



Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2025. Т. 33, № 1
Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Applied Nonlinear Dynamics. 2025;33(1)

Научная статья
УДК 530.182

DOI: 10.18500/0869-6632-003125
EDN: BIUYWZ

Эффекты динамики шумоиндуцированных кальциевых сигналов в биофизической модели астроцитарного отростка

А. В. Ермолаева^{1,2}, И. А. Кастальский¹✉, В. Б. Казанцев¹, С. Ю. Гордлеева^{1,2}

¹Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н. И. Лобачевского, Россия

²Центр нейроморфных вычислений, АНО «Неймарк», Нижний Новгород, Россия
E-mail: anastasia.v.ermolaeva@gmail.com, ✉kastalskiy@neuro.nnov.ru,
kazantsev@neuro.nnov.ru, gordleeva@neuro.nnov.ru

Поступила в редакцию 1.03.2024, принята к публикации 21.05.2024,
опубликована онлайн 24.09.2024, опубликована 31.01.2025

Аннотация. Цель данной работы — исследование эффектов пространственно-временной динамики спонтанной кальциевой сигнализации в морфологической структуре астроцита на субклеточном уровне методами биофизического математического моделирования. **Методы.** В работе предлагается биофизическая многокомпарментная модель шумоиндуцированной кальциевой динамики в отростке астроцита. Модель описывает процесс генерации спонтанных Ca^{2+} -сигналов, индуцированных стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов на плазматической мембране астроцита. Модель позволяет исследовать динамику распространения спонтанных локальных Ca^{2+} -сигналов и механизмов формирования пространственных Ca^{2+} -паттернов в отростке астроцита. **Результаты.** Разработанная модель позволяет исследовать влияние морфологии и внутриклеточных биофизических механизмов на характеристики спонтанной шумоиндуцированной Ca^{2+} -сигнализации в отростке астроцита. Установлены области параметров, при которых модель качественно воспроизводит спонтанную Ca^{2+} -активность на субклеточном уровне, наблюдаемую в эксперименте. Исследованы характеристики шумоиндуцированных Ca^{2+} -паттернов, распространяющихся вдоль отростка, в зависимости от внутренней структуры отростка, его геометрии, равновесной концентрации молекул инозитол 1,4,5-трифосфата.

Ключевые слова: отросток астроцита, компармент, кальциевый сигнал, инозитол 1,4,5-трифосфат, диффузия.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта № FSWR-2023-0029 (концептуальная модель астроцитарного отростка и динамика модели) и проекта РФФИ № 20-32-90151 (разработка программного обеспечения для численного моделирования и анализа данных).

Для цитирования: Ермолаева А. В., Кастальский И. А., Казанцев В. Б., Гордлеева С. Ю. Эффекты динамики шумоиндуцированных кальциевых сигналов в биофизической модели астроцитарного отростка // Известия вузов. ПНД. 2025. Т. 33, № 1. С. 82–99. DOI: 10.18500/0869-6632-003125. EDN: BIUYWZ

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

Effects of the dynamics of noise-induced calcium signals in a biophysical model of the astrocytic process

A. V. Ermolaeva^{1,2}, I. A. Kastalskiy¹✉, V. B. Kazantsev¹, S. Yu. Gordleeva^{1,2}

¹Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Russia

²Neuromorphic computing center, ANO “Neymark”, Nizhny Novgorod, Russia

E-mail: anastasia.v.ermolaeva@gmail.com, ✉kastalskiy@neuro.nnov.ru,

kazantsev@neuro.nnov.ru, gordleeva@neuro.nnov.ru

Received 1.03.2024, accepted 21.05.2024, available online 24.09.2024, published 31.01.2025

Abstract. The purpose of this work is to study the effects of spatio-temporal dynamics of spontaneous calcium signaling in the morphological structure of an astrocyte at the subcellular level using biophysical mathematical modeling methods. **Methods.** This work proposes a biophysical multicompartmental model of noise-induced calcium dynamics in the astrocytic process. The model describes the process of generation of spontaneous Ca^{2+} signals induced by the stochastic activation of voltage-dependent Ca^{2+} channels on the plasma membrane of the astrocyte. The model allows us to study the dynamics of the propagation of spontaneous local Ca^{2+} signals and the mechanisms of formation of spatial Ca^{2+} patterns in the astrocytic process. **Results.** The developed model enables studying the influence of morphology and intracellular biophysical mechanisms on the characteristics of spontaneous noise-induced Ca^{2+} signaling in the astrocytic process. The parameter ranges at which the model qualitatively reproduces the spontaneous Ca^{2+} activity at the subcellular level observed in experimental studies have been specified. The characteristics of noise-induced Ca^{2+} patterns propagating along the process were investigated, depending on the internal structure of the process, its geometry, and the steady state concentration of inositol 1,4,5-triphosphate molecules.

Keywords: astrocytic process, compartment, calcium signal, inositol 1,4,5-triphosphate, diffusion.

Acknowledgements. This work was supported in part by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation according to research project No. FSWR-2023-0029 (conceptual model of astrocytic process and model dynamics) and in part by RFBR research project No. 20-32-90151 (development of software for numerical simulations and data analysis).

For citation: Ermolaeva AV, Kastalskiy IA, Kazantsev VB, Gordleeva SYu. Effects of the dynamics of noise-induced calcium signals in a biophysical model of the astrocytic process. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2025;33(1):82–99. DOI: 10.18500/0869-6632-003125

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

Введение

Разработка и исследование биологически обоснованных нелинейных динамических моделей нейронных систем, демонстрирующих сигнализацию, соответствующую нормальному и патологическому функционированию мозга, является актуальной фундаментальной проблемой современной биофизики и нейродинамики. Астроциты, являющиеся электрически невозбудимыми клетками, демонстрируют кальциевую (Ca^{2+}) сигнализацию (кратковременные повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+}) спонтанно или в ответ на внешнюю стимуляцию, например, активность нейронов [1]. Астроцит имеет относительно крупного размера (10–15 мкм) тело, называемое сомой, и многочисленные ветвистые отростки. Отростки астроцита окружают нейроны, контактируя с дендритами, особенно в области синаптических контактов. Во время генерации Ca^{2+} -сигналов астроцит способен воздействовать на сигнальные функции нейронов, регулируя возбудимость нейронной мембраны и эффективность передачи сигналов между нейронами.

В настоящее время существует множество работ, посвящённых разработке и исследованию биофизических процессов генерации Ca^{2+} -сигналов в единичном астроците в рамках точечных

моделей [2–8], процессов распространения Ca^{2+} -волн в сетях астроцитов [9–11], а также механизмов воздействия астроцитов на синаптическую передачу и активность нейронных сетей [12–15]. Однако существует ряд актуальных проблем в данной области исследований. Точечные модели Ca^{2+} -сигнализации в астроците [2, 3] не учитывают процессы пространственно-временной динамики в морфологической структуре клетки, что является грубым приближением.

Недавние экспериментальные исследования Ca^{2+} -активности в астроцитах на субклеточном уровне показывают, что динамика молекулярно-клеточных каскадов Ca^{2+} -сигнализации обладает нетривиальными пространственно-временными характеристиками [16]. Было обнаружено, что Ca^{2+} -сигналы в теле клетки и отростках разной величины отличаются между собой по частоте и длительности импульсов. Спонтанные Ca^{2+} -события внутри астроцита начинаются в большинстве случаев с генерации импульсов на крайних, наиболее удалённых от сомы участках отростка клетки независимо друг от друга и затем распространяются по направлению к соме. Однако биофизические механизмы подобного распространения Ca^{2+} -импульсов в астроците до конца не ясны. В связи с этим исследование механизмов генерации и распространения Ca^{2+} -сигналов в астроците, с учётом сложного морфологического строения клетки методами биологорелевантного математического моделирования, в настоящее время является крайне востребованной задачей [1, 17]. Актуальность модельного подхода следует из возможности дать точное теоретическое обоснование таких важных нелинейных динамических процессов, методы экспериментальной проверки которых либо пока не разработаны, либо принципиально невозможны для реализации.

В новых работах при исследовании принципов сигнализации в астроцитах акцент смещается в сторону моделирования пространственной конфигурации его отростков [18, 19] на основе описания процессов диффузии основных сигнальных молекул в пространственно-распределённых морфофункциональных моделях [20–22].

В представленной работе на основе собранных эмпирических данных была предложена биофизическая компартментная модель, описывающая динамику распространения спонтанных локальных Ca^{2+} -сигналов и механизмов формирования пространственных Ca^{2+} -паттернов в отростке астроцита. Модель описывает процесс генерации спонтанных Ca^{2+} -сигналов, индуцированных стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов (VGCCs), на плазматической мембране астроцита. Исследования последних лет показали, что VGCCs участвуют в генерации кальциевых сигналов в астроцитах [23–26]. Однако существует очень мало моделей, описывающих спонтанную кальциевую динамику с учётом VGCCs, а функциональная роль VGCCs в астроцитах остаётся до конца не изученной. Разработанная модель позволяет исследовать влияние морфологии и внутриклеточных биофизических механизмов на характеристики спонтанной шумоиндуцированной кальциевой сигнализации в отростке астроцита. Установлены области параметров, при которых модель качественно воспроизводит спонтанную Ca^{2+} -активность на субклеточном уровне, наблюдаемую в эксперименте. Исследованы характеристики шумоиндуцированных Ca^{2+} -паттернов, распространяющихся вдоль отростка, в зависимости от внутренней структуры отростка, его геометрии, равновесной концентрации молекул инозитол 1,4,5-трифосфата (ИТФ).

1. Описание модели

Для исследования принципов генерации и распространения спонтанных локальных Ca^{2+} -сигналов по отростку астроцита и поиска механизмов формирования из таких сигналов пространственно-распределённых Ca^{2+} -паттернов была рассмотрена биофизическая компартментная модель Ca^{2+} -динамики в отростке клетки. Отросток рассматривается как цепочка из 50 взаимосвязанных элементов (компарментов). Каждый компартмент в общем случае

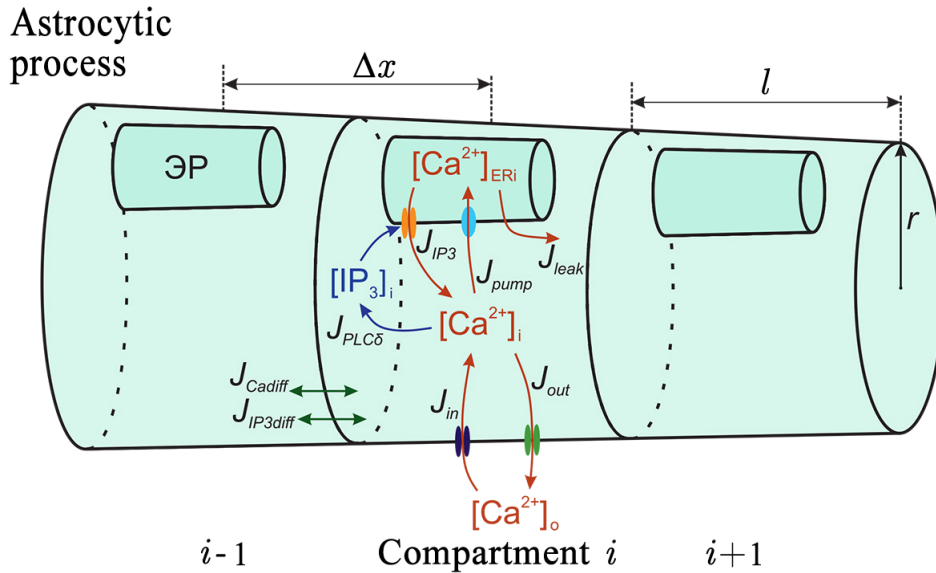


Рис. 1. Схема компартментной модели отростка астроцита и кинетика основных токов Ca^{2+} и ИТФ (цвет онлайн)

Fig. 1. Scheme of the compartmental model of the astrocytic process and the kinetics of the Ca^{2+} and IP_3 general currents (color online)

имеет форму усечённого конуса (в частном случае постоянного радиуса — цилиндрическую форму) и содержит внутриклеточное хранилище кальция, эндоплазматический ретикулум (ЭР). Соседние компартменты взаимодействуют между собой за счёт диффузии ионов Ca^{2+} и молекул ИТФ. В качестве механизма возникновения спонтанной кальциевой сигнализации в модели описывается активация биохимического каскада Ca^{2+} -индуцированного высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ за счёт стохастической работы VGCCs на мембране астроцита [23]. Уравнения модели динамики внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в астроците представляют собой аналог уравнений Ходжкина–Хаксли [27] для мембраны ЭР астроцита, определённых в терминах изменения концентрации ионов Ca^{2+} во внутриклеточном пространстве. Вход ионов Ca^{2+} индуцирует продукцию ИТФ Ca^{2+} -зависимой фосфолипазой $\text{C}\delta$ (PLC δ). Повышение концентрации молекул ИТФ приводит к открытию ИТФ-зависимых Ca^{2+} -каналов на мембране ЭР и выходу ионов Ca^{2+} в цитозоль. Схема модели представлена на рис. 1.

Динамика внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в каждом компартменте отростка астроцита описывается нелинейной системой третьего порядка, полученной на основе уравнений кинетики ключевых биохимических преобразований в клетке. Ca^{2+} -динамика во внутриклеточном пространстве каждого компартмента — цитозоли — определяется кальциевым обменом с ЭР, который включает в себя высвобождение кальция из ЭР в цитозольный объём посредством рецепторов ИТФ, J_{IP_3} , кальциевый насос «SERCA», J_{pump} , перекачивающий кальций обратно в ЭР, и утечку кальция из ЭР, J_{leak} . Учитываются также два разнонаправленных потока кальция через плазматическую мембрану: J_{in} и J_{out} . Динамика внутриклеточной концентрации кальция в цитозоли компартмента i , $[\text{Ca}^{2+}]_i$ описывается модифицированной моделью Уллаха [3] с учётом стохастической работы кальциевых каналов [18] на мембране астроцита и диффузионной связи между компартментами и представлена следующим дифференциальным уравнением:

$$\frac{\partial[\text{Ca}^{2+}]_i}{\partial t} = D_{\text{Ca}} \frac{\partial^2[\text{Ca}^{2+}]_i}{\partial x^2} + J_{\text{IP}_3} - J_{\text{pump}} + J_{\text{leak}} + J_{\text{in}} - J_{\text{out}} + J_{\text{stoch}}. \quad (1)$$

Уравнения, описывающие кальциевый обмен между цитозолем и ЭР, имеют вид

$$J_{IP3} = c_1 v_1 m_\infty^3 n_\infty^3 h_i^3 ([Ca^{2+}]_{ERi} - [Ca^{2+}]_i), \quad (2)$$

$$J_{pump} = v_3 \frac{[Ca^{2+}]_i^2}{[Ca^{2+}]_i^2 + k_3^2}, \quad (3)$$

$$J_{leak} = c_1 v_2 ([Ca^{2+}]_{ERi} - [Ca^{2+}]_i), \quad (4)$$

где

$$m_\infty = \frac{[IP_3]_i}{[IP_3]_i + d_1}, \quad (5)$$

$$n_\infty = \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + d_5}, \quad (6)$$

$[IP_3]_i$ — внутриклеточная концентрация ИТФ. Значения и биофизические описания параметров модели представлены в Таблице.

Концентрация Ca^{2+} в ЭР описывается следующим уравнением:

$$[Ca^{2+}]_{ERi} = \frac{c_0 - [Ca^{2+}]_i}{c_1}. \quad (7)$$

Переменная инактивации h_i соответствует доле рецепторов ИТФ, которые не были инактивированы кальцием, и моделируется следующим образом:

$$\frac{dh_i}{dt} = \frac{h_\infty - h_i}{\tau_h}, \quad (8)$$

где

$$h_\infty = \frac{Q_2}{Q_2 + [Ca^{2+}]_i}, \quad (9)$$

$$\tau_h = \frac{1}{a_2(Q_2 + [Ca^{2+}]_i)}, \quad (10)$$

$$Q_2 = d_2 \frac{[IP_3]_i + d_1}{[IP_3]_i + d_3}. \quad (11)$$

Кальциевый ток через плазматическую мембрану из внеклеточного пространства в цитозоль (J_{in}) является суммой двух токов: постоянного тока кальция через пассивные каналы на мембране (J_{pass}) и ёмкостного кальциевого тока (J_{CCE}):

$$J_{in} = J_{pass} + J_{CCE}. \quad (12)$$

Ток J_{CCE} зависит от концентрации ИТФ и описывается следующим образом [28]:

$$J_{CCE} = v_6 \frac{[IP_3]_i^2}{[IP_3]_i^2 + k_2^2}. \quad (13)$$

Обратный поток кальция через плазматическую мембрану описывается следующим образом [3]:

$$J_{out} = k_1 [Ca^{2+}]_i. \quad (14)$$

Таблица. Параметры модели

Table. Model parameters

Параметр	Определение	Значение
c_0	Общая концентрация Ca^{2+} в клетке, отнесённая к объёму цитозоли	2.0 мкмоль
c_1	Отношение объёма ЭР к объёму цитозоли	0.185
v_1	Максимальная скорость ИТФ-зависимого Ca^{2+} -индуцированного высвобождения Ca^{2+}	6.0 c^{-1}
v_2	Максимальная скорость утечки Ca^{2+} из ЭР	0.11 c^{-1}
v_3	Максимальная скорость закачки Ca^{2+} в ЭР с помощью SERCA	$2.2 \text{ мкмоль c}^{-1}$
v_4	Максимальная скорость продукции ИТФ Ca^{2+} -зависимой PLC δ	$0.3 \text{ мкмоль c}^{-1}$
J_{pass}	Скорость утечки Ca^{2+} через плазматическую мембрану	$0.025 \text{ мкмоль c}^{-1}$
v_6	Максимальная скорость ёмкостного Ca^{2+} -тока	$0.2 \text{ мкмоль c}^{-1}$
k_1	Константа скорости высвобождения Ca^{2+}	0.5 c^{-1}
k_2	Константа полунасыщения для зависимого от агониста поступления Ca^{2+}	1.0 мкмоль
k_3	Константа активации для SERCA	0.1 мкмоль
k_4	Константа диссоциации для Ca^{2+} -зависимой продукции ИТФ	1.1 мкмоль
d_1	Константа диссоциации для ИТФ	0.13 мкмоль
d_2	Константа диссоциации для ингибирования Ca^{2+}	1.049 мкмоль
d_3	Константа диссоциации рецептора для ИТФ	0.9434 мкмоль
d_5	Константа диссоциации для активации Ca^{2+}	0.082 мкмоль
a_2	Константа ингибирования Ca^{2+}	$0.14 \text{ мкмоль}^{-1} \text{ c}^{-1}$
$[IP_3^*]$	Равновесная концентрация ИТФ	0.3 мкмоль
$1/\tau_r$	Скорость деградации ИТФ	0.14 c^{-1}
α	Коэффициент в интервале от 0 до 1	0.8
g	Плотность проводимости	3.5 пСм мкм^{-2}
V_m	Мембранный потенциал	-70 мВ
r	Радиус астроцитарного компартмента	0.05...7 мкм
l	Единичная длина компартмента	1 мкм
R	Универсальная газовая постоянная	$8.31 \text{ Дж K}^{-1} \text{ моль}^{-1}$
T	Абсолютная температура	293 К
z_{Ca}	Заряд иона Ca^{2+}	2
F	Постоянная Фарадея	$96485 \text{ Кл моль}^{-1}$
$[\text{Ca}^{2+}]_o$	Внеклеточная концентрация Ca^{2+}	$10^{-5} \dots 4 \text{ ммоль}$
d_{Ca}	Коэффициент диффузии ионов Ca^{2+}	$0.1 \text{ мкм}^2 \text{ c}^{-1}$
d_{IP_3}	Коэффициент диффузии молекул ИТФ	$0.1 \text{ мкм}^2 \text{ c}^{-1}$

Слагаемое, отвечающее за стохастический поток ионов кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы на плазматической мембране: $J_{stoch} = \sigma_{m\text{stoch}} d\omega_{stoch}$. Величина потока $\sigma_{m\text{stoch}}$ описывается уравнением [23]

$$\sigma_{m\text{stoch}} = -\frac{gS(V_m - E_{Ca})}{z_{Ca}FV}, \quad (15)$$

где g — плотность проводимости; S — площадь плазматической мембраны компартмента, которая определяется как площадь поверхности цилиндра с единичной высотой: $S = 2\pi rl = 2\pi r$; V_m — постоянный потенциал астроцитарной мембраны; V — объём компартмента отростка астроцита. Поскольку в рассмотренном случае компартмент представлял собой цилиндр с радиусом r и единичной высотой l , то объём $V = \pi r^2 l = \pi r^2$.

E_{Ca} определяет потенциал Нернста для кальция:

$$E_{Ca} = \frac{RT}{z_{Ca}F} \ln \frac{[Ca^{2+}]_o}{[Ca^{2+}]_i}, \quad (16)$$

где $[Ca^{2+}]_o$ – внеклеточная концентрация Ca^{2+} .

Первое слагаемое в уравнении (1) $D_{Ca} \frac{\partial^2 [Ca^{2+}]_i}{\partial x^2} = J_{Ca \text{ diff}}$ описывает внутриклеточную диффузию Ca^{2+} , где D_{Ca} – непрерывный коэффициент диффузии ионов Ca^{2+} , который при переходе к дискретному уравнению методом конечных разностей

$$\frac{\partial^2 [Ca^{2+}]_i}{\partial x^2} = \frac{1}{(\Delta x)^2} ([Ca^{2+}]_{i-1} - 2[Ca^{2+}]_i + [Ca^{2+}]_{i+1}) \quad (17)$$

заменяется на величину, указанную ниже, и принимается постоянным:

$$d_{Ca} = \frac{D_{Ca}}{(\Delta x)^2}. \quad (18)$$

Динамика внутриклеточной концентрации ИТФ, $[IP_3]_i$ определяется продукцией ИТФ фосфолипазой $C\delta$ и деградацией ИТФ [3]:

$$\frac{\partial [IP_3]_i}{\partial t} = D_{IP_3} \frac{\partial^2 [IP_3]_i}{\partial x^2} + J_{PLC\delta} - \frac{1}{\tau_r} ([IP_3]_i - [IP_3^*]), \quad (19)$$

где

$$J_{PLC\delta} = v_4 \frac{[Ca^{2+}]_i + (1 - \alpha)k_4}{[Ca^{2+}]_i + k_4}, \quad (20)$$

слагаемое $D_{IP_3} \frac{\partial^2 [IP_3]_i}{\partial x^2} = J_{IP_3 \text{ diff}}$ описывает диффузию молекул ИТФ. При переходе к дискретной форме уравнения имеем

$$\frac{\partial^2 [IP_3]_i}{\partial x^2} = \frac{1}{(\Delta x)^2} ([IP_3]_{i-1} - 2[IP_3]_i + [IP_3]_{i+1}), \quad (21)$$

$$d_{IP_3} = \frac{D_{IP_3}}{(\Delta x)^2}. \quad (22)$$

В модели учитываются следующие граничные условия: $[Ca^{2+}]_0 = [Ca^{2+}]_1$, $[IP_3]_0 = [IP_3]_1$; $[Ca^{2+}]_{N+1} = [Ca^{2+}]_N$, $[IP_3]_{N+1} = [IP_3]_N$.

Для получения Ca^{2+} -динамики в астроцитарном отростке, согласно предложенной модели, приведённые выше дифференциальные уравнения интегрировались методом Рунге–Кутты 4 порядка, оптимизированным для уравнений, содержащих стохастический шум, с шагом интегрирования $\Delta t = 0.01$ с. Пример реализаций $[Ca^{2+}]_i$ в компартментах отростка астроцита представлен на рис. 2, а. Сигналы каждого компартмента характеризуются наличием выраженных событий кратковременного увеличения концентрации $[Ca^{2+}]_i$ так называемых кальциевых осцилляций. Локальные Ca^{2+} -события детектировались пороговым методом автоматически. Для расчёта порога T использовалась медиана сигнала и медианное отклонение (MAD) согласно формуле

$$T_i = \text{median}([Ca^{2+}]_i) + k \cdot \text{MAD}([Ca^{2+}]_i), \quad (23)$$

где k – множитель, принимающий значение в диапазоне от 3 до 8. Точное время начала каждого локального события определялось по первому значению производной нарастающего сигнала,

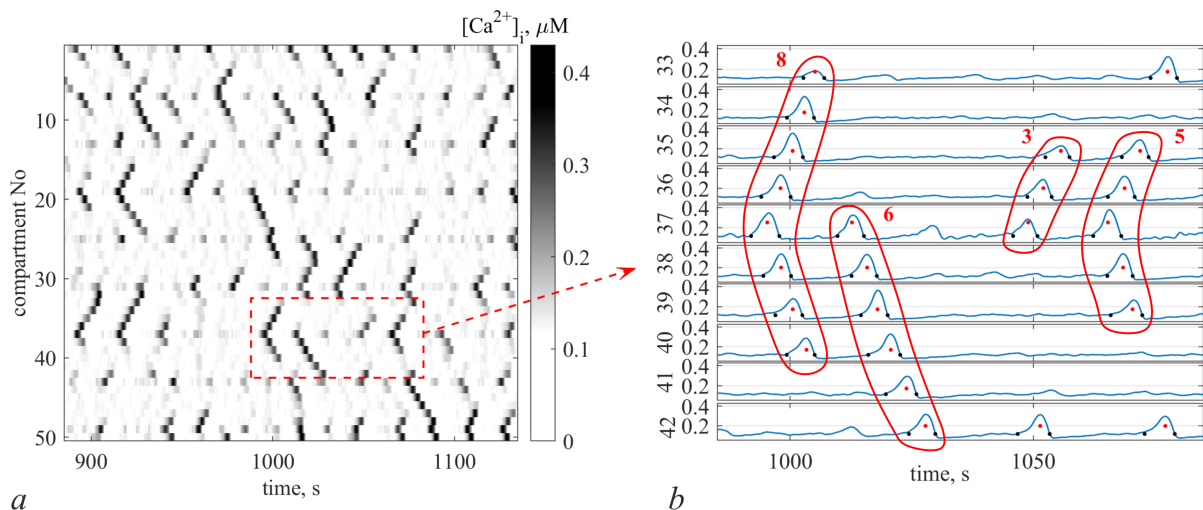


Рис. 2. Пример спонтанной Ca^{2+} -сигнализации в отростке астроцита, индуцированной стохастической работой потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов на плазматической мембране: *a* — реализации внутриклеточной концентрации Ca^{2+} во всех 50 компартментах отростка, *b* — детектирование локальных Ca^{2+} -импульсов и пространственно-распределённых Ca^{2+} -паттернов; сигнал от компартмента № 37 может распространяться вдоль отростка как в одну, так и в обе стороны. Синим изображены Ca^{2+} -сигналы, чёрными точками на уровне медианы сигнала отмечены начала и окончания Ca^{2+} -колебаний, красными точками на уровне порога детектирования, рассчитанного по формуле (23), отмечены максимумы детектированных событий. Красными контурами выделены пространственно-распределённые Ca^{2+} -паттерны и число вовлечённых в них компартментов (цвет онлайн)

Fig. 2. An example of spontaneous Ca^{2+} signaling in an astrocytic process induced by the stochastic activation of voltage-dependent Ca^{2+} channels on the plasma membrane: *a* — traces of the intracellular concentration of Ca^{2+} in all 50 compartments of the process, *b* — detection of local Ca^{2+} oscillations and spatially distributed Ca^{2+} patterns; the signal from compartment No. 37 can propagate along the process in one or both directions. Ca^{2+} signals are depicted in blue, black dots at the signal median level mark the beginning and end of Ca^{2+} oscillations, red dots at the threshold level calculated by the formula (23), the peaks of detected events are marked. Red contours indicate spatially distributed Ca^{2+} patterns and the number of compartments involved (color online)

превышающему 75-й перцентиль, во временном окне длительностью 4 секунды до достижения порога. Из-за специфики формы получаемых сигналов окончание каждого события в подавляющем большинстве случаев могло быть установлено по первому после пика события пересечению сигналом собственной медианы (рис. 2, *b*).

Отметим, что локальные Ca^{2+} -сигналы, распространяясь на соседние компартменты по отростку, могут образовывать пространственно-распределённые Ca^{2+} -паттерны. Такая совокупность сигналов, наблюдаемых как непрерывающаяся последовательность локальных событий, возникающих на соседних компартментах с короткой временной задержкой (перекрывающихся во времени и с интервалом не более 4 секунд), автоматически детектировалась как один паттерн. Он может распространяться как в одном, так и в обоих направлениях от места инициирования (см. рис. 2, *b*).

2. Результаты

На основе предложенной компартментной модели спонтанной Ca^{2+} -сигнализации в астроцитарном отростке было проведено исследование влияния морфологии и внутриклеточных биофизических механизмов на характеристики локальных Ca^{2+} -сигналов и выявлены принципы формирования пространственных Ca^{2+} -паттернов.

Одним из основных параметров, влияющих на частоту генерации локальных Ca^{2+} -сигналов в компартаментах, является отношение объёма внутриклеточного хранилища кальция, ЭР, к объёму цитозоли. В модели данное отношение задаётся параметром c_1 . Были исследованы характеристики спонтанной Ca^{2+} -активности при варьировании параметра c_1 в диапазоне $[0.233; 0.24]$ (рис. 3). А именно были посчитаны частоты возникновения локальных Ca^{2+} -импульсов и Ca^{2+} -паттернов, приведённые к единице длины отростка, и функции плотности вероятности размеров и длительностей Ca^{2+} -паттернов. Было выявлено, что частота как локальных Ca^{2+} -сигналов, так и распространяющихся пространственно-временных Ca^{2+} -паттернов прямо пропорциональна значению параметра c_1 (рис. 3, *c*). Полученные плотность распределения размеров Ca^{2+} -паттернов (рис. 3, *d*) и плотность распределения их длительностей (рис. 3, *e*) показали, что при увеличении параметра c_1 средняя дальность распространения (размер) событий и их длительности также увеличиваются.

Для исследования влияния геометрии отростка астроцита на динамику внутриклеточной концентрации Ca^{2+} были рассмотрены случаи моделирования отростков разного радиуса.

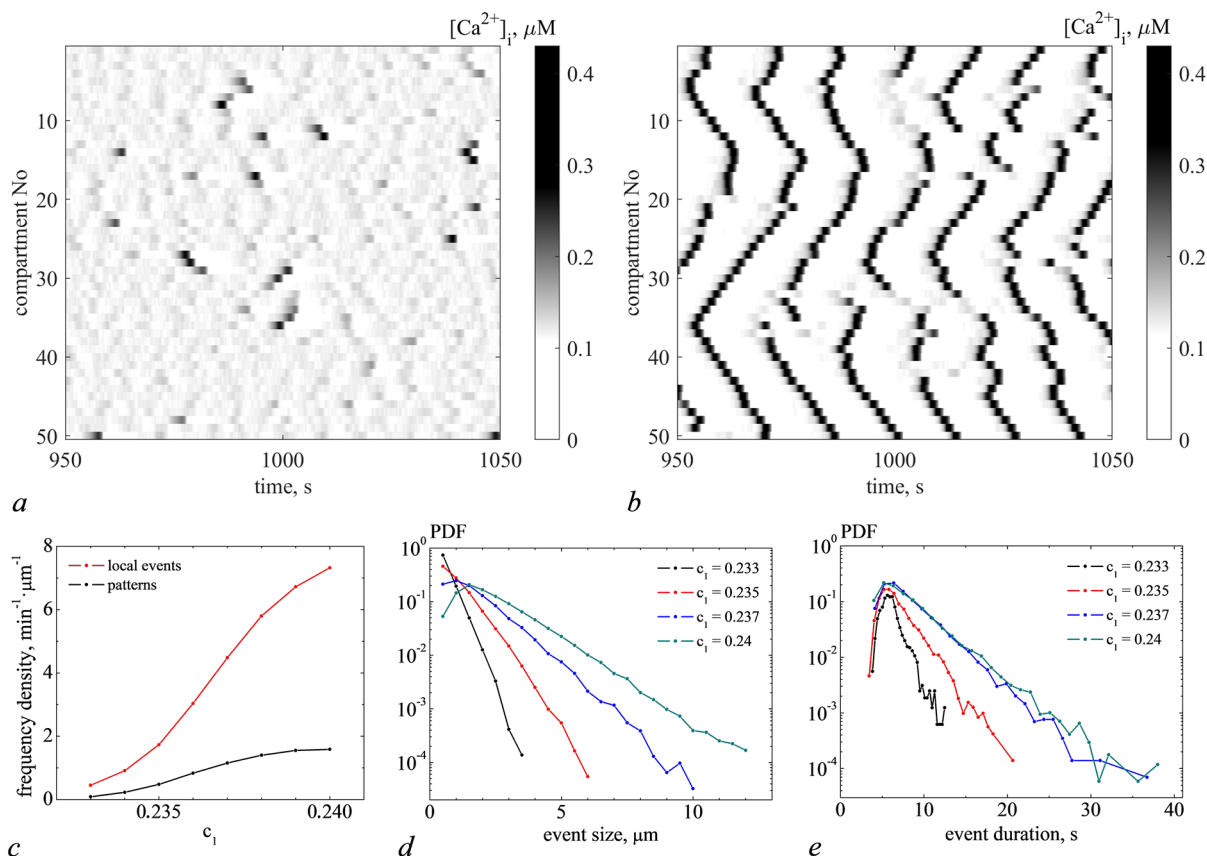


Рис. 3. Примеры кальциевой активности в отростке астроцита для значений c_1 , отношения объёмов ЭР и цитозоли, в интервале $[0.233; 0.24]$: реализации для $c_1 = 0.233$ (*a*) и для $c_1 = 0.24$ (*b*), частоты возникновения локальных Ca^{2+} -импульсов и пространственно-распределённых Ca^{2+} -паттернов, приведённые к единице длины отростка, в данном интервале параметра c_1 (*c*), а также плотности распределения размеров (*d*) и длительностей (*e*) Ca^{2+} -паттернов в отростке астроцита (цвет онлайн)

Fig. 3. Examples of calcium activity in the astrocytic process for values of c_1 , the ratio of ER and cytosol volumes, in the range $[0.233; 0.24]$: Ca^{2+} signals for $c_1 = 0.233$ (*a*) and for $c_1 = 0.24$ (*b*), frequency of local Ca^{2+} oscillations and spatially distributed Ca^{2+} patterns, normalized to a unit length of the process, in a given interval of the parameter c_1 (*c*), as well as the probability density functions of sizes (*d*) and durations (*e*) of Ca^{2+} patterns in the astrocytic process (color online)

Увеличение радиуса компартмента, r , приводит к уменьшению отношения площади поверхности компартмента к его объёму пропорционально $\sim 1/r$ в формуле (15). Поэтому увеличение радиуса отростка приводит к уменьшению величины стохастического Ca^{2+} -тока через VGCCs, что соответственно снижает вероятность генерации шумоиндуцированных локальных Ca^{2+} -импульсов. В нашем исследовании радиус компартментов принимал значения в интервале от 1.0 до 2.0 мкм. На рис. 4, *a, b* представлена спонтанная Ca^{2+} -активность для крайних значений радиуса компартментов. Анализ характеристик спонтанной Ca^{2+} -сигнализации показал, что частота генерации локальных Ca^{2+} -сигналов, как и частота формирования пространственно-распределённых Ca^{2+} -паттернов, уменьшается при увеличении радиуса отростка (рис. 4, *c*). При этом размер (рис. 4, *d*) и продолжительность (рис. 4, *e*) пространственно-распределённых Ca^{2+} -паттернов с ростом радиуса отростка плавно увеличиваются.

В модели также была исследована зависимость характеристик Ca^{2+} -активности от равновесной внутриклеточной концентрации ИТФ ($[IP_3^*]$). Как следует из анализа Ca^{2+} -динамики изолированного компартмента [29], изменения концентрации ИТФ могут привести к возникновению

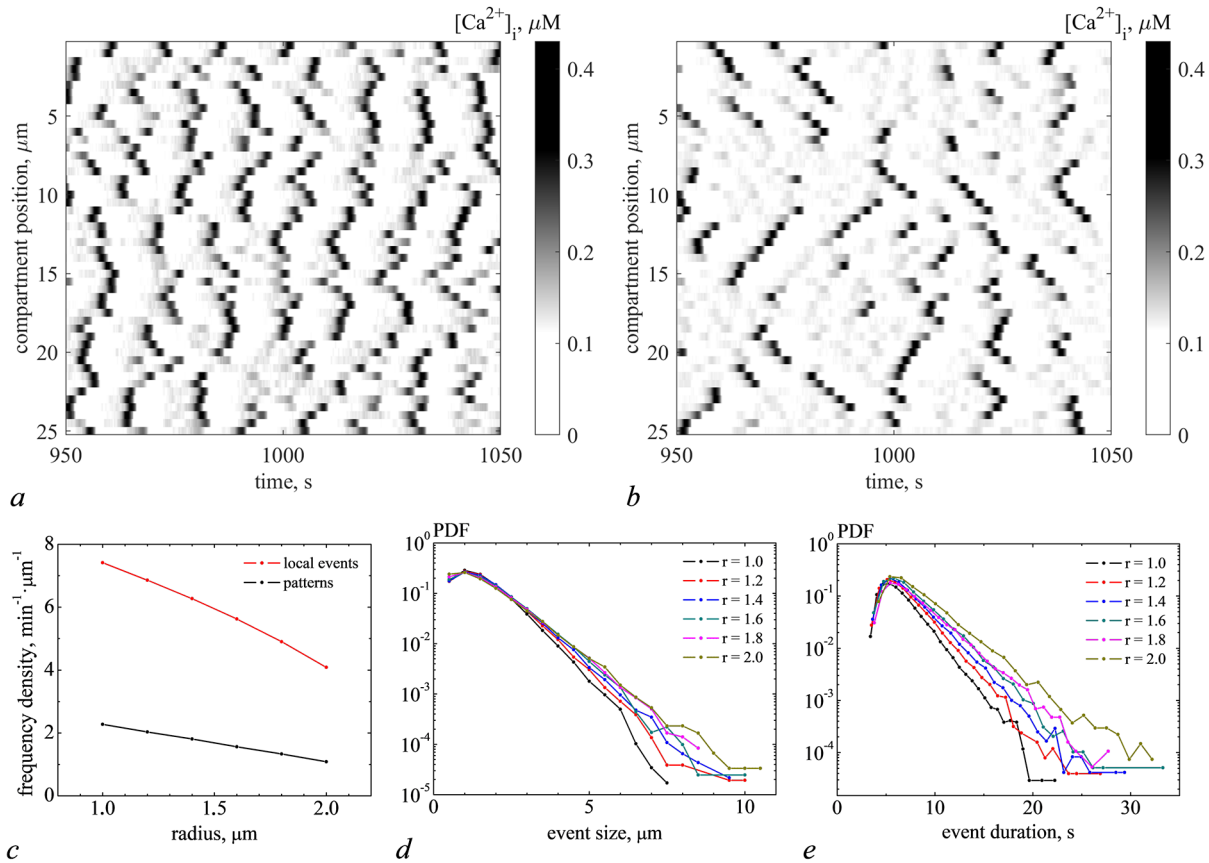


Рис. 4. Спонтанная кальциевая активность в отростке астроцита, индуцированная стохастической работой VGCCs, при вариации радиуса компартментов: реализации $[\text{Ca}^{2+}]_i$ при $r = 1.0$ мкм (*a*) и $r = 2.0$ мкм (*b*), частоты возникновения локальных Ca^{2+} -импульсов и пространственно-распределённых Ca^{2+} -паттернов, приведённые к единице длины отростка, в данном интервале r (*c*). Плотности распределения размеров (*d*) и длительностей (*e*) Ca^{2+} -паттернов в отростке астроцита (цвет онлайн)

Fig. 4. Spontaneous calcium activity in the astrocytic process, induced by the stochastic work of VGCCs, with variation in the radius of compartments: $[\text{Ca}^{2+}]_i$ signals for $r = 1.0$ μm (*a*) and for $r = 2.0$ μm (*b*), frequency of local Ca^{2+} oscillations and spatially distributed Ca^{2+} patterns, normalized to a unit length of the process, in a given interval of r (*c*). Probability density functions of sizes (*d*) and durations (*e*) of Ca^{2+} patterns in the astrocytic process (color online)

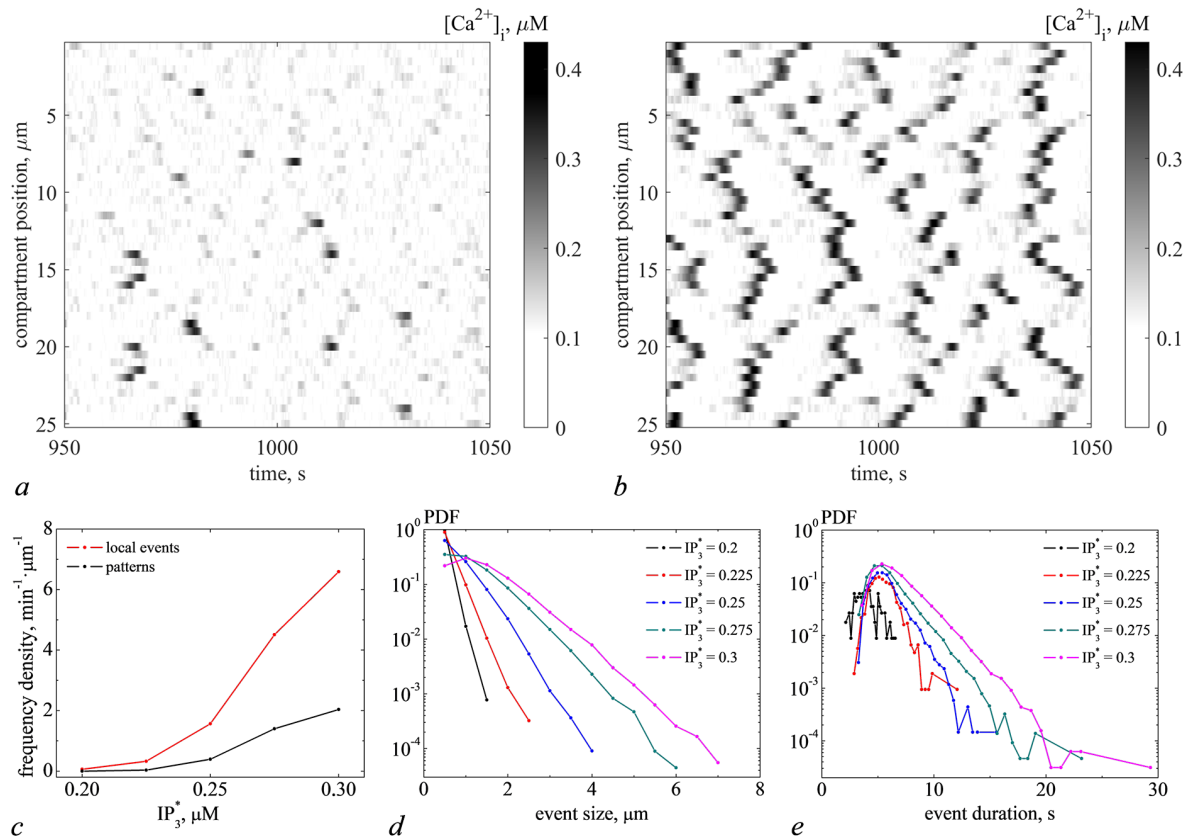


Рис. 5. Спонтанная Ca^{2+} -активность в отростке астроцита для разных значений равновесной внутриклеточной концентрации ИТФ: реализации $[\text{Ca}^{2+}]_i$ при $[\text{IP}_3^*] = 0.2$ мкмоль (а) и $[\text{IP}_3^*] = 0.3$ мкмоль (б), частоты генерации локальных Ca^{2+} -импульсов и формирования пространственно-временных Ca^{2+} -паттернов, приведённые к единице длины отростка (с), а также плотности вероятностей размеров (д) и длительностей (е) Ca^{2+} -паттернов для пяти равновесных концентраций $[\text{IP}_3^*]$ (цвет онлайн)

Fig. 5. Spontaneous Ca^{2+} activity in the astrocytic process for different values of the steady state intracellular IP_3 concentration: signals of $[\text{Ca}^{2+}]_i$ for $[\text{IP}_3^*] = 0.2 \mu\text{M}$ (a) and for $[\text{IP}_3^*] = 0.3 \mu\text{M}$ (b), frequency of local Ca^{2+} oscillations and spatio-temporal Ca^{2+} patterns, normalized to a unit length of the process (c), and also the probability density functions of sizes (d) and durations (e) of Ca^{2+} patterns for five steady state concentrations $[\text{IP}_3^*]$ (color online)

Ca^{2+} -импульсов. Показано, что увеличение равновесного уровня ИТФ приводит к мягкому возникновению колебаний через бифуркацию Андронова–Хопфа [29]. Результаты моделирования показали, что при увеличении уровня $[\text{IP}_3^*]$ возрастает частота генерации локальных Ca^{2+} -импульсов в каждом компартменте, что ведёт к увеличению частоты формирования пространственно-временных Ca^{2+} -паттернов (рис. 5, с). Подобный эффект с точки зрения биофизики можно объяснить тем, что повышение равновесного уровня ИТФ приводит к повышению доли открытых ИТФ-зависимых кальциевых каналов на ЭР, следствием чего является увеличение выхода Ca^{2+} из ЭР и повышению его концентрации. Размеры и длительности Ca^{2+} -паттернов также увеличились (рис. 5, д, е).

Заключение

Предложена биофизическая многокомpartmentная модель спонтанной кальциевой активности в отростке астроцита, описывающая динамику генерации и распространения шумоиндуцированных локальных Ca^{2+} -импульсов и механизмы формирования пространственно-распределённых

Ca²⁺-паттернов. Спонтанные Ca²⁺-сигналы индуцированы стохастической работой потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов на плазматической мембране астроцита.

Были исследованы характеристики шумоиндуцированной пространственно-временной динамики внутриклеточной концентрации Ca²⁺ в отростке астроцита в зависимости от его геометрии, размеров внутриклеточных хранилищ кальция и равновесной концентрации молекул инозитол 1,4,5-трифосфата. По полученным реализациям были рассчитаны частоты генерации локальных Ca²⁺-импульсов в каждом компартменте отростка и частоты формирования пространственно-распределённых Ca²⁺-паттернов. А также построены функции плотности распределения размеров и длительностей Ca²⁺-паттернов в отростке астроцита при вариации параметров модели.

Показано, что Ca²⁺-динамика в отростке астроцита зависит от размера ЭР: с увеличением относительной доли объёма ЭР в объёме всей цитозоли увеличивается частота генерации Ca²⁺-колебаний, а также дальность распространения паттернов и их продолжительность. Аналогичный эффект наблюдался также при повышении равновесной внутриклеточной концентрации молекул ИТФ. При варьировании толщины отростка была обнаружена обратная зависимость частоты генерации Ca²⁺-колебаний от радиуса компартментов. При больших размерах компартментов возрастает роль стохастической составляющей тока через плазматическую мембрану. При этом размеры и длительности распространяющихся по отростку Ca²⁺-сигналов увеличились пропорционально уровню шума.

Представленная модель качественно воспроизводит экспериментально наблюдаемую спонтанную Ca²⁺-активность в отростке астроцита. В работе [18] авторы исследовали спонтанную Ca²⁺-активность в срезах гиппокампа и в первичных культурах астроцитов гиппокампа. С использованием двухфотонной кальциевой визуализации была реконструирована морфология одиночных астроцитов и получена их спонтанная Ca²⁺-динамика. Комбинируя Ca²⁺-визуализацию и компьютерное моделирование, авторы показали, что более высокое отношение площади поверхности тонких астроцитарных отростков к их объёму определяет более высокую частоту спонтанных Ca²⁺-событий, что совпадает с результатами нашей модели. Полученная в эксперименте частота возникновения Ca²⁺-событий в отростках астроцитов принимала значения в интервале от 0 до 8 мин⁻¹. Частота генерации Ca²⁺-сигналов, полученная в нашем исследовании, соответствует данным значениям.

В настоящее время существует несколько работ, посвящённых исследованию спонтанной кальциевой активности в отростках астроцита. Например, в работе [7] исследуется кальциевая сигнализация в различных компартментах астроцитарного отростка в зависимости от отношения объёма ЭР к объёму внутриклеточного пространства. Cresswell-Clay et al. [30] представили модель астроцита, включающую сомю и 5 однокомпаратментных отростков. Цель их работы заключалась в исследовании нейрон-индуцированной стохастической кальциевой активности и её влияния на формирование импульсов Ca²⁺ в соме и глобальных Ca²⁺-событий в астроците. Пространственно-распределённая модель астроцита, предложенная в [21], состоит из сомы и 52 компартментов, моделирующих отростки астроцита. На основе данной модели были исследованы процессы генерации и распространения Ca²⁺-сигналов в астроците, а также влияние пространственно-временных свойств Ca²⁺-динамики на сигнализацию в нейронной сети. В работе [18] с помощью двухфотонной кальциевой визуализации и компьютерного моделирования авторы проанализировали зависимость частоты генерации кальциевых сигналов от отношения площади поверхности отростков астроцита к их объёму. Ещё одна модель астроцита, учитывающая его строение, представлена в [31]. Авторы реконструировали морфологию астроцита из флуоресцентных 3D-изображений клеток гиппокампа и воспроизвели характерные пространственно-временные паттерны Ca²⁺-динамики, обусловленные синаптической активностью. Другим модельным подходом является разработка и использование симуляторов, позволяющих реконструировать морфологию астроцитарных клеток и моделировать кальциевую сигнализацию [19]. В нашей модели впервые

была исследована зависимость пространственно-временной Ca^{2+} -динамики в отростке астроцита от равновесной внутриклеточной концентрации ИТФ и показано, что с увеличением уровня равновесной концентрации ИТФ возрастает частота генерации Ca^{2+} -колебаний, а также дальность распространения и длительность Ca^{2+} -паттернов.

Таким образом, биофизическая модель, представленная в работе, может служить инструментом для количественной оценки влияния различных параметров на ключевые характеристики кальциевой динамики в астроцитах, которые, являясь одним из типов глиальных клеток, осуществляют основные механизмы гомеостаза мозга, в том числе вносят вклад в его нарушения при нейродегенерации. Последние десять лет [32] стремительно накапливаются экспериментальные данные о роли астроцитов в патологических процессах. В ходе экспериментов было показано, что патологические изменения в астроцитах, происходящие при нейродегенерации (в частности, при болезни Альцгеймера), включают астроглиальную атрофию, морфологические, функциональные изменения астроцитов и астроглиоз [33, 34]. Понимание механизмов генерации астроцитарной кальциевой активности на субклеточном уровне и опосредованных данной активностью процессов регуляции нейрональной сигнализации при нейродегенеративных заболеваниях открывает целый ряд потенциальных возможностей для терапевтического воздействия на нейронные сети мозга через астроциты. А предложенная модель позволит провести отработку сценариев *in silico* для разработки стратегий наиболее эффективного воздействия.

Список литературы

1. *Semyanov A.* Spatiotemporal pattern of calcium activity in astrocytic network // *Cell calcium*. 2019. Vol. 78. P. 15–25. DOI: 10.1016/j.ceca.2018.12.007.
2. *Li Y.X., Rinzel J.* Equations for InsP3 receptor-mediated $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism // *Journal of theoretical Biology*. 1994. Vol. 166, no. 4. P. 461–473. DOI: 10.1006/jtbi.1994.1041.
3. *Ullah G., Jung P., Cornell-Bell A.H.* Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1, 4, 5)-trisphosphate regeneration // *Cell calcium*. 2006. Vol. 39, no. 3. P. 197–208. DOI: 10.1016/j.ceca.2005.10.009.
4. *Nett W.J., Oloff S.H., Mccarthy K.D.* Hippocampal astrocytes in situ exhibit calcium oscillations that occur independent of neuronal activity // *Journal of neurophysiology*. 2002. Vol. 87, no. 1. P. 528–537. DOI: 10.1152/jn.00268.2001.
5. *Volterra A., Liaudet N., Savtchouk I.* Astrocyte Ca^{2+} signalling: an unexpected complexity // *Nature Reviews Neuroscience*. 2014. Vol. 15, no. 5. P. 327–335. DOI: 10.1038/nrn3725.
6. *Skupin A., Kettenmann H., Falcke M.* Calcium signals driven by single channel noise // *PLoS computational biology*. 2010. Vol. 6, no. 8. P. e1000870. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000870.
7. *Oschmann F., Mergenthaler K., Jungnickel E., Obermayer K.* Spatial separation of two different pathways accounting for the generation of calcium signals in astrocytes // *PLoS computational biology*. 2017. Vol. 13, no. 2. P. e1005377. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005377.
8. *De Pittà M., Goldberg M., Volman V., Berry H., Ben-Jacob E.* Glutamate regulation of calcium and IP3 oscillating and pulsating dynamics in astrocytes // *Journal of biological physics*. 2009. Vol. 35. P. 383–411. DOI: 10.1007/s10867-009-9155-y.
9. *Matrosov V.V., Kazantsev V.B.* Bifurcation mechanisms of regular and chaotic network signaling in brain astrocytes // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2011. Vol. 21, no. 2. P. 023103. DOI: 10.1063/1.3574031.
10. *Kang M., Othmer H.G.* Spatiotemporal characteristics of calcium dynamics in astrocytes // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2009. Vol. 19, no. 3. DOI: 10.1063/1.3206698.
11. *Kazantsev V.B.* Spontaneous calcium signals induced by gap junctions in a network model of astrocytes // *Physical Review E*. 2009. Vol. 79, no. 1. P. 010901. DOI: 10.1103/PhysRevE.79.010901.

12. *Gordleeva S. Y., Stasenko S. V., Semyanov A. V., Dityatev A. E., Kazantsev V. B.* Bi-directional astrocytic regulation of neuronal activity within a network // *Frontiers in computational neuroscience*. 2012. Vol. 6. P. 92. DOI: 10.3389/fncom.2012.00092.
13. *De Pittà M., Volman V., Berry H., Ben-Jacob E.* A tale of two stories: astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation // *PLoS computational biology*. 2011. Vol. 7, no. 12. P. e1002293. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002293.
14. *Volman V., Ben-Jacob E., Levine H.* The astrocyte as a gatekeeper of synaptic information transfer // *Neural computation*. 2007. Vol. 19, no. 2. P. 303–326. DOI: 10.1162/neco.2007.19.2.303.
15. *Postnov D. E., Koreshkov R. N., Brazhe N. A., Brazhe A. R., Sosnovtseva O. V.* Dynamical patterns of calcium signaling in a functional model of neuron–astrocyte networks // *Journal of biological physics*. 2009. Vol. 35. P. 425–445. DOI: 10.1007/s10867-009-9156-x.
16. *Bindocci E., Savtchouk I., Liaudet N., Becker D., Carriero G., Volterra A.* Three-dimensional Ca²⁺ imaging advances understanding of astrocyte biology // *Science*. 2017. Vol. 356, no. 6339. P. eaai8185. DOI: 10.1126/science.aai8185.
17. *Brazhe A., Verisokin A., Vervevko D., Postnov D.* Astrocytes: new evidence, new models, new roles // *Biophysical Reviews*. 2023. Vol. 15. P. 1–31. DOI: 10.1007/s12551-023-01145-7.
18. *Wu Y. W., Gordleeva S., Tang X., Shih P. Y., Dembitskaya Y., Semyanov A.* Morphological profile determines the frequency of spontaneous calcium events in astrocytic processes // *Glia*. 2019. Vol. 67, no. 2. P. 246–262. DOI: 10.1002/glia.23537.
19. *Savtchenko L. P., Bard L., Jensen T. P., Reynolds J. P., Kraev I., Medvedev N., Stewart M. G., Henneberger C., Rusakov D. A.* Disentangling astroglial physiology with a realistic cell model in silico // *Nature communications*. 2018. Vol. 9, no. 1. P. 3554. DOI: 10.1038/s41467-018-05896-w.
20. *Gordleeva S. Y., Lebedev S. A., Rumyantseva M. A., Kazantsev V. B.* Astrocyte as a detector of synchronous events of a neural network // *JETP Letters*. 2018. Vol. 107. P. 440–445. DOI: 10.1134/S0021364018070032.
21. *Gordleeva S. Y., Ermolaeva A. V., Kastalskiy I. A., Kazantsev V. B.* Astrocyte as spatiotemporal integrating detector of neuronal activity // *Frontiers in physiology*. 2019. Vol. 10. P. 294. DOI: 10.3389/fphys.2019.00294.
22. *Kastalskiy I., Ermolaeva A., Kazantsev V., Gordleeva S.* Impact of the steady state IP₃ level on the intracellular Ca²⁺ signaling in spatially distributed model of astrocyte // *2020 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR)*. 2020. P. 120–123. DOI: 10.1109/DCNAIR50402.2020.9216749.
23. *Zeng S., Li B., Zeng S., Chen S.* Simulation of spontaneous Ca²⁺ oscillations in astrocytes mediated by voltage-gated calcium channels // *Biophysical journal*. 2009. Vol. 97, no. 9. P. 2429–2437. DOI: 10.1016/j.bpj.2009.08.030.
24. *Yaguchi T., Nishizaki T.* Extracellular high K⁺ stimulates vesicular glutamate release from astrocytes by activating voltage-dependent calcium channels // *Journal of Cellular Physiology*. 2010. Vol. 225, no. 2. P. 512–518. DOI: 10.1002/jcp.22231.
25. *Letellier M., Park Y. K., Chater T. E., Chipman P. H., Gautam S. G., Oshima-Takago T., Goda Y.* Astrocytes regulate heterogeneity of presynaptic strengths in hippocampal networks // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. Vol. 113, no. 19. P. E2685–E2694. DOI: 10.1073/pnas.1523717113.
26. *Zamora N. N., Cheli V. T., Santiago González D. A., Wan R., Paez P. M.* Deletion of Voltage-Gated Calcium Channels in Astrocytes during Demyelination Reduces Brain Inflammation and Promotes Myelin Regeneration in Mice // *The Journal of Neuroscience*. 2020. Vol. 40, no. 17. P. 3332–3347. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1644-19.2020.

27. *Hodgkin A. L., Huxley A. F.* A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // *The Journal of physiology.* 1952. Vol. 117, no. 4. P. 500–544. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
28. *Dupont G., Goldbeter A.* One-pool model for Ca²⁺ oscillations involving Ca²⁺ and inositol 1,4,5-trisphosphate as co-agonists for Ca²⁺ release // *Cell calcium.* 1993. Vol. 14, no. 4. P. 311–322. DOI: 10.1016/0143-4160(93)90052-8.
29. *Гордлеева С. Ю., Матросов В. В., Казанцев В. Б.* Кальциевые колебания в астроцитах. Часть 1. Астроцит как генератор кальциевых колебаний // *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика.* 2012. Vol. 20, № 3. С. 29–39. DOI: 10.3389/fphys.2019.00294.
30. *Cresswell-Clay E., Crock N., Tabak J. and Erlebacher G.* A Compartmental Model to Investigate Local and Global Ca²⁺ Dynamics in Astrocytes // *Frontiers in Computational Neuroscience.* 2018. Vol. 12. P. 94. DOI: 10.3389/fncom.2018.00094.
31. *Verisokin A. Y., Vervevko D. V., Postnov D. E., Brazhe A. R.* Modeling of Astrocyte Networks: Toward Realistic Topology and Dynamics // *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2021. Vol. 15. P. 645068. DOI: 10.3389/fncel.2021.645068.
32. *Santello M., Toni N., Volterra A.* Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment // *Nature neuroscience.* 2019. Vol. 22, no. 2. P. 154–166. DOI: 10.1038/s41593-018-0325-8.
33. *Popov A., Brazhe A., Denisov P., Sutyagina O., Li L., Lazareva N., Verkhatsky A., Semyanov A.* Astrocyte dystrophy in ageing brain parallels impaired synaptic plasticity // *Aging cell.* 2021. Vol. 20, no. 3. P. e13334. DOI: 10.1111/accel.13334.
34. *Olabarria M., Noristani H. N., Verkhatsky A., Rodríguez J. J.* Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of Alzheimer’s disease // *Glia.* 2010. Vol. 58, no. 7. P. 831–838. DOI: 10.1002/glia.20967.

References

1. Semyanov A. Spatiotemporal pattern of calcium activity in astrocytic network. *Cell calcium.* 2019;78:15–25. DOI: 10.1016/j.ceca.2018.12.007.
2. Li YX, Rinzel J. Equations for InsP₃ receptor-mediated [Ca²⁺]_i oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism. *Journal of theoretical Biology.* 1994;166(4): 461–473. DOI: 10.1006/jtbi.1994.1041.
3. Ullah G, Jung P, Cornell-Bell AH. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1, 4, 5)-trisphosphate regeneration. *Cell calcium.* 2006;39(3):197–208. DOI: 10.1016/j.ceca.2005.10.009.
4. Nett WJ, Oloff SH, McCarthy KD. Hippocampal astrocytes in situ exhibit calcium oscillations that occur independent of neuronal activity. *Journal of neurophysiology.* 2002;87(1):528–537. DOI: 10.1152/jn.00268.2001.
5. Volterra A, Liaudet N, Savtchouk I. Astrocyte Ca²⁺ signalling: an unexpected complexity. *Nature Reviews Neuroscience.* 2014;15(5):327–335. DOI: 10.1038/nrn3725.
6. Skupin A, Kettenmann H, Falcke M. Calcium signals driven by single channel noise. *PLoS computational biology.* 2010;6(8):e1000870. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000870.
7. Oschmann F, Mergenthaler K, Jungnickel E, Obermayer K. Spatial separation of two different pathways accounting for the generation of calcium signals in astrocytes. *PLoS computational biology.* 2017;13(2):e1005377. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005377.
8. De Pittà M, Goldberg M, Volman V, Berry H, Ben-Jacob E. Glutamate regulation of calcium and IP₃ oscillating and pulsating dynamics in astrocytes. *Journal of biological physics.* 2009;35: 383–411. DOI: 10.1007/s10867-009-9155-y.
9. Matrosov VV, Kazantsev VB. Bifurcation mechanisms of regular and chaotic network signaling

- in brain astrocytes. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2011;21(2):023103. DOI: 10.1063/1.3574031.
10. Kang M, Othmer HG. Spatiotemporal characteristics of calcium dynamics in astrocytes. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2009;19(3):037116. DOI: 10.1063/1.3206698.
 11. Kazantsev VB. Spontaneous calcium signals induced by gap junctions in a network model of astrocytes. *Physical Review E*. 2009;79(1):010901. DOI: 10.1103/PhysRevE.79.010901.
 12. Gordleeva SY, Stasenko SV, Semyanov AV, Dityatev AE, Kazantsev VB. Bi-directional astrocytic regulation of neuronal activity within a network. *Frontiers in computational neuroscience*. 2012;6:92. DOI: 10.3389/fncom.2012.00092.
 13. De Pittà M, Volman V, Berry H, Ben-Jacob E. A tale of two stories: astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation. *PLoS computational biology*. 2011;7(12):e1002293. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002293.
 14. Volman V, Ben-Jacob E, Levine H. The astrocyte as a gatekeeper of synaptic information transfer. *Neural computation*. 2007;19(2):303–326. DOI: 10.1162/neco.2007.19.2.303.
 15. Postnov DE, Koreshkov RN, Brazhe NA, Brazhe AR, Sosnovtseva OV. Dynamical patterns of calcium signaling in a functional model of neuron–astrocyte networks. *Journal of biological physics*. 2009;35:425–45. DOI: 10.1007/s10867-009-9156-x.
 16. Bindocci E, Savtchouk I, Liaudet N, Becker D, Carriero G, Volterra A. Three-dimensional Ca²⁺ imaging advances understanding of astrocyte biology. *Science*. 2017;356(6339):eaai8185. DOI: 10.1126/science.aai8185.
 17. Brazhe A, Verisokin A, Vervevko D, Postnov D. Astrocytes: new evidence, new models, new roles. *Biophysical Reviews*. 2023;15:1–31. DOI: 10.1007/s12551-023-01145-7.
 18. Wu YW, Gordleeva S, Tang X, Shih PY, Dembitskaya Y, Semyanov A. Morphological profile determines the frequency of spontaneous calcium events in astrocytic processes. *Glia*. 2019;67(2):246–262. DOI: 10.1002/glia.23537.
 19. Savtchenko LP, Bard L, Jensen TP, Reynolds JP, Kraev I, Medvedev N, Stewart MG, Henneberger C, Rusakov DA. Disentangling astroglial physiology with a realistic cell model in silico. *Nature communications*. 2018;9(1):3554. DOI: 10.1038/s41467-018-05896-w.
 20. Gordleeva SY, Lebedev SA, Rumyantseva MA, Kazantsev VB. Astrocyte as a detector of synchronous events of a neural network. *JETP Letters*. 2018;107:440–445. DOI: 10.1134/S0021364018070032.
 21. Gordleeva SY, Ermolaeva AV, Kastalskiy IA, Kazantsev VB. Astrocyte as spatiotemporal integrating detector of neuronal activity. *Frontiers in physiology*. 2019;10:294. DOI: 10.3389/fphys.2019.00294.
 22. Kastalskiy I, Ermolaeva A, Kazantsev V, Gordleeva S. Impact of the steady state IP₃ level on the intracellular Ca²⁺ signaling in spatially distributed model of astrocyte. 2020 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR). 2020;120–123. DOI: 10.1109/DCNAIR50402.2020.9216749.
 23. Zeng S, Li B, Zeng S, Chen S. Simulation of spontaneous Ca²⁺ oscillations in astrocytes mediated by voltage-gated calcium channels. *Biophysical journal*. 2009;97(9):2429–2437. DOI: 10.1016/j.bpj.2009.08.030.
 24. Yaguchi T, Nishizaki T. Extracellular high K⁺ stimulates vesicular glutamate release from astrocytes by activating voltage-dependent calcium channels. *Journal of Cellular Physiology*. 2010;225(2):512–518. DOI: 10.1002/jcp.22231.
 25. Letellier M, Park YK, Chater TE, Chipman PH, Gautam SG, Oshima-Takago T, Goda Y. Astrocytes regulate heterogeneity of presynaptic strengths in hippocampal networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(19):E2685–E2694. DOI: 10.1073/pnas.1523717113.
 26. Zamora NN, Cheli VT, Santiago González DA, Wan R, Paez PM. Deletion of Voltage-Gated Calcium Channels in Astrocytes during Demyelination Reduces Brain Inflammation and Promotes

- Myelin Regeneration in Mice. *The Journal of Neuroscience*. 2020;40(17):3332–3347. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1644-19.2020.
27. Hodgkin AL, Huxley AF. 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.
 28. Dupont G, Goldbeter A. One-pool model for Ca²⁺ oscillations involving Ca²⁺ and inositol 1,4,5-trisphosphate as co-agonists for Ca²⁺ release. *Cell calcium*. 1993;14(4):311–322. DOI: 10.1016/0143-4160(93)90052-8.
 29. Gordleeva SY, Matrosov VV, Kazantsev VB. Calcium oscillations in astrocytes. Part 1 Astrocyte as generator of calcium oscillations. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2012;20(3):29–39. DOI: 10.18500/0869-6632-2012-20-3-29-39.
 30. Cresswell-Clay E, Crock N, Tabak J and Erlebacher G. A Compartmental Model to Investigate Local and Global Ca²⁺ Dynamics in Astrocytes. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2018;12:94. DOI: 10.3389/fncom.2018.00094.
 31. Verisokin AY, Vervevko DV, Postnov DE, Brazhe AR. Modeling of Astrocyte Networks: Toward Realistic Topology and Dynamics. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021;15:645068. DOI: 10.3389/fncel.2021.645068.
 32. Santello M, Toni N, Volterra A. Astrocyte function from information processing to cognition and cognitive impairment. *Nature neuroscience*. 2019;22(2):154–166. DOI: 10.1038/s41593-018-0325-8.
 33. Popov A, Brazhe A, Denisov P, Sutyagina O, Li L, Lazareva N, Verkhtratsky A, Semyanov A. Astrocyte dystrophy in ageing brain parallels impaired synaptic plasticity. *Aging cell*. 2021;20(3):e13334. DOI: 10.1111/accel.13334.
 34. Olabarria M, Noristani HN, Verkhtratsky A, Rodríguez JJ. Concomitant astroglial atrophy and astrogliosis in a triple transgenic animal model of Alzheimer’s disease. *Glia*. 2010;58(7):831–838. DOI: 10.1002/glia.20967.



Ермолаева Анастасия Викторовна — родилась в Нижегородской области (1995). Окончила с отличием радиофизический факультет Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского по направлению «Фундаментальная информатика и информационные технологии» (2018) и аспирантуру ННГУ им. Н.И. Лобачевского по специальности «Радиофизика» (2022). Младший научный сотрудник кафедры прикладной математики Института информационных технологий, математики и механики. Научные интересы: нейронные сети, астроцитарные сети, нейрон-астроцитарное взаимодействие, математическое моделирование.

Россия, 603022 Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
 Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского
 E-mail: anastasia.v.ermolaeva@gmail.com
 ORCID: 0000-0002-9513-7434
 AuthorID (eLibrary.Ru): 1176069



Кастальский Иннокентий Алексеевич — родился в городе Горьком (1987). Окончил радиофизический факультет ННГУ им. Н. И. Лобачевского. Кандидат физико-математических наук (2017). Руководитель и исполнитель ряда грантов РФ, ФЦП, РФФИ, Фонда содействия инновациям, грантов и стипендий Президента РФ. Область научных интересов: нелинейная динамика, математические модели нейронов и нейрон-астроцитарных сетей, моделирование эпидемий, нейроинтерфейсы, биоморфная робототехника. Имеет более 30 научных публикаций, 5 патентов и множество свидетельств на программные коды.

Россия, 603022 Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
 Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского
 E-mail: kastalskiy@neuro.nnov.ru
 ORCID: 0000-0001-6050-4356
 AuthorID (eLibrary.Ru): 675781

Казанцев Виктор Борисович — родился в 1973 году. Окончил радиофизический факультет ННГУ. Кандидат физико-математических наук (1999), доктор физико-математических наук (2005). Заведующий кафедрой нейротехнологий биологического факультета ННГУ (с 2005), профессор университета Иннополис (Казань), заведующий лабораторией нейромоделирования НИИ нейронаук СамГМУ (Самара). Область научных интересов: нейронаука, математические модели нейронов и нейронных сетей, нейрогибридные и нейроморфные системы, нейроинтерфейсы, нейрон-глиальные взаимодействия, колебания и волны в нейродинамике. Имеет более 150 научных публикаций в российских и зарубежных реферируемых изданиях. Автор нескольких глав в книгах и монографиях, множества патентов и учебно-методических разработок. Под его руководством защищено 7 кандидатских диссертаций, научный консультант 2 докторских диссертаций. Руководитель ведущей научной школы «Нелинейная динамика сетевых нейросистем: фундаментальные аспекты и приложения» в рамках гранта Президента РФ 2020–2021.



Россия, 603022 Нижний Новгород, пр-кт Гагарина, 23
Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского
E-mail: kazantsev@neuro.nnov.ru
ORCID: 0000-0002-2881-6648
AuthorID (eLibrary.Ru): 29851

Гордлеева Сусанна Юрьевна — родилась в 1987 году. Окончила радиофизический факультет ННГУ им. Н. И. Лобачевского. Доктор физико-математических наук (2022), профессор кафедры нейротехнологий ННГУ им. Н. И. Лобачевского. Лауреат премии Президента РФ в области науки и инноваций для молодых ученых за 2023 год. Область научных интересов: нейронаука, биофизика, нелинейная динамика, математические модели нейронов и нейронастроцитарных сетей, анализ ЭЭГ, нейроинтерфейсы.



Россия, 603022 Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского
E-mail: gordleeva@neuro.nnov.ru
ORCID: 0000-0002-7687-3065
AuthorID (eLibrary.Ru): 677041