

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623430>

# Моделирование эпилептиформной активности в нейрон-астроцитарных сетях мозга

Ю.А. Цыбина<sup>1\*</sup>, И.А. Кастальский<sup>1</sup>, А.В. Андреев<sup>1,2</sup>, Н.С. Фролов<sup>2</sup>, А.Е. Храмов<sup>2</sup>, С.Ю. Гордлеева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Изучение синхронизации в нейронных сетях имеет решающее значение для понимания функционирования мозга в нормальных и патологических состояниях. Синхронизация сигналов между нейронными группами играет важную роль в мозговой активности и связана с различными мозговыми функциями, такими как память, движение, сон и внимание. Однако, чтобы мозг функционировал нормально, необходимо поддерживать определённый баланс между синхронизацией и десинхронизацией. Во время эпилепсии наблюдаются спонтанные переключения между двумя состояниями мозговой активности: синхронным и асинхронным. Эти переключения могут быть вызваны различными факторами, включая дисбаланс в химических сигналах, изменения в сетевой активности и другие механизмы, которые до конца не изучены. Понимание этих спонтанных переключений и механизмов, лежащих в их основе, является важным аспектом исследования эпилепсии. Это позволит разработать новые методы лечения и стратегии для подавления синхронной активности и предотвращения судорожных приступов. В данной работе разработана модель нейрон-астроцитарной сети, демонстрирующая спонтанные и индуцированные (вызванные внешним воздействием) переключения между асинхронным и синхронным состояниями.

Реализованная модель сети состоит из 1000 нейронов Ижикевича [1], соединённых возбуждающими синапсами. Синаптическая топология организована в соответствии с безмасштабным (scale-free) графом. Каждый нейрон сети двунаправленно взаимодействует с одним астроцитом (всего 1000 астроцитов в сети). В качестве модели динамики изменения внутриклеточной концентрации ионов кальция единичного астроцита используется модель Уллаха [2]. Генерация потенциалов действия нейроном приводит к высвобождению нейротрансмиттеров в синаптическую щель. Высвобождённые нейротрансмиттеры индуцируют высвобождение ионов кальция из эндоплазматического ретикулума соответствующего астроцита в его цитоплазму (генерируется кальциевый импульс). В свою очередь при генерации в астроците кальциевого импульса из астроцита высвобождается глутамат, действие которого на пре- и постсинаптические терминалы способно модулировать эффективность синаптической передачи связанного с данным астроцитом нейрона, а именно моделируется экспериментально показанный эффект астроцитарного подавления высвобождения нейротрансмиттера. При этом сила входной синаптической связи для нейрона, взаимодействующего с астроцитом, уменьшается пропорционально амплитуде кальциевого импульса в астроците. В рамках исследования реализованной модели был проведён анализ зависимости параметра глобального порядка от максимального веса синаптических связей. Бифуркационный анализ показал наличие гистерезиса в определённом диапазоне значений параметра максимальной силы связи. В нём рассматриваемая система может демонстрировать синхронный и асинхронный режимы, в то время как для значений параметра меньше нижней границы диапазона характерен только асинхронный режим, а для значений больше верхней границы, наоборот, синхронный. Затем был проведён статистический анализ длительностей асинхронных состояний модели для значения параметра максимального веса связей вблизи верхней границы области гистерезиса. Для этого моделировалась продолжительная временная реализация динамики сети и была построена гистограмма длительностей асинхронных состояний в двойном логарифмическом масштабе. Затем точки были аппроксимированы линейной зависимостью и показатель степенного закона составил  $-3/2$ .

Согласно полученным результатам, нейрон-астроцитарная сеть способна демонстрировать спонтанные переключения между двумя состояниями: синхронным и асинхронным, что схоже с патологическими процессами в мозге, а именно показатель степени  $-3/2$  соответствует значению для экспериментальных записей эпилептической активности в мозге грызунов [3–5]. Ключевой особенностью динамики сети являлся способ задания модулирующего воздействия астроцитов на соответствующие им нейроны посредством высвобождения и поглощения нейромедиаторов. Детальное моделирование биофизических процессов показало спонтанный характер шум-индуцированного возникновения глобального порядка в сети, в то время как разрушение синхронизации в нейронной сети было опосредовано астроцитарным воздействием, снижающим эффективность синаптической передачи.

Рукопись получена: 12.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

**Ключевые слова:** нейрон-астроцитарная сеть; экстремальная синхронизация; нейрон-астроцитарное взаимодействие.

**Как цитировать:**

Цыбина Ю.А., Кастальский И.А., Андреев А.В., Фролов Н.С., Храмов А.Е., Гордлеева С.Ю. Моделирование эпилептиформной активности в нейрон-астроцитарных сетях мозга // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 835–838. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623430>

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Данная работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 21-72-10129.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Izhikevich E.M. Simple model of spiking neurons // IEEE Transactions on neural networks. 2003. Vol. 14, N 6. P. 1569–1572. doi: 10.1109/TNN.2003.820440
2. 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, N 3. P. 197–208. doi: 10.1016/j.ceca.2005.10.009
3. Sitnikova E., Hramov A.E., Grubov V.V., et al. On-off intermittency of thalamo-cortical oscillations in the electroencephalogram of rats with genetic predisposition to absence epilepsy // Brain Res. 2012. Vol. 1436. P. 147–156. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.006
4. Koronovskii A.A., Hramov A.E., Grubov V.V., et al. Coexistence of intermittencies in the neuronal network of the epileptic brain // Phys Rev E. 2016. Vol. 93, N 3. P. 032220. doi: 10.1103/PhysRevE.93.032220
5. Frolov N.S., Grubov V.V., Maksimenko V.A., et al. Statistical properties and predictability of extreme epileptic events // Sci Rep. 2019. Vol. 9, N 1. P. 7243. doi: 10.1038/s41598-019-43619-3

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\* Ю.А. Цыбина; адрес: Российская Федерация, 603022, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23; e-mail: [lotarevaj@gmail.com](mailto:lotarevaj@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623430>

# Modeling epileptiform activity in brain neuron-astrocyte networks

Yu.A. Tsybina<sup>1\*</sup>, I.A. Kastalskiy<sup>1</sup>, A.V. Andreev<sup>1,2</sup>, N.S. Frolov<sup>2</sup>, A.E. Hramov<sup>2</sup>, S.Yu. Gordleeva<sup>1,2</sup><sup>1</sup> National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation;<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

## ABSTRACT

The examination of synchronization in neural networks is essential to comprehend how the brain functions in normal and pathological states. The synchronization of signals between groups of neurons is paramount for brain activity and associated with various brain functions, including memory, movement, sleep, and attention. However, a balance between synchronization and desynchronization must be maintained for proper brain function. During epilepsy, spontaneous transitions occur between two states of brain activity: synchronous and asynchronous. These transitions can be induced by various factors, including imbalances in chemical signals, changes in network activity, and other mechanisms that are not yet fully understood. Understanding these spontaneous transitions and the underlying mechanisms is a crucial aspect of epilepsy research. It will lead to the development of novel treatment approaches and strategies for inhibiting synchronized activity and averting seizure episodes.

A neuron-astrocyte network model was constructed in this study, which displayed spontaneous and induced transitions between asynchronous and synchronous states triggered by external stimuli. The network model utilized 1000 Izhikevich neurons [1] interconnected with excitatory synapses and organized according to a scale-free graph. Each neuron had a bidirectional interaction with a single astrocyte, resulting in a total of 1000 astrocytes in the network. The Ullah model [2] simulated intracellular calcium ion concentration dynamics in a single astrocyte. The action potential generated by a neuron causes the release of neurotransmitters into the synaptic cleft, which triggers the corresponding astrocyte to release calcium ions from its endoplasmic reticulum into the cytoplasm, generating a calcium impulse. The calcium pulse within the astrocyte led to the release of a gliotransmitter. This gliotransmitter has the potential to regulate the synaptic transmission efficiency of both presynaptic and postsynaptic terminals associated with the respective astrocyte. The study simulated the effect of astrocytic suppression on neurotransmitter release. The strength of the synaptic input connection to the neuron that interacts with the astrocyte decreased in proportion to the amplitude of the calcium pulse in the astrocyte. Within the context of the implemented model study, we analyzed the global order parameter's dependence on the maximum synaptic weight. Our bifurcation analysis showed the presence of hysteresis within a specific range of parameter values for connection weight maximums. In this range, the system under consideration is capable of displaying both synchronous and asynchronous regimes. However, an asynchronous regime was the only observed outcome below the lower boundary of the range, and only a synchronous regime was observed above the upper boundary. A statistical analysis was carried out on the duration of the model's asynchronous states, specifically for the parameter value of the maximum synaptic weight near the upper boundary of the hysteresis region. The network dynamics were simulated for a prolonged period, and a histogram of the asynchronous state durations was plotted on a double logarithmic scale. The resulting data points were approximated using linear regression, which yielded a power-law exponent of  $-3/2$ .

Based on the obtained results, the neuron-astrocyte network can exhibit spontaneous transitions between two states: synchronous and asynchronous, similar to pathological processes in the brain. More precisely, the power-law exponent of  $-3/2$  aligns with values discovered in experimental recordings of epileptic activity in rodent brains [3–5]. Detailed modeling of biophysical processes revealed the spontaneous emergence of global order in the network induced by noise. Astrocytic effects mediated the disruption of synchronization in the neural network by reducing the efficiency of synaptic transmission.

**Keywords:** neuron-astrocyte network; extreme synchronization; neuron-astrocyte interaction.

## To cite this article:

Tsybina YuA, Kastalskiy IA, Andreev AV, Frolov NS, Hramov AE, Gordleeva SYu. Modeling epileptiform activity in brain neuron-astrocyte networks. *Genes & cells*. 2023;18(4):835–838. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623430>

Received: 12.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Funding sources.** This work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 21-72-10129.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## REFERENCES

1. Izhikevich EM. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*. 2003;14(6):1569–1572. doi: 10.1109/TNN.2003.820440
2. 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
3. Sitnikova E, Hramov AE, Grubov VV, et al. On–off intermittency of thalamo-cortical oscillations in the electroencephalogram of rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res*. 2012;1436:147–156. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.006
4. Koronovskii AA, Hramov AE, Grubov VV, et al. Coexistence of intermittencies in the neuronal network of the epileptic brain. *Phys Rev E*. 2016;93(3):032220. doi: 10.1103/PhysRevE.93.032220
5. Frolov NS, Grubov VV, Maksimenko VA, et al. Statistical properties and predictability of extreme epileptic events. *Sci Rep*. 2019;9(1):7243. doi: 10.1038/s41598-019-43619-3

## AUTHORS' CONTACT INFO

\* Yu.A. Tsybina; address: 23 Gagarin avenue, 603022 Nizhny Novgorod, Russian Federation; e-mail: lotarevaj@gmail.com