать изолированно: колебания возникают сразу во всей системе. Пик-волновые разряды при абсансной эпилепсии являются сильно нелинейными колебаниями со специфической формой и спектром, сохраняющимися на протяжении всего разряда. Поэтому большое число работ посвящено главным образом воспроизведению этих особенностей [2]. При этом важно, что процессы в мозге, ответственные за прекращение патологической активности, до сих пор не обнаружены, что привело к созданию ряда моделей пик-волновых разрядов на основе понятия о переходных процессах [3, 4] в отличие от более ранних моделей, построенных на переключении между аттракторами, один из которых отвечает за нормальную, а второй — за эпилептиформную активность [2, 5]. В то же время при лимбической эпилепсии патологическая активность первоначально и долгое время сосредоточена внутри гиппокампа, и важным является вопрос о том, как формируется и эволюционирует основной ритм, поскольку частота и форма колебаний сильно меняются в процессе разряда и могут даже качественно отличаться у разных субъектов [6]. При этом распространение патологической активности за пределы первичной сети гиппокампа (вторичная генерализация) — это отдельный процесс, который может происходить через месяцы и годы после формирования первичного генератора патологической активности и имеет свои механизмы [7].

В работе [8] было показано, что генератор эпилептиформной активности может быть реализован в виде кольца нейронов, каждый из которых находится в подпороговом неколебательном режиме, а итоговая активность есть функция связей и времени запаздывания в синапсе: возбуждённый внешним входом (другим нейроном, не входящим в колебательное кольцо) импульс последовательно пробегает по всем клеткам кольца и снова возбуждает первый нейрон и т. д. Предложенная в [8] модель имела ряд недостатков, а именно:

- для описания отдельного нейрона были использованы уравнения Ходжкина–Хаксли в их исходной форме, в то время как клетки гиппокампа имеют значительную специфику и описываются более сложными моделями с большим числом уравнений, другими значениями параметров и отличными нелинейными функциями [9];
- запаздывание было добавлено в функцию связи напрямую для простоты, в то время как в действительности запаздывание — это функция инерционности синапса;
- все нейроны в кольце были идентичны по параметрам.

Рассмотрение запаздывания как линии задержки в радиотехническом генераторе позволило в работах [8, 10] исследовать большой набор режимов и получить аналитическую зависимость частоты генерации от задержки и времени запаздывания. Но если говорить об исходной биологической системе, то важно понять, в каких пределах может меняться запаздывание — эти пределы важны для понимания того, какие частоты могут быть достигнуты. Идентичность нейронов в кольце очевидно способствует синхронизации колебаний с лагом, равным в рассмотренных случаях  $T/D$ , где  $T$  — период колебаний, а  $D$  — число осцилляторов в кольце. Но в реальной системе все нейроны будут разными, и важно знать, насколько устойчивым окажется исследованный режим. Таким образом, решение всех этих вопросов необходимо для подтверждения принципиальной возможности существования обнаруженных в [8, 10] режимов в сетях гиппокампа, чему и посвящена данная работа.

## 1. Модель

**1.1. Модель узла.** В качестве узла сети использовалась однокомпарментная (однокамерная) модель Ходжкина–Хаксли [11], написанная в соответствии с [12, 13] для пирамидных клеток поля СА3 гиппокампа (1). Следует отметить, что при записи уравнений существуют два основных

подхода к размерности параметров ёмкости и проводимости. Первый подход: значения пишутся для всего нейрона целиком, как будто он является сосредоточенным элементом (можно также считать, что параметры соответствуют результату интегрирования по площади всего нейрона). Второй подход: записываются удельные проводимости и ёмкости на единицу площади [9], что может быть полезно, например, при переходе от однокомпарментных к многокомпарментным моделям. В данной работе мы используем интегрированные величины, поскольку значения взяты нами из работы [13].

$$C \frac{dV_i}{dt} = -I_{\text{Na}i} - I_{\text{Ca}i} - I_{\text{Ca}(\text{low})i} - I_{\text{K}(\text{DR})i} - I_{\text{K}(\text{A})i} - I_{\text{K}(\text{АНР})i} - I_{\text{K}(\text{С})i} - I_{\text{L}i} - I_{\text{syn}i}, \quad (1)$$

где  $V_i$  – потенциал на мембране  $i$ -го нейрона,  $t$  – размерное время,  $C$  – ёмкость мембраны (в данной работе  $C = 0.1$  мкФ). Токи ионных каналов расписаны ниже.

$I_{\text{Na}}$  – натриевый ток:

$$\begin{aligned} I_{\text{Na}i} &= g_{\text{Na}i} m_i^2 h_i (V_i - V_{\text{Na}i}), \\ \frac{dm_i}{dt} &= \alpha_m(V_i)(1 - m_i) - \beta_m(V_i)m_i, \\ \frac{dh_i}{dt} &= \alpha_h(V_i)(1 - h_i) - \beta_h(V_i)h_i, \end{aligned}$$

где максимальная электрическая проводимость натриевого канала  $\bar{g}_{\text{Na}} = 1.0$  мкСм, равновесный потенциал (потенциал реверсии) натриевого канала  $\bar{V}_{\text{Na}} = 50.0$  мВ. Для  $\bar{g}_{\text{Na}}$  и  $\bar{V}_{\text{Na}}$  указаны средние величины, так как далее в работе в том числе будет описан эксперимент с расстройкой по этим параметрам.  $m, h$  – воротные переменные натриевого канала,  $\alpha$  и  $\beta$  – функции открытия и закрытия воротных переменных (переходов):

$$\begin{aligned} \alpha_m(V_i) &= \frac{-0.32(V_i + 51.9)}{\exp(-(V_i + 51.9)/4) - 1}, & \beta_m(V_i) &= \frac{0.28(V_i + 24.9)}{\exp((V_i + 24.9)/5) - 1}, \\ \alpha_h(V_i) &= 0.128 \exp(-(V_i + 48)/18), & \beta_h(V_i) &= \frac{4}{1 + \exp(-(V_i + 25)/5)}. \end{aligned}$$

$I_{\text{Ca}}$  – кальциевый ток:

$$\begin{aligned} I_{\text{Ca}i} &= g_{\text{Ca}i} s_i^2 r_i (V_i - V_{\text{Ca}i}), \\ \frac{ds_i}{dt} &= \alpha_s(V_i)(1 - s_i) - \beta_s(V_i)s_i, \\ \frac{dr_i}{dt} &= \alpha_r(V_i)(1 - r_i) - \beta_r(V_i)r_i, \end{aligned}$$

где  $\bar{g}_{\text{Ca}} = 0.13$  мкСм,  $\bar{V}_{\text{Ca}} = 75.0$  мВ,  $s, r$  – воротные переменные натриевого канала, функции переходов:

$$\begin{aligned} \alpha_s(V_i) &= \frac{0.2}{1 + \exp(-0.072V_i)}, & \beta_s(V_i) &= \frac{0.0025(V_i + 13.9)}{\exp((V_i + 13.9)/5) - 1}, \\ \alpha_r(V_i) &= \begin{cases} \frac{\exp(-(V_i + 65)/20)}{1600} & (V_i > -65), \\ 0.000625 & (V_i \leq -65), \end{cases} \\ \beta_r(V_i) &= \begin{cases} \frac{0.005 - 8\alpha_r(V_i)}{8} & (V_i > -65), \\ 0 & (V_i \leq -65), \end{cases} \end{aligned}$$

$I_{Ca(low)}$  — низкопороговый кальциевый ток:

$$I_{Ca(low)_i} = g_{Ca(low)_i} s_{Ca(low)_i}^2 r_{Ca(low)_i} (V_i - V_{Ca_i}),$$

$$\frac{ds_{Ca(low)_i}}{dt} = \alpha_{s_{Ca(low)}}(V_i) (1 - s_{Ca(low)_i}) - \beta_{s_{Ca(low)}}(V_i) s_{Ca(low)_i},$$

$$\frac{dr_{Ca(low)_i}}{dt} = \alpha_{r_{Ca(low)}}(V_i) (1 - r_{Ca(low)_i}) - \beta_{r_{Ca(low)}}(V_i) r_{Ca(low)_i},$$

где  $\bar{g}_{Ca(low)} = 0.03$  мкСм,  $\bar{V}_{Ca} = 75.0$  мВ,  $s_{Ca(low)}$ ,  $r_{Ca(low)}$  — воротные переменные, функции переходов:

$$\alpha_{s_{Ca(low)}}(V_i) = \frac{1.6}{1 + \exp(-0.072(V_i + 40))}, \quad \beta_{s_{Ca(low)}}(V_i) = \frac{0.02(V_i + 53.9)}{\exp((V_i + 53.9)/5) - 1},$$

$$\alpha_{r_{Ca(low)}}(V_i) = \begin{cases} \frac{\exp(-(V_i + 105)/20)}{200}, & (V_i > -105) \\ 0.005, & (V_i \leq -105) \end{cases}$$

$$\beta_{r_{Ca(low)}}(V_i) = \begin{cases} 0.005 - \alpha_{r_{Ca(low)}}(V_i), & (V_i > -105) \\ 0, & (V_i \leq -105) \end{cases}$$

$I_{K(DR)}$  — быстрый калиевый ток задержанного выпрямления:

$$I_{K(DR)_i} = g_{K(DR)_i} n_i (V_i - V_{K_i}),$$

$$\frac{dn_i}{dt} = \alpha_n(V_i) (1 - n_i) - \beta_n(V_i) n_i,$$

где  $\bar{g}_{K(DR)} = 0.08$  мкСм,  $\bar{V}_K = -80$  мВ,  $n$  — воротная переменная, константы переходов:

$$\alpha_n(V_i) = \frac{-0.016(V_i + 29.9)}{\exp(-(V_i + 29.9)/5) - 1}, \quad \beta_n(V_i) = 0.25 \exp(-(V_i + 45)/40).$$

$I_{K(A)}$  — калиевый ток А-типа:

$$I_{K(A)_i} = g_{K(A)_i} a_i b_i (V_i - V_{K_i}),$$

$$\frac{da_i}{dt} = \alpha_a(V_i) (1 - a_i) - \beta_a(V_i) a_i,$$

$$\frac{db_i}{dt} = \alpha_b(V_i) (1 - b_i) - \beta_b(V_i) b_i,$$

где  $\bar{g}_{K(A)} = 0.17$  мкСм,  $\bar{V}_K = -80$  мВ,  $a, b$  — воротные переменные, константы переходов:

$$\alpha_a(V_i) = \frac{-0.02(V_i + 51.9)}{\exp(-(V_i + 51.9)/10) - 1}, \quad \beta_a(V_i) = \frac{0.0175(V_i + 24.9)}{\exp((V_i + 24.9)/10) - 1},$$

$$\alpha_b(V_i) = 0.0016 \exp(-(V_i + 78)/18), \quad \beta_b(V_i) = \frac{0.05}{1 + \exp(-(V_i + 54.9)/5)}.$$

$I_{K(АНР)}$  — медленный кальций-зависимый калиевый ток после гиперполяризации:

$$I_{K(АНР)i} = g_{K(АНР)i} q_i (V_i - V_{K_i}),$$

$$\frac{dq_i}{dt} = \alpha_q(V_i)(1 - q_i) - \beta_q(V_i)q_i,$$

где  $\bar{g}_{K(АНР)} = 0.07$  мкСм,  $\bar{V}_K = -80$  мВ,  $q$  — воротная переменная, функции переходов:

$$\alpha_q(V_i) = \begin{cases} 0, & ((\chi_i - 140) < 0) \\ 0.00002(\chi_i - 140), & (0 \leq (\chi_i - 140) < 500) \\ 0.01, & (500 \leq (\chi_i - 140)) \end{cases}$$

$$\beta_q(V_i) = 0.001.$$

$I_{K(C)}$  — быстрый кальций-зависимый калиевый ток:

$$I_{K(C)i} = g_{K(C)i} \min(1, \chi_i/250) c_i (V_i - V_{K_i}),$$

$$\frac{dc_i}{dt} = \alpha_c(V_i)(1 - c_i) - \beta_c(V_i)c_i,$$

$$\frac{d\chi_i}{dt} = -\phi I_{Ca_i} - \beta_\chi \chi_i,$$

где  $\bar{g}_{K(C)} = 0.366$  мкСм,  $\bar{V}_K = -80$  мВ,  $\phi = 50$  мс<sup>-1</sup>,  $\beta_\chi = 0.075$  мс<sup>-1</sup>,  $c, \chi$  — воротные переменные, константы переходов:

$$\alpha_c(V_i) = \begin{cases} \frac{1}{18.975} \exp(((V_i + 55)/11) - ((V_i + 58.5)/27)) & (V_i \leq -15), \\ 2 \exp(-(V_i + 58.5)/27) & (V_i > -15), \end{cases}$$

$$\beta_c(V_i) = \begin{cases} 2 \exp(-(V_i + 58.5)/27) - \alpha_c(V_i) & (V_i \leq -15), \\ 0 & (V_i > -15), \end{cases}$$

$I_L$  — ток утечки:

$$I_{L_i} = g_{L_i} (V_i - V_{L_i}),$$

где проводимость утечки  $\bar{g}_L$  менялась в зависимости от положения нейрона в сети, равновесный потенциал утечки  $\bar{V}_L = -65$  мВ.

$I_{syn}$  — синаптический ток:

$$I_{syn_i} = g_{syn_i} (V_i - V_{syn_i}) \sum p_j, \quad (2)$$

где проводимость возбуждающего синапса  $\bar{g}_{syn}$  изменялась в ходе экспериментов, равновесный потенциал возбуждающего синапса  $\bar{V}_{syn} = 0$  мВ,  $p_j$  — воротные переменные, относящиеся к пресинаптическим нейронам:

$$\frac{dp_j}{dt} = \alpha_p \frac{(1 - p_j)}{1 + \exp(-(V_j - 2)/5)} - \beta_p p_j, \quad (3)$$

константы переходов  $\alpha_p = 1.1$  мс<sup>-1</sup> и  $\beta_p = 0.19$  мс<sup>-1</sup>,  $V_j$  — потенциал пресинаптического нейрона.

**1.2. Модель сети.** Нейроны были замкнуты в кольцо, связаны однонаправленной возбуждающей связью (рис. 1). Количество элементов менялось от 2 до 35. Параметры нейронов кольца были установлены таким образом, что одиночный элемент находился в неколебательном подпороговом режиме. Стартующий нейрон №0 находился в колебательном режиме. Со стартующего нейрона №0 на нейрон кольца №1 подавалось кратковременное воздействие (длительность воздействия  $w$  менялась в диапазоне  $[100; 500]$  мс).

Математическая модель синапса (2, 3) была взята из [9]. В отличие от ранее опубликованных работ [8, 10] дополнительного временного запаздывания в формулу синапса не вносилось. Вместо этого использовалась собственная инерционность модели. На рис. 2 показаны временные реализации потенциала на мембране одного из нейронов кольца  $V_1$  и значений воротной переменной  $p$  того же нейрона (она пропорциональна потенциалу на аксоне этого нейрона), а также потенциал на мембране следующего нейрона в кольце  $V_2$ . Показано одно колебание после пропуска 6 с от начала эксперимента, то есть после пропуска всех переходных процессов и установления колебательного режима в кольце. Результаты приведены при значении синаптической проводимости  $\bar{g}_{\text{syn}} = 2.5 \cdot 10^{-3}$  мкСм. Исследование прохождения сигнала через синапс при других значениях  $\bar{g}_{\text{syn}}$  позволило определить, что чем больше значение синаптической проводимости, тем меньше запаздывание между временными реализациями двух соседних нейронов.

Здесь и далее система уравнений как для отдельного нейрона, так и для кольца решалась методом Рунге–Кутты порядка 5(4), при котором шаги делаются в соответствии с формулой 5-го порядка, но ошибка контролируется по 4-ому порядку точности. Для этого использовалась реализация из пакета `scipy.integrate` [14]. Сопоставление с результатами интегрирования системы уравнений методом Адамса 8-го порядка точности показало незначительные расхождения в длине переходного процесса, не влияющие на характеристики установившегося режима.

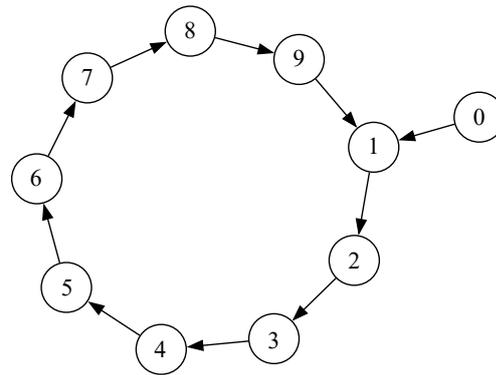


Рис. 1. Структура рассматриваемой сети из нейронов гиппокампа. Нейрон №0 используется только для запуска колебательной активности и в генерации ритма непосредственно не участвует

Fig. 1. The structure of the considered network of hippocampal neurons. Neuron No.0 is used only to trigger oscillatory activity and is not directly involved in rhythm generation

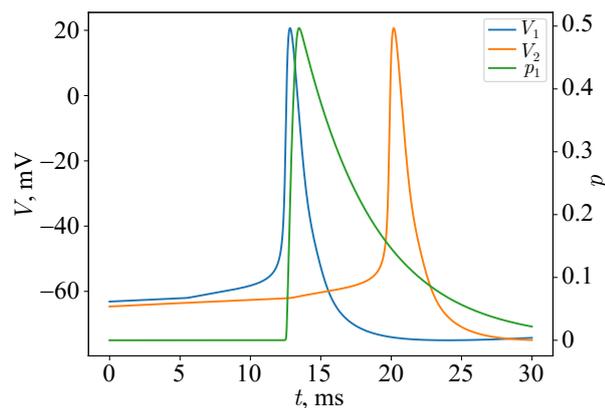


Рис. 2. Инерционность синапса. Синей линией показано изменение значения потенциала на мембране пресинаптического нейрона от времени  $V_1(t)$ , зелёной линией — зависимость воротной переменной пресинаптического нейрона от времени  $p(t)$ , оранжевой линией — изменение значения потенциала на мембране постсинаптического нейрона от времени  $V_2(t)$ ,  $\bar{g}_{\text{syn}} = 2.5 \cdot 10^{-3}$  мкСм,  $w = 100$  мс (цвет онлайн)

Fig. 2. Synapse inertia. The blue line shows the change in the value of the potential on the presynaptic neuron membrane on time  $V_1(t)$ . The green line shows the dependence of the gate variable of the presynaptic neuron on time  $p(t)$ . The orange line shows the change in the value of the potential on the postsynaptic neuron membrane on time  $V_2(t)$ ,  $\bar{g}_{\text{syn}} = 2.5 \cdot 10^{-3} \mu\text{S}$ ,  $w = 100$  ms (color online)

## 2. Результаты

**2.1. Динамика изолированного нейрона.** Для диагностики пределов существования колебательного и возбудимого режимов был проведён частичный бифуркационный анализ модели по параметру проводимости утечки  $g_L$ , поскольку этот параметр наиболее явно отвечает за потери в системе. Для этого была построена зависимость частоты и амплитуды колебаний от проводимости утечки  $g_L$  для одного изолированного нейрона (рис. 3) для двух различных начальных условий по переменной  $V$ : близкого к равновесному потенциалу  $V(t=0) = -62$  мВ и вызванного внешним импульсом  $V(t=0) = 20$  мВ. Начальные условия для всех остальных переменных были выставлены соответствующими устойчивому положению равновесия, наблюдаемому при  $g_L = 0.040$  мкСм. Из рис. 3, *b* видно, что на отрезке  $g_L \in [0.0376; 0.0404]$  мкСм имеется бистабильность: устойчивая точка, достигаемая при  $V(t=0) = -62$  мВ, сосуществует с колебательным режимом, который может быть получен при  $V(t=0) = 20$  мВ. При этом

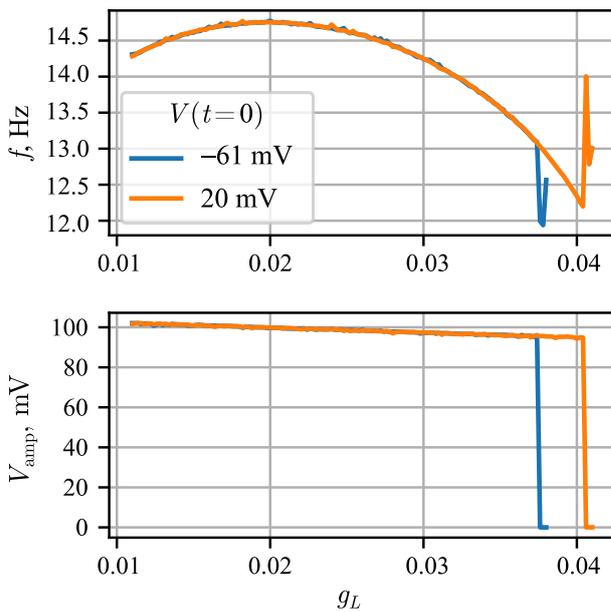


Рис. 3. Зависимость основной частоты и амплитуды колебаний при изменении проводимости утечки  $g_L$  для одного изолированного нейрона (цвет онлайн)

Fig. 3. The dependence of the main oscillation frequency and amplitude with a change in the leakage conductance  $g_L$  for one uncoupled node (color online)

**2.2. Сеть из однородных элементов.** Сначала рассматривалась сеть, состоящая из идентичных нейронов, то есть без расстройки по параметрам. Уравнения модели решались при разных значениях проводимости синапса  $\bar{g}_{syn}$ , что в некотором роде можно считать аналогом коэффициента связи между элементами сети  $k$  из работы [8]. Параметр  $\bar{g}_{syn}$  менялся в диапазоне  $[2 \cdot 10^{-3}; 4 \cdot 10^{-3}]$  мкСм.

На рис. 4, *a* показана зависимость частоты колебаний в кольце  $f$  от количества нейронов в сети  $D$  при разных значениях синаптической проводимости  $\bar{g}_{syn}$  для проводимости утечки  $g_L = 0.040$  мкСм. При малом  $D$  наблюдается квазисинхронный режим (см. рис. 5, *a*), частота которого не зависит от количества нейронов в сети и силы связи. Этот режим — прямой наследник цикла в отдельном нейроне, сосуществующего с устойчивым фокусом, он имеет ту же частоту

сам колебательный режим является наследником (амплитуда и частота меняются непрерывно при уменьшении  $g_L$ ) колебательного режима, существующего при меньших значениях  $g_L$ . Такая ситуация может быть объяснена тем, что при  $0.0374 < g_L < 0.0376$  происходит субкритическая бифуркация Андронова–Хопфа, в результате чего из неустойчивого фокуса рождается неустойчивый цикл, а фокус приобретает устойчивость. Далее при  $g_L \approx 0.0406$  устойчивый цикл исчезает, причём его амплитуда перед этим конечна, что может быть объяснено его слиянием с неустойчивым циклом.

В ранее опубликованных работах [8, 10] генерация в кольце всегда рассматривалась при параметрах отдельного нейрона, соответствующих возбудимому режиму (устойчивому фокусу). Но наличие бистабильности на отрезке  $g_L \in [0.0376; 0.0404]$  мкСм подтолкнуло нас к тому, чтобы рассматривать систему при двух разных  $g_L$ : 0.040 мкСм и 0.043 мкСм, чтобы определить, насколько сосуществующий с устойчивым фокусом предельный цикл может исказить динамику в кольце.

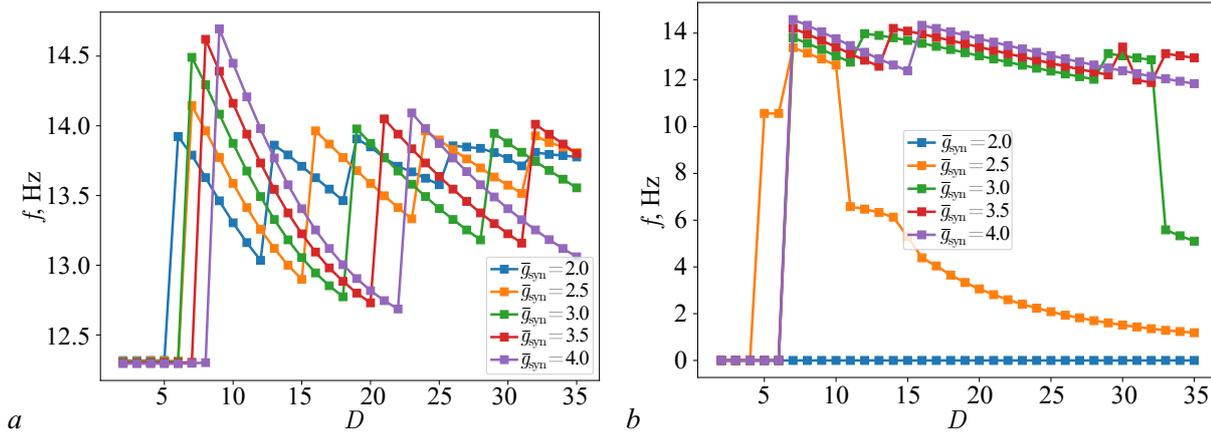


Рис. 4. Зависимость частоты колебаний в кольце  $f$  от количества нейронов в сети  $D$  при разных значениях синаптической проводимости  $\bar{g}_{\text{syn}}$ .  $w = 100$  мс. Проводимость утечки:  $a - \bar{g}_L = 0.040$  мкСм,  $b - \bar{g}_L = 0.043$  мкСм (цвет онлайн)

Fig. 4. The dependence of the oscillation frequency in the ring  $f$  on the number of neurons in the network  $D$  at different values of synaptic conductance  $\bar{g}_{\text{syn}}$ .  $w = 100$  ms. Leakage conductance:  $a - \bar{g}_L = 0.040 \mu S$ ,  $b - \bar{g}_L = 0.043 \mu S$  (color online)

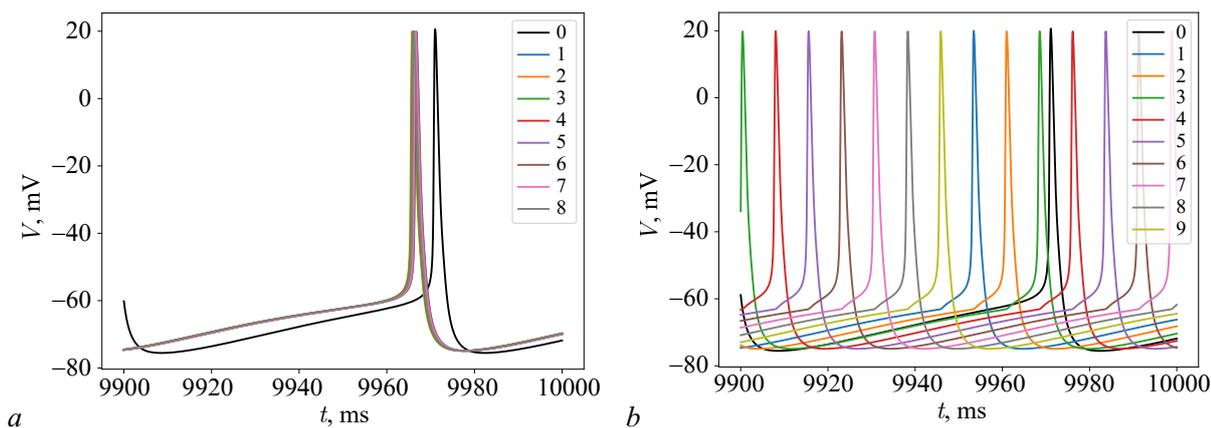


Рис. 5. Временные реализации при  $\bar{g}_{\text{syn}} = 4.0 \cdot 10^{-3}$  мкСм,  $w = 100$  мс.  $a -$  количество нейронов в кольце  $D = 8$ .  $b -$  количество нейронов в кольце  $D = 9$  (цвет онлайн)

Fig. 5. Time series at  $\bar{g}_{\text{syn}} = 4.0 \cdot 10^{-3} \mu S$ ,  $w = 100$  ms.  $a -$  the number of neurons in the ring  $D = 8$ .  $b -$  the number of neurons in the ring  $D = 9$  (color online)

и амплитуду. Наблюдаемый при этом временной лаг между нейронами в кольце обусловлен конечной инерционностью синапса. Нейроны в формируемой пачке как бы выстраиваются один за другим, причём впереди по времени идёт тот нейрон, на который пришёл возбуждающий импульс, а затем все прочие по порядку следования в кольце с малым временным лагом. Квазисинхронный режим, близкий к режиму полной синхронизации, разрушается с увеличением  $D$ . Чем меньше синаптическая проводимость  $\bar{g}_{\text{syn}}$ , тем меньше область его существования: для  $\bar{g}_{\text{syn}} = 2$  он исчезает уже при  $D = 6$ , в то время как для  $\bar{g}_{\text{syn}} = 4$  — только при  $D = 9$ . Это наблюдение естественным образом согласуется с общей теорией [15], поскольку синаптическая проводимость у рассматриваемой модели играет роль силы связи.

При больших значениях  $D$  наблюдается семейство режимов, качественно сходных с режимами, наблюдавшимися в работах [8, 10] (см. рис. 5, *b*). В них все осцилляторы сдвинуты по фазе один относительно другого на равные промежутки таким образом, что суммарный сдвиг по кольцу составляет  $2\pi$ , то есть сумма сдвигов по времени соответствует периоду колебаний. Частота колебаний падает с ростом числа осцилляторов. Однако такие режимы оказываются устойчивы только в узком диапазоне частот. Видно, что с ростом количества нейронов частота вначале нелинейно падает (кривая для  $\bar{g}_{\text{syn}} = 4$  близка к гиперболе), затем резко скачком возрастает и опять начинает падать. Причём чем меньше  $\bar{g}_{\text{syn}}$ , то есть чем ближе нейроны к колебательному режиму, тем чаще (по оси абсцисс) происходят скачки. Ранее скачки в зависимости  $f(D)$  наблюдались в кольце из нейронов ФитцХью–Нагумо в работе [10], но там возрастание частоты было более значительным: при первом скачке она поднималась примерно вдвое, что соответствовало режиму, когда по кольцу одновременно распространяются два импульса в противофазе. В данной системе импульс остаётся один.

Для проводимости утечки  $\bar{g}_L = 0.043$  мкСм, при которой цикл для отдельного нейрона уже разрушился, зависимости  $f(D)$  имеют существенные отличия. Для  $\bar{g}_{\text{syn}} = 2$  колебания вообще не возбуждаются. Вероятно, сила связей в кольце недостаточна, чтобы компенсировать затухание. При  $\bar{g}_{\text{syn}} \geq 3$  наблюдаются режимы, качественно похожие на то, что имело место при  $\bar{g}_L = 0.04$  мкСм, имеются и скачки частоты. Наиболее интересная динамика наблюдается при  $\bar{g}_{\text{syn}} = 2.5$ , начиная с  $D \geq 11$ . При переходе от  $D = 10$  к  $D = 11$  частота резко падает с 12.5 до 6.5 Гц и продолжает далее снижаться с ростом  $D$  до менее чем 2 Гц при  $D > 25$ . Аналогичные изменения  $f(D)$  наблюдаются и для  $\bar{g}_{\text{syn}} = 3$ , но при очень большом числе нейронов в кольце: начиная с  $D = 33$ . Таким образом, относительно небольшое уменьшение синаптической проводимости между значениями 3 и 2 мкСм могут приводить сначала к резкому падению частоты генерации, а потом и к гибели колебаний. Именно такое поведение фиксировалось ранее в некоторых нейрофизиологических экспериментах [16, 17].

**2.3. Устойчивость системы к изменениям архитектуры связей.** Вопрос о природе режимов, возникающих в кольце, нельзя считать решённым без исследования того, как на возбуждение влияет изменение структуры связей, в первую очередь отключение и прерывание некоторых из них.

Первый вопрос, который был поставлен: что будет, если после воздействия все связи разорвать (занулить  $g_{\text{syn}}$ )? Особенно важно понимать это в бистабильном режиме, например, при  $g_L = 0.04$ . В приведённом на рис. 6, *a* примере сверху показано (временной ряд сразу после воздействия), что за время в 100 мс воздействия успевают последовательно возбудиться 7 нейронов, после чего воздействие отключается, как и связи между ними. Видно, что при этом оставшиеся три нейрона не возбуждаются, а возбуждённые нейроны перестраиваются в режим собственных колебаний, который из-за отличия по параметру  $g_L$  от стартового нейрона (обозначен чёрным) имеет другую, более низкую частоту (см. рис. 3, *b*), что хорошо видно на рис. 6, *a* снизу (ряд после длинного переходного процесса), где чёрный импульс нулевого нейрона ( $g_L = 0.35$ ) сначала следует за сиреневым импульсом седьмого нейрона, а потом уже обгоняет его (в середине графика при  $t \approx 9.9$  ms).

Если при прерывании воздействия разорвать не все связи, а только одну (между 4-ым и 5-ым нейронами на рис. 6, *b*), кольцо превращается в цепочку. Поскольку возбуждённые внешним воздействием нейроны успевают привести в колебательный режим оставшиеся, в результате формируется пачка импульсов, где первым идёт нейрон, перед которым разорвана связь, а последним — его сосед, после которого связь разорвана. При этом сама частота колебаний по-прежнему наследуется от предельного цикла отдельного нейрона, но связь в цепочке приводит к синхронизации по фазе с фиксированным сдвигом, обусловленным инерционностью в синапсе.

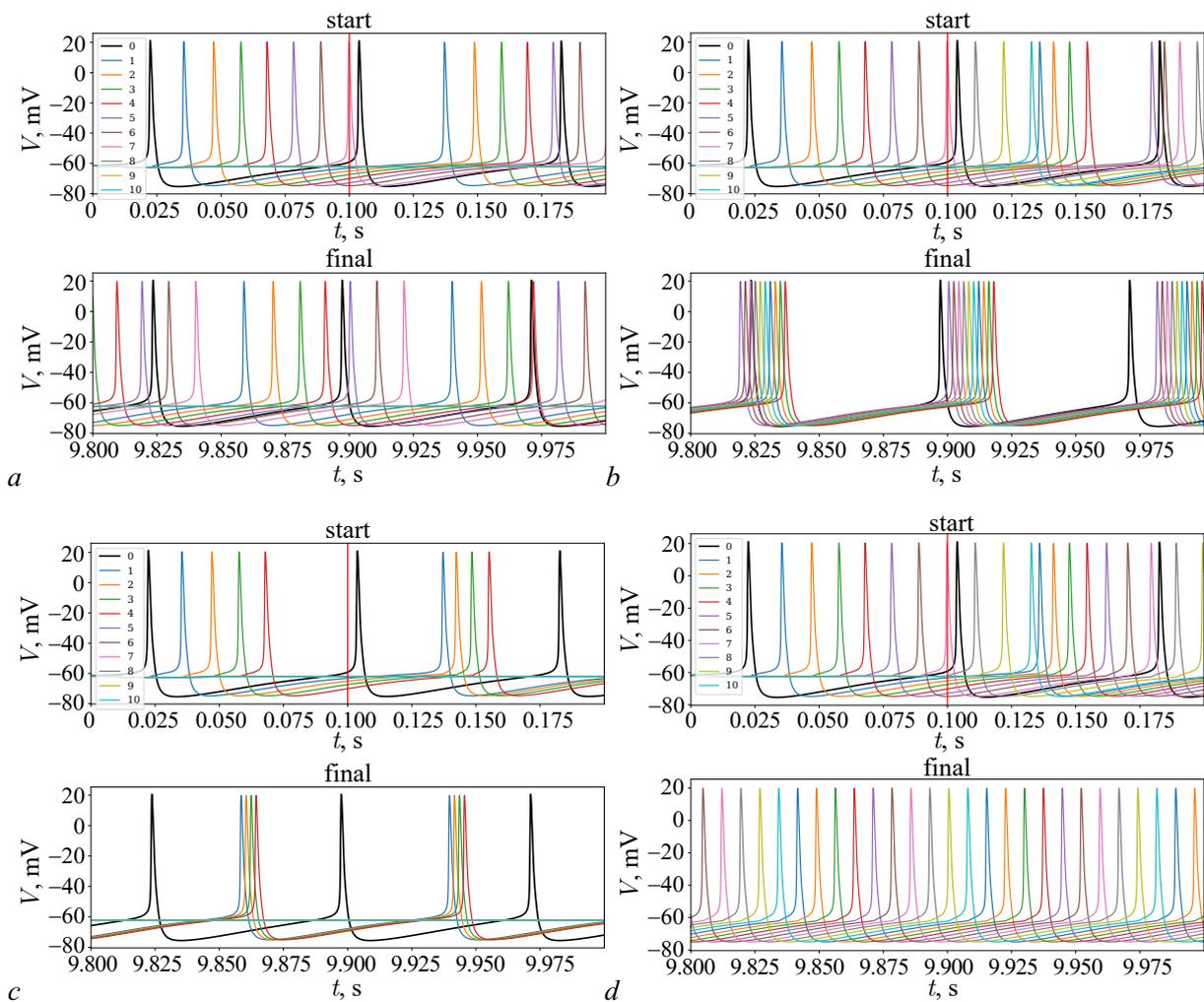


Рис. 6. Временные реализации колебаний в кольце из 10 нейронов сразу после возбуждения колебаний (верхний рисунок в каждом фрагменте) и через 10 с (установившийся режим — нижний рисунок) (цвет онлайн)

Fig. 6. Time series of oscillations in a ring of 10 neurons immediately after the excitation of oscillations (upper figure in each fragment) and after 10 seconds (steady-state mode — lower figure in each fragment) (color online)

Если же связь между нейронами была разорвана изначально (см. рис. 6, c), возбудится только часть цепочки до разрыва, но все возбуждённые нейроны по-прежнему сгруппируются ровно с тем же запаздыванием, что и на рис. 6, b.

Наконец, если все связи в кольце сохраняются, в нём выстраивается режим, частота которого зависит как от собственных параметров отдельного нейрона, так и от количества нейронов в кольце. Это хорошо видно на рис. 6, d, что вначале, сразу после возбуждения, расстояние по времени между спайками соседних нейронов больше, чем в установившемся режиме. При этом временной сдвиг между десятым и первым нейронами оказывается слишком малым, что и приводит к дальнейшей подстройке колебаний.

**2.4. Сеть с расстройкой по параметрам.** Чтобы понять пределы устойчивости обнаруженных в кольце колебательных режимов, была введена небольшая расстройка по всем параметрам, кроме  $C$  (произвольное изменение этого параметра невозможно, поскольку фактически ведёт к перенормировке времени в первом уравнении системы (1)),  $g_L$  (всегда использовалось значение

$g_L = 0.043$  мкСм) и  $V_0 = 0$  — порядка 2% по абсолютной величине. Расстройка вводилась случайно. В действительности не ясно, насколько такая расстройка соответствует распределению у реальных клеток мозга. Основные результаты по изучению разброса значений параметров для нейронов гиппокампа, в том числе поля СА3, известны в первую очередь для морфологических, а не электрофизиологических параметров [18]. Тем не менее введение расстройки важно для понимания того, не являются ли наблюдаемые режимы вырожденными.

Значения параметров для нейронов с расстройками генерировались случайно в заданном диапазоне  $\pm 2\%$  по каждому из параметров  $g_{Na}$ ,  $g_{Ca}$ ,  $g_{Ca(low)}$ ,  $g_{K(DR)}$ ,  $g_{K(A)}$ ,  $g_{K(ANP)}$ ,  $g_{K(C)}$ ,  $V_{Na}$ ,  $V_{Ca}$ ,  $V_K$ ,  $V_{syn}$ ,  $V_L$ ,  $\phi$  и  $\beta_\chi$ . Всего было сгенерировано 600 наборов параметров. Из них были отобраны 35 нейронов, демонстрировавших бистабильный режим (несмотря на то, что исходно значение  $g_L = 0.043$  мкСм соответствовало режиму с одним аттрактором), и 35 нейронов, демонстрировавших возбудимый режим с единственным аттрактором в виде устойчивого фокуса. Для тех и других были построены зависимости частоты генерации  $f$  от числа нейронов в кольце  $D$  при различных значениях синаптической проводимости  $g_{syn}$  по аналогии с рис. 4 — см. рис. 7.

Сопоставление рис. 4, а и рис. 7, а позволяет сделать вывод, что для случая нейронов, находившихся в бистабильном режиме, введение расстройки по параметрам качественно ни на что не влияет: по-прежнему имеется минимальное значение числа нейронов, в данном случае  $D = 8$ , при котором режим квазисинхронных колебаний разрушается, а далее частота зависит от числа элементов в сети примерно по гиперболе с перескоками, обусловленными тем, что общий частотный диапазон должен быть в пределах 13...14.7 Гц. Для возбудимых нейронов (см. рис. 4, б) зависимость выглядит сложнее. Никакого резкого падения частоты, как на рис. 4, б для  $g_{syn} = 2.5$ , на нейронах с расстройкой не наблюдается. Вместе с тем, если понизить  $g_{syn}$ , то при значениях  $2.2 \leq g_{syn} \leq 2.4$  мкСм при относительно больших  $D$  (от 24 для  $g_{syn} = 2.2$  мкСм до 27 для  $g_{syn} = 2.4$  мкСм) наблюдается резкое падение частоты до 2 Гц и менее,

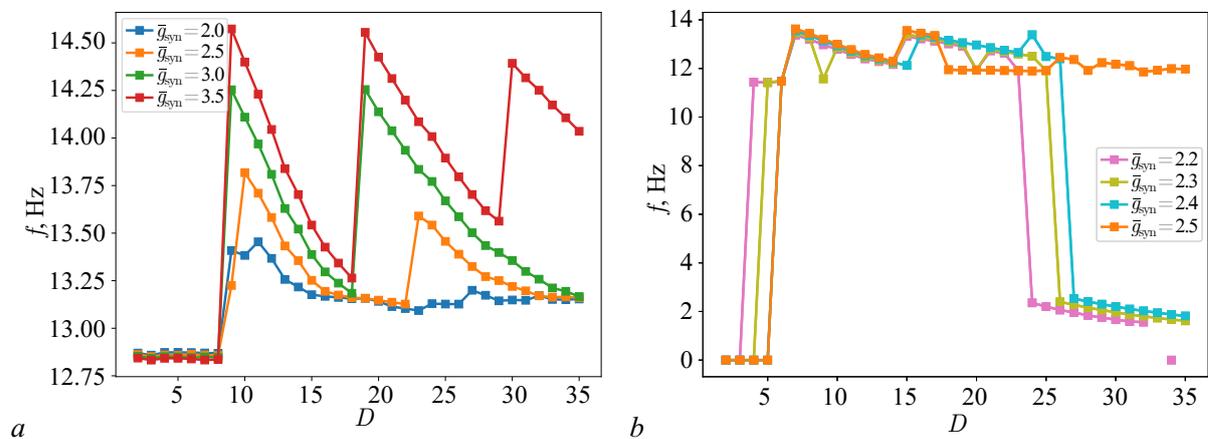


Рис. 7. Зависимость частоты колебаний в кольце  $f$  от количества нейронов в сети  $D$  при разных значениях синаптической проводимости  $g_{syn}$  для нейронов, расстроенных по параметрам.  $w = 100$  мс. Проводимость утечки:  $g_L = 0.043$  мкСм. Фрагмент (а) построен для нейронов, находившихся в бистабильном режиме, фрагмент (б) построен для нейронов, находившихся в чисто возбудимом режиме с единственным аттрактором в виде устойчивого фокуса (цвет онлайн)

Fig. 7. The dependence of the oscillation frequency in the ring  $f$  on the number of neurons in the network  $D$  at different values of synaptic conductance  $g_{syn}$ .  $w = 100$  ms. Leakage conductance:  $g_L = 0.043$   $\mu$ S. Subplot (a) was constructed for the ring composed from bistable neurons, subplot (b) was constructed for the ring of excitable neurons (the only attractor in the form of stable focus was available) (color online)

как и для случая идентичных нейронов, но при большей синаптической проводимости. Такое поведение зависимости  $f(D)$  при различных  $g_{\text{syn}}$  указывает на то, что неидентичность нейронов приводит к уменьшению области существования искомого режима и необходимости для его достижения уменьшать синаптическую проводимость, то есть в иных терминах силу связи. Тем не менее режим медленных колебаний, частота которых определяется исключительно числом осцилляторов в сети и проводимостью связи и не имеет отношения к частотам автономных колебаний нейрона, оказывается структурно устойчив даже при вариации 14 параметров. Это позволяет надеяться, что резкое переключение частоты колебаний в кольце нейронов гиппокампа, возникающее при относительно небольшом изменении синаптической проводимости (в нашем случае между значениями 2.4 мкСм и 2.5 мкСм) является физиологичным и действительно может определять переходы между различными стадиями лимбического эпилептического разряда.

### Заключение

Математическое моделирование сигналов мозга при лимбической (височной) эпилепсии — сложная задача в первую очередь потому, что сами по себе эти сигналы могут быть очень различны. Наиболее известны результаты применения макроскопического подхода, когда эпилептическая активность описывается в целом, а отдельные нейроны не моделируются [19]. При том, что полученные в работе [19] временные ряды весьма неплохо соответствуют различным типам эпилептиформной активности при фокальных приступах, всё же такой подход является скорее феноменологическим, поскольку игнорирует главную причину возникновения фокальной эпилепсии — наличие малых нейронных ансамблей (контуров), имеющих специфическую патологическую структуру [20]. Существуют отдельные попытки рассмотрения лимбической эпилепсии с точки зрения мезомасштабных моделей [21], в том числе с точки зрения возможного контроля поведения (предотвращение или купирования разрядов) [22]. Однако достигнутые к настоящему моменту результаты носят сильно предварительный характер в первую очередь из-за сложности моделируемого явления и многообразия типов активности при лимбической эпилепсии.

В данной работе мы следуем ранее предложенному нами подходу [8, 10] — разбить весь процесс моделирования на части. В первую очередь нужно смоделировать эпилептический фокус, который в большинстве случаев находится в гиппокампе [23]. Это может быть очень малая сеть буквально из нескольких или нескольких десятков нейронов. Его единственная функция — задавать основной ритм патологической активности. При этом наличие и распространённость дальних связей в гиппокампе, в том числе в его формации СА3 [24], предполагает, что такой контур может сформироваться не в каком-то конкретном месте, а быть частично распределён по всему гиппокамп, что отвечает представлениям о повторном возникновении эпилепсии после удаления эпилептического фокуса [25].

Ранее в работах [8, 10] нами была предложена относительно простая математическая модель генератора основной частоты эпилептиформной активности, представляющего собою кольцо нейронов с односторонними связями. Численное и радиотехническое моделирование показало, что такой генератор может эффективно перестраивать свою частоту в зависимости от числа элементов в кольце и времени запаздывания в связях. При этом в качестве моделей отдельных нейронов были использованы относительно простые уравнения ФитцХью–Нагумо в [10] или Ходжкина–Хаксли в оригинальном виде в [8], то есть модели, не отражающие специфику нейронов гиппокампа. При мезомасштабном моделировании свойства отдельных нейронов не так важны и определяющим фактором является сетевая структура, поскольку каждый узел в сети в реальности представляет большое число сходных по параметрам узлов [26, 27]. Напротив, в случае моделирования эпилептического фокуса в гиппокампе мы реально имеем дело с микромасштабным моделированием,

то есть с соотношением числа модельных и реальных нейронов, близким к 1:1. При таком соотношении выбор модели для отдельного нейрона становится ключевым фактором. Поэтому в данной работе была поставлена цель определить, какие свойства предложенной ранее кольцевой структуры могут быть эффективно повторены с использованием моделей, воспроизводящих все основные токи в пирамидах поля СА3 гиппокампа. Одна из ключевых особенностей такого моделирования — отказ от явного учёта запаздывания в синапсе и переход к уравнениям для синаптической переменной, где роль запаздывания выполняет инерционность.

Чтобы динамика сети определялась главным образом числом элементов в кольце и параметрами связи, нужно, чтобы отдельные нейроны находились в возбудимом режиме. Иначе собственная частота генерации отдельного нейрона будет сильно ограничивать возможности перестройки по частоте в кольцевом генераторе. Поэтому был проведён бифуркационный анализ для отдельного нейрона по параметру проводимости утечки  $g_L$ , который показал, что при переходе от колебательного режима к возбудимому происходят две бифуркации: сначала субкритическая бифуркация Андронова–Хопфа, в результате которой из неустойчивого фокуса рождается цикл, а сам фокус становится устойчивым (в системе наблюдаются бистабильность и жёсткое возбуждение колебаний), а затем — бифуркация слияния устойчивого и неустойчивого циклов, в результате чего устойчивый фокус остаётся единственным аттрактором.

Численное исследование зависимости частоты колебаний в кольце от количества нейронов в ней в бистабильном режиме показало, что частота может меняться в относительно узком диапазоне 12.7...14.8 Гц. Это связано с существованием колебательного аттрактора для отдельного нейрона. Этот режим остаётся стабильным и при расстройке нейронов кольца по параметрам на величину порядка 2% от их абсолютного значения. Однако такое поведение может быть интересно только для моделирования относительно плавного изменения частоты на некоторых стадиях эпилептического приступа. Более интересным является режим, достигаемый при некоторых значениях синаптической проводимости для моделей, когда отдельный нейрон имеет единственный аттрактор. Он характеризуется резким падением частоты с увеличением числа элементов в кольце выше определённого уровня так, что можно достигнуть частот в 2 Гц и ниже, характерных для фазы депрессии после разряда. В таком режиме колебаний период действительно почти линейно зависит от числа нейронов, как это было в моделях, предложенных ранее в [8, 10]. При этом становится ясно, что наиболее перспективный с точки зрения физиологии механизм вариации частоты колебаний заключается не в изменении числа нейронов в кольце или времени запаздывания в синапсе, а в изменении синаптической проводимости  $g_{syn}$ , которое может приводить как к резкому падению или росту частоты генерации в несколько раз (например, с 14 Гц до 2 Гц), так и к гибели колебаний (что может соответствовать прекращению разряда) при дальнейшем падении  $g_{syn}$ .

## Список литературы

1. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.-H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2017. Vol. 58, no. 4. P. 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
2. Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes Da Silva F. H. Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network // *Neuroscience*. 2004. Vol. 126, no. 2. P. 467–484. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.03.014.
3. Medvedeva T. M., Sysoeva M. V., Lüttjohann A., van Luijckelaar G., Sysoev I. V. Dynamical mesoscale model of absence seizures in genetic models // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15, no. 9. P. e239125. DOI: 10.1371/journal.pone.0239125.

4. *Kapustnikov A. A., Sysoeva M. V., Sysoev I. V.* Transient dynamics in a class of mathematical models of epileptic seizures // *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2022. Vol. 109. P. 106284. DOI: 10.1016/j.cnsns.2022.106284.
5. *Taylor P. N., Wang Y., Goodfellow M., Dauwels J., Moeller F., Stephani U., Baier G.* A Computational study of stimulus driven epileptic seizure abatement // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, no. 12. P. e114316. DOI: 10.1371/journal.pone.0114316.
6. *Bertram E. H.* The functional anatomy of spontaneous seizures in a rat model of chronic limbic epilepsy // *Epilepsia*. 1997. Vol. 38, no. 1. P. 95–105. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01083.x.
7. *Blumenfeld H., Varghese G. I., Purcaro M. J., Motelow J. E., Enev M., McNally K. A., Levin A. R., Hirsch L. J., Tikofsky R., Zubal I. G., Paige A. L., Spencer S. S.* Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures // *Brain*. 2009. Vol. 132, no. 4. P. 999–1012. DOI: 10.1093/brain/awp028.
8. *Kornilov M. V., Sysoev I. V.* Mathematical model of a main rhythm in limbic seizures // *Mathematics*. 2023. Vol. 11, no. 5. P. 1233. DOI: 10.3390/math11051233.
9. *Mysin I. E., Kitchigina V. F., Kazanovich Y. B.* Phase relations of theta oscillations in a computer model of the hippocampal CA1 field: Key role of Schaffer collaterals // *Neural Networks*. 2019. Vol. 116. P. 119–138. DOI: 10.1016/j.neunet.2019.04.004.
10. *Егоров Н. М., Сысоева М. В., Пономаренко В. И., Корнилов М. В., Сысоев И. В.* Кольцевой генератор нейроподобной активности с перестраиваемой частотой // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*. 2023. Т. 31, № 1. С. 103-120. DOI: 10.18500/0869-6632-003025.
11. *Hodgkin A., Huxley A.* A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // *The Journal of Physiology*. 1952. Vol. 117, no. 4. P. 500–544. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
12. *Tateno K., Hayashi H., Ishizuka S.* Complexity of spatiotemporal activity of a neural network model which depends on the degree of synchronization // *Neural Network*. 1998. Vol. 11, no. 6. P. 985–1003. DOI: 10.1016/s0893-6080(98)00086-0.
13. *Yoshida M., Hayashi H.* Emergence of sequence sensitivity in a hippocampal CA3–CA1 model // *Neural Networks*. 2007. Vol. 20, no. 6. P. 653–667. DOI: 10.1016/j.neunet.2007.05.003.
14. *Virtanen P., Gommers R., Oliphant T. E., Haberland M., Reddy T., Cournapeau D., Burovski E., Peterson P., Weckesser W., Bright J., van der Walt S. J.* SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python // *Nature methods*. 2020. Vol. 17, no. 3. P. 261–272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.
15. *Пиковский А. С., Розенблюм М. Г., Куртс Ю.* Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление. М.: Техносфера, 2003. 493 с.
16. *Senhadji L., Wendling F.* Epileptic transient detection: wavelets and time-frequency approaches // *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2002. Vol. 32, no. 3. P. 175–192. DOI: 10.1016/S0987-7053(02)00304-0.
17. *Sobayo T., Fine A. S., Gunnar E., Kazlauskas C., Nicholls D., Mogul D. J.* Synchrony Dynamics Across Brain Structures in Limbic Epilepsy Vary Between Initiation and Termination Phases of Seizures // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2013. Vol. 60, no. 3. P. 821–829. DOI: 10.1109/TBME.2012.2189113.
18. *Scorcioni R., Lazarewicz M. T., Ascoli G. A.* Quantitative morphometry of hippocampal pyramidal cells: differences between anatomical classes and reconstructing laboratories // *Journal of Comparative Neurology*. 2004. Vol. 473, no. 2. P. 177–193. DOI: 10.1002/cne.20067.
19. *Wendling F., Bartolomei F., Bellanger J. J., Chauvel P.* Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition // *European Journal of Neuroscience*. 2002. Vol. 15, no. 9. P. 1499–1508. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2002.01985.x.

20. Paz J. T., Huguenard J. R. Microcircuits and their interactions in epilepsy: Is the focus out of focus? // *Nature Neuroscience*. 2015. Vol. 18. P. 351–359. DOI: 10.1038/nn.3950.
21. Myers M. H., Kozma R. Mesoscopic neuron population modeling of normal/epileptic brain dynamics // *Cognitive neurodynamics*. 2018. Vol. 12. P. 211–223. DOI: 10.1007/s11571-017-9468-7.
22. Alexander A., Maroso M., Soltesz I. Organization and control of epileptic circuits in temporal lobe epilepsy // *Progress in brain research*. 2016. Vol. 226. P. 127–154. DOI: 10.1016/bs.pbr.2016.04.007.
23. Toyoda I., Bower M. R., Leyva F., Buckmaster P. S. Early activation of ventral hippocampus and subiculum during spontaneous seizures in a rat model of temporal lobe epilepsy // *Journal of Neuroscience*. 2013. Vol. 33, no. 27. P. 11100–11115. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0472-13.2013.
24. Muller R. U., Stead M., Pach J. The hippocampus as a cognitive graph // *The Journal of general physiology*. 1996. Vol. 107, no. 6. P. 663–694. DOI: 10.1085/jgp.107.6.663.
25. Petrik S., San Antonio-Arce V., Steinhoff B. J., Syrbe S., Bast T., Scheiwe C., Brandt A., Beck J., Schulze-Bonhage A. Epilepsy surgery: Late seizure recurrence after initial complete seizure freedom // *Epilepsia*. 2021. Vol. 62, no. 5. P. 1092–1104. DOI: 10.1111/epi.16893.
26. Medvedeva T. M., Sysoeva M. V., van Luijtelaaar G., Sysoev I. V. Modeling spike-wave discharges by a complex network of neuronal oscillators // *Neural Networks*. 2018. Vol. 98. P. 271–282. DOI: 10.1016/j.neunet.2017.12.002.
27. Gerster M., Berner R., Sawicki J., Zakharova A., Hlinka J., Lehnertz K., Schöll E. FitzHugh–Nagumo oscillators on complex networks mimic epileptic-seizure-related synchronization phenomena // *Chaos*. 2020. Vol. 30. P. 123130. DOI: 10.1063/5.0021420.

## References

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y-H, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
2. Suffczynski P, Kalitzin S, Lopes Da Silva FH. Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network. *Neuroscience*. 2004;126(2):467–484. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.03.014.
3. Medvedeva TM, Sysoeva MV, Lüttjohann A, van Luijtelaaar G, Sysoev IV. Dynamical mesoscale model of absence seizures in genetic models. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e239125. DOI: 10.1371/journal.pone.0239125.
4. Kapustnikov AA, Sysoeva MV, Sysoev IV. Transient dynamics in a class of mathematical models of epileptic seizures. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2022;109:106284. DOI: 10.1016/j.cnsns.2022.106284.
5. Taylor PN, Wang Y, Goodfellow M, Dauwels J, Moeller F, Stephani U, Baier G. A computational study of stimulus driven epileptic seizure abatement. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114316. DOI: 10.1371/journal.pone.0114316.
6. Bertram EH. The functional anatomy of spontaneous seizures in a rat model of chronic limbic epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(1):95–105. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01083.x.
7. Blumenfeld H, Varghese GI, Purcaro MJ, Motelow JE, Enev M, McNally KA, Levin AR, Hirsch LJ, Tikofsky R, Zupal IG, Paige AL, Spencer SS. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Brain*. 2009;132(4):999–1012. DOI: 10.1093/brain/awp028.
8. Kornilov MV, Sysoev IV. Mathematical model of a main rhythm in limbic seizures. *Mathematics*. 2023;11(5):1233. DOI: 10.3390/math11051233.

9. Mysin IE, Kitchigina VF, Kazanovich YB. Phase relations of theta oscillations in a computer model of the hippocampal CA1 field: Key role of Schaffer collaterals. *Neural Networks*. 2019;116: 119–138. DOI: 10.1016/j.neunet.2019.04.004.
10. Egorov NM, Sysoeva MV, Ponomarenko VI, Kornilov MV, Sysoev IV. Ring generator of neuron-like activity with tunable frequency. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2023;31(1): 103–120. DOI: 10.18500/0869-6632-003025.
11. Hodgkin A, Huxley A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*. 1952;117(4):500–544. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
12. Tateno K, Hayashi H, Ishizuka S. Complexity of spatiotemporal activity of a neural network model which depends on the degree of synchronization. *Neural Network*. 1998;11(6):985–1003. DOI: 10.1016/s0893-6080(98)00086-0.
13. Yoshida M, Hayashi H. Emergence of sequence sensitivity in a hippocampal CA3–CA1 model. *Neural Networks*. 2007;20(6):653–667. DOI: 10.1016/j.neunet.2007.05.003.
14. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, Burovski E, Peterson P, Weckesser W, Bright J, van der Walt SJ. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nature methods*. 2020;17(3):261–272. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.
15. Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J. *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge University Press; 2001. 411 p. DOI: 10.1017/CBO9780511755743.
16. Senhadji L, Wendling F. Epileptic transient detection: wavelets and time-frequency approaches. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2002;32(3):175–192. DOI: 10.1016/S0987-7053(02)00304-0.
17. Sobayo T, Fine AS, Gunnar E, Kazlauskas C, Nicholls D, Mogul DJ. Synchrony Dynamics Across Brain Structures in Limbic Epilepsy Vary Between Initiation and Termination Phases of Seizures. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2013;60(3):821–829. DOI: 10.1109/TBME.2012.2189113.
18. Scorcioni R, Lazarewicz MT, Ascoli GA. Quantitative morphometry of hippocampal pyramidal cells: differences between anatomical classes and reconstructing laboratories. *Journal of Comparative Neurology*. 2004;473(2):177–193. DOI: 10.1002/cne.20067.
19. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *European Journal of Neuroscience*. 2002;15(9):1499–1508. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2002.01985.x.
20. Paz JT, Huguenard JR. Microcircuits and their interactions in epilepsy: Is the focus out of focus? *Nature Neuroscience*. 2015;18:351–359. DOI: 10.1038/nn.3950.
21. Myers MH, Kozma R. Mesoscopic neuron population modeling of normal/epileptic brain dynamics. *Cognitive neurodynamics*. 2018;12:211–223. DOI: 10.1007/s11571-017-9468-7.
22. Alexander A, Maroso M, Soltesz I. Organization and control of epileptic circuits in temporal lobe epilepsy. *Progress in brain research*. 2016. Vol. 226. P. 127–154. DOI: 10.1016/bs.pbr.2016.04.007.
23. Toyoda I, Bower MR, Leyva F, Buckmaster PS. Early activation of ventral hippocampus and subiculum during spontaneous seizures in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(27):11100–11115. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0472-13.2013.
24. Muller RU, Stead M, Pach J. The hippocampus as a cognitive graph. *The Journal of general physiology*. 1996;107(6):663–694. DOI: 10.1085/jgp.107.6.663.
25. Petrik S, San Antonio-Arce V, Steinhoff BJ, Syrbe S, Bast T, Scheiwe C, Brandt A, Beck J, Schulze-Bonhage A. Epilepsy surgery: Late seizure recurrence after initial complete seizure freedom. *Epilepsia*. 2021;62(5):1092–1104. DOI: 10.1111/epi.16893.

26. Medvedeva TM, Sysoeva MV, van Luijtelaaar G, Sysoev IV. Modeling spike-wave discharges by a complex network of neuronal oscillators. *Neural Networks*. 2018;98:271–282. DOI: 10.1016/j.neunet.2017.12.002.
27. Gerster M, Berner R, Sawicki J, Zakharova A, Hlinka J, Lehnertz K, Schöll E. FitzHugh–Nagumo oscillators on complex networks mimic epileptic-seizure-related synchronization phenomena. *Chaos*. 2020;30:123130. DOI: 10.1063/5.0021420.



*Корнилов Максим Вячеславович* — родился в Саратове (1988). Окончил Лицей математики и информатики (2005), механико-математический факультет (2009, бакалавр математики) и факультет нано- и биомедицинских технологий (2011, магистр техники и технологии) Саратовского государственного университета. Защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности «Радиофизика» (2015, СГУ). Доцент кафедры системного анализа и автоматического управления СГУ имени Н. Г. Чернышевского, старший научный сотрудник СФ ИПЭ им. В. А. Котельникова РАН. Научные интересы — анализ временных рядов, математическое моделирование биологических процессов, автоматическое распознавание изображений, компьютерное зрение. Автор 12 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Россия, 410019 Саратов, ул. Зелёная, 38  
 Саратовский филиал Института радиотехники и электроники  
 им. В. А. Котельникова РАН  
 Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83  
 Саратовский национальный исследовательский государственный  
 университет имени Н. Г. Чернышевского  
 E-mail: kornilovmv@gmail.com  
 ORCID: 0000-0003-1634-9007  
 AuthorID (eLibrary.Ru): 681980



*Капустников Антон Александрович* — родился в Саратове (2002). Окончил Институт физики СГУ имени Н. Г. Чернышевского (2023, бакалавр) по направлению «Биотехнические системы и технологии». С 2020 года техник СФ ИПЭ им. В. А. Котельникова РАН. С 2023 года ассистент кафедры системного анализа и автоматического управления СГУ имени Н. Г. Чернышевского. Магистрант факультета компьютерных наук и информационных технологий по направлению «Информатика и вычислительная техника». Научные интересы — моделирование биологических процессов, анализ сигналов биологической природы, наука о сетях, нейронаука. Автор 5 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Россия, 410019 Саратов, ул. Зелёная, 38  
 Саратовский филиал Института радиотехники и электроники  
 им. В. А. Котельникова РАН  
 Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83  
 Саратовский национальный исследовательский государственный  
 университет имени Н. Г. Чернышевского  
 E-mail: anton.kapustnikov.02@mail.ru  
 ORCID: 0000-0002-9846-5556  
 AuthorID (eLibrary.Ru): 1088487



*Созонов Евгений Александрович* — родился в Ханты-Мансийске (1999). Окончил Институт физики СГУ имени Н. Г. Чернышевского (2022, бакалавр) по направлению «Биотехнические системы и технологии». Магистрант факультета компьютерных наук и информационных технологий по направлению «Информатика и вычислительная техника».

Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83  
 Саратовский национальный исследовательский государственный  
 университет имени Н. Г. Чернышевского  
 E-mail: infagot@gmail.com  
 AuthorID (eLibrary.Ru): 1240473



*Сысоева Марина Вячеславовна* — родилась в Саратове (1987). Бакалавр (2009, СГУ) и магистр (2011, СГУ) техники и технологии по направлению «Биомедицинская инженерия». Защитила диссертации на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальностям «Биофизика» и «Радиофизика» (2015, СГУ) и доктора физико-математических наук по специальностям «Радиофизика» и «Биофизика» (2023, СГТУ). Доцент по специальности «Радиофизика» (2021, СГТУ). Старший научный сотрудник СФ ИРЭ им. В. А. Котельникова РАН. Научные интересы — нейронаука, математическое моделирование, радиотехническое моделирование. Автор 46 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Россия, 410019 Саратов, ул. Зелёная, 38  
Саратовский филиал Института радиотехники и электроники  
им. В. А. Котельникова РАН  
E-mail: bobrichkek@mail.ru  
ORCID: 0000-0003-4228-9124  
AuthorID (eLibrary.Ru): 651344



*Сысоев Илья Вячеславович* — родился в Саратове (1983). Окончил факультет нелинейных процессов Саратовского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского по специальности «Физика» (2004). Защитил диссертации на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук (2007, СГУ) и доктора физико-математических наук (2019, ИРЭ) по специальности «Радиофизика». Доцент по специальности «Радиофизика» (2020, СГУ), профессор по специальности «Радиофизика» (2024, СГУ). Профессор кафедры системного анализа и автоматического управления СГУ, старший научный сотрудник СФ ИРЭ имени В. А. Котельникова РАН. Заместитель главного редактора журнала «Известия вузов. ПНД». Научные интересы — исследование сигналов биологической природы методами нелинейной динамики, исследование эффективности и модернизация подходов к анализу сигналов. Автор 96 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Россия, 410019 Саратов, ул. Зелёная, 38  
Саратовский филиал Института радиотехники и электроники  
им. В. А. Котельникова РАН  
Россия, 410012 Саратов, Астраханская, 83  
Саратовский национальный исследовательский государственный  
университет имени Н. Г. Чернышевского  
E-mail: ivssci@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9203-5504  
AuthorID (eLibrary.Ru): 128457