

Многоуровневая математическая модель эпилептических припадков

Кондрахин П.Ю.*¹, Колпаков Ф.А.^{1,2,3}

¹*Научно-технологический университет "Сириус", Сочи, Россия*

²*ООО "Биософт.Ру", Новосибирск, Россия*

³*Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий, Новосибирск, Россия*

Аннотация. В работе представлена разработанная на основе модульного подхода математическая модель эпилептических припадков, полученная с помощью объединения и модификации существующих моделей эпилепсии, которая впервые позволяет исследовать динамику возникновения, распространения и затухания приступов одновременно на клеточном и региональном уровнях организации мозга. На уровне отдельных клеток рассчитывалась динамика перемещений АМПА-рецепторов, изменений концентраций внутри- и внеклеточных ионов, деполяризации мембраны и других биофизических процессов, обуславливающих развитие икctalной активности. С учетом клеточных процессов и крупномасштабной структуры мозговой сети на региональном уровне моделировались потенциалы локального поля областей мозга. Показано, что динамика используемых в структуре многоуровневой модели отдельных подмоделей соответствует динамике исходных моделей, авторы которых проводили их валидацию через сравнение с экспериментальными данными. Приведено теоретическое обоснование связей, объединяющих подмодели в единую структуру.

Ключевые слова: *математическая модель, эпилепсия, ЭЭГ, синаптическая пластичность, модель мозговой сети, биофизическая модель нейрона, BioUML.*

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия – это хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся склонностью организма к спонтанному возникновению судорожных приступов [1]. От нее страдает порядка 70 миллионов человек по всему миру. Основой развития приступов при эпилепсии является нарушение баланса в работе двух систем головного мозга – возбуждающей и тормозящей. В норме эти системы находятся в равновесии, поддерживая оптимальный уровень активности нервных клеток. В мозгу человека, подверженного эпилепсии, возбуждающая активность превалирует над тормозящей. В результате чего, что целые группы нейронов начинают синхронно производить электрические разряды большой мощности. Эти разряды способны распространяться на другие части нервной системы, что приводит к возникновению приступа. Противозепилептические препараты могут существенно уменьшить патологическую активность нейронов или полностью ее подавить. Однако сам судорожный приступ является лишь симптомом эпилепсии, но не ее причиной. При помощи судорог мозг избавляется от избыточного напряжения. Несмотря на наличие более 30 противозепилептических препаратов с разнообразными механизмами действия,

*kondrakhin.py@gmail.com

примерно треть пациентов с эпилепсией невосприимчива к медикаментозному лечению [2].

Моделирование человеческого мозга является одним из важнейших объектов изучения нейробиологии, предоставляющим инструмент для понимания того, как работает наш мозг и как бороться с его патологиями, такими как инсульт, эпилепсия, болезнь Альцгеймера и другими.

В настоящее время существует два основных подхода к моделированию мозга. В первом подходе используются микроуровневые (популяционные) модели, симулирующие активность нейронов и небольших областей мозга как взаимодействия клеточных популяций [3–5]. Такие модели, как правило, очень сложны и требуют значительных вычислительных ресурсов для расчета. Модели второго подхода оперируют на мезоскопическом (региональном) уровне и с помощью методов, подобных статистической физике, снижают сложность на микроуровне для достижения макроорганизации. Эти модели оперируют не отдельными нейронами, а нейронными полями, и способны генерировать достаточно точные сигналы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и потенциала локального поля (ПП) мозга пациента [6, 7]. Основным недостатком всех моделей мезоскопического уровня является то, что они оперируют абстрактными переменными, которые очень сложно биологически интерпретировать.

Больших успехов в региональном подходе добился проект The Virtual Brain (TVB) [8], в рамках которого был разработан программный комплекс, находящийся в настоящее время на клиническом испытании, где моделирование мозга используется для прогноза результатов при хирургии эпилепсии [9].

Также существует много данных по геному, транскриптому, метаболиту и липидому свидетельствующих о том, что на возникновение эпилепсии оказывает большое влияние так называемый "наноскопический" (клеточный) уровень, на котором рассматриваются взаимодействия внутри одного нейрона: динамика клеточных рецепторов, генные и метаболические сети, пути передачи сигнала в нейроне и так далее [10]. При этом клеточный уровень не учитывается в моделях TVB. Модели эпилепсии клеточного уровня позволяют симулировать биохимические клеточные процессы, протекающие во время припадков, и в большинстве случаев обладают выраженным биологическим смыслом, но они не способны воспроизводить данные макроуровня, такие как сигналы ЭЭГ [11, 12].

Для описания "наноуровня" хорошо подходит разработанная компанией ООО "Биософт.Ру" платформа BioUML (Biological Universal Modeling Language), используемая в настоящее время в качестве информационной платформы в ряде международных и российских проектов для формального описания и модульного моделирования сложных биологических систем [13–16].

Представляет интерес воспроизвести в BioUML существующие простые, но функциональные модели эпилепсии, позволяющие качественно воспроизводить ряд наблюдаемых во время припадков феноменов, а затем соединить мезоскопический и "наноскопический" уровни друг с другом, минуя микроскопический. Для этого необходимо разработать способ передачи рассчитанных характеристик отдельных нервных клеток на уровень нейронных полей.

Таким образом, целью данной работы стало построение многоуровневой математической модели эпилептических припадков, способной генерировать данные регионального уровня с учетом биофизических процессов, происходящих в отдельных нейронах. Для достижения поставленной цели на платформе BioUML были воспроизведены результаты ряда существующих моделей эпилепсии регионального и клеточного уровня, на основании которых была проведена разработка и построение многоуровневой модели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Платформа BioUML

Построение и численный расчет многоуровневой модели проводились на платформе BioUML, написанной на языке программирования Java, которая используется в настоящее время в ряде крупных проектов для моделирования сложных биологических систем [17, 18]. Дистрибутив, исходный код, документация для пользователя и разработчика свободно доступны с веб-сайта: <http://www.biouml.org/>.

Основные возможности платформы BioUML:

1. визуальное моделирование биологических систем – пользователь может создавать и редактировать математические модели используя различные графические элементы;

2. поддержка общепринятого стандарта описания моделей биологических систем SBML (Systems Biology Markup Language) и графической нотации SBGN (Systems Biology Graphical Notation) для их визуального представления;

3. поддержка различных математических сущностей – переменные, функции, обыкновенные дифференциальные уравнения (ОДУ), алгебраические уравнения, дискретные события;

4. наличие различных численных решателей систем ОДУ – JVODE, который представляет собой пакет CVODE [19], перенесенный с C на Java, RADAU5 [20], а также более классические методы Дорманда – Принса [21] и Эйлера;

5. модульная архитектура платформы, позволяющая легко добавлять новые "блоки"-модели к уже реализованным моделям;

6. возможность использования как локальной версии программы для персонального компьютера, так и веб-интерфейса, не требующего установки.

Визуальное моделирование

Большинство биологических систем могут быть представлены в виде графических диаграмм, поэтому моделирование их динамики удобно проводить с использованием компьютерных программ, поддерживающих визуальное моделирование. При визуальном моделировании рассматриваемые процессы и системы формально представляются в виде диаграмм, а затем на основе такого графического представления проводится их численный расчет.

Основу визуального моделирования составляет графическая нотация, позволяющая согласно определенным правилам представить модель в виде графической диаграммы, описывающей различные аспекты структуры и функционирования моделируемой системы с необходимым уровнем формализации и детализации. По такому формальному графическому представлению (диаграмме) компьютерная программа автоматически генерирует код для численного расчета модели.

Общепринятым стандартом для формального описания структуры и функционирования биологических систем является графическая нотация SBGN – Systems Biology Graphical Notation [22]. В BioUML реализована расширенная версия этой нотации, включающая возможность использования алгебро-дифференциальных уравнений и дискретных событий.

На рисунке 1,А изображен пример реализации в BioUML простой системы, включающей три вещества (A, B, C), которые находятся в клеточном компартменте (cell) и соединены двумя последовательными реакциями (R1, R2). Для добавления на диаграмму дискретного события необходимо задать условие его срабатывания и список присвоений в виде пар: переменная-значение (рис. 1,Б). В условиях событий допускается использование стандартных знаков сравнения и логических операторов.

Обозначим через k_1 и k_2 константы скоростей реакций R1 и R2 соответственно. Тогда скорости реакций будут определяться по уравнениям:

$$rate_{R1} = k_1 [A], \quad (1)$$

$$rate_{R2} = k_2 [B], \quad (2)$$

а система ОДУ запишется как:

$$\frac{d[A]}{dt} = -rate_{R1}, \quad (3)$$

$$\frac{d[B]}{dt} = rate_{R1} - rate_{R2}, \quad (4)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = rate_{R2}, \quad (5)$$

где $[A]$, $[B]$, $[C]$ – концентрации сущностей A, B, C. BioUML автоматически генерирует систему ОДУ по графической диаграмме (рис. 1,В).

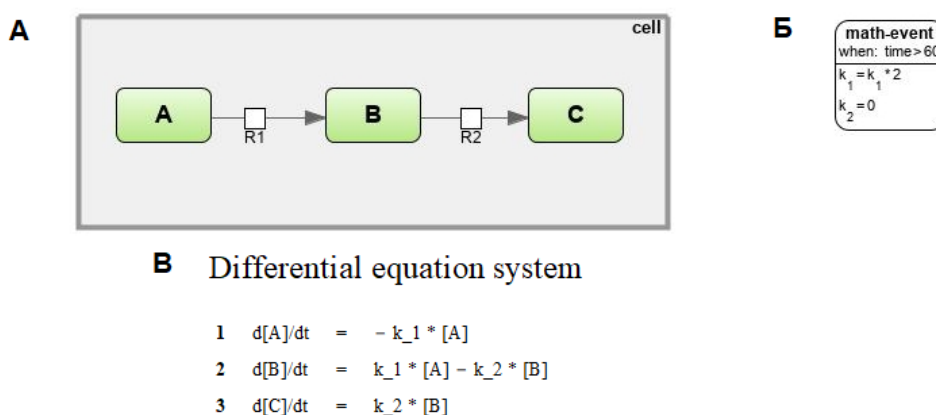


Рис. 1. Пример реализации в BioUML простой системы в графической нотации SBGN. **А.** Графическая структура системы. **Б.** Дискретное событие: по прошествии 60 модельных временных единиц произойдет двукратное увеличение k_1 и зануление k_2 . **В.** Автоматически сгенерированная система ОДЕ.

Модульное моделирование

Многоуровневая модель была разработана с использованием модульного подхода, реализованного в платформе BioUML. При таком подходе конструирование модели всей системы производится с помощью комбинирования более простых подмоделей (модулей, блоков). Модули представляют собой математические модели различных подсистем, а также они могут содержать целые модульные модели, составляя иерархическую структуру. При этом каждый модуль может быть создан и настроен отдельно с использованием собственного формализма и уровня детализации. Взаимодействие модулей определяется связями между переменными, находящимися внутри них. Наличие таких связей указывает на пути передачи сигналов между соответствующими блоками. Данный подход позволяет сочетать в одной модели несколько уровней описания биологических систем и исследовать взаимодействия как внутри отдельных подсистем, так и между разными уровнями организации всей системы. Основные графические элементы модульного подхода представлены в таблице 1.

Переменные модуля, используемые для образования связей с другими подмоделями, графически обозначаются с помощью портов трех типов – входной, выходной и контактный. Передача сигнала из одного модуля в другой задается с помощью связи, направленной от входной к выходной переменной. Обмен сигналами между модулями определяется ненаправленной связью между разделяемыми переменными, обозначаемыми контактными портами. Каждый модуль может иметь множество связей с другими модулями. Таким образом, задача построения модульной модели сводится к заданию подмоделей, обозначению в них входных и выходных переменных с помощью портов и соединению этих портов через соответствующие связи.

Таблица 1. Графические элементы модульного подхода

Графическая нотация	Название	Описание
	Подмодель	Модуль, который может содержать либо модель какой-либо подсистемы, либо целую модульную модель. Входные и выходные переменные задаются портами
	Входной порт	Порт, определяющий входную переменную подмодели
	Выходной порт	Порт, определяющий выходную переменную подмодели
	Контактный порт	Порт, определяющий разделяемую переменную подмодели
	Направленная связь	Связь, означающая передачу сигнала из одного модуля в другой
	Ненаправленная связь	Связь, означающая обмен сигналами между модулями

Для проведения численных расчетов построенная модульная модель должна быть формально преобразована в численную. Такое преобразование проводится в BioUML с помощью алгоритма, основанного на принципах агентного моделирования.

Агентное моделирование

Преобразование модульной модели в численную с целью проведения численных расчетов осуществляется в BioUML с помощью алгоритма на основе принципов агентного моделирования [23]. В рамках данного подхода каждому модулю модульной модели сопоставляется свой агент, который действует по заранее определенным правилам и способен взаимодействовать с другими агентами. Расчеты для каждого агента проводятся при помощи отдельного численного метода на выделенной временной шкале. Это позволяет описывать различные модули с использованием собственного математического формализма, масштаба времени и детализации. Синхронизация работы агентов и обеспечение обмена сообщениями между ними с учетом различия во временных шкалах осуществляются отдельной подпрограммой – планировщиком. Агенты посылают планировщику сообщения, в которых содержится информация об очередном сделанном шаге агента, то есть изменениях переменных при переходе от одной точки расчетной сетки к другой. Планировщик хранит историю сообщений и по требованию агентов находит значения переменных в нужный момент времени методом линейной интерполяции.

Шаг симуляции при агентном моделировании производится следующим образом:

1. планировщик определяет функционирующего агента с наименьшим текущим временем;
2. данному агенту отправляются все необходимые сообщения;
3. выполняется один шаг этого агента;
4. записывается информация о сделанном шаге агента;
5. если агент достиг точки окончания расчета, то он помечается как нефункционирующий;
6. если все агенты достигли своих точек окончания расчета, то симуляция прекращается, иначе осуществляется переход к первому пункту.

Параметры модели

Значения большинства параметров моделей, использованных при построении многоуровневой модели, брались из соответствующих опубликованных работ с их описанием. При этом значения параметров, определяющих связи между разными блоками многоуровневой модели, были получены путем ручной настройки с условием сохранения динамики каждого уровня.

Матрицы связности и задержек

Матрицы связности и задержек определяют, соответственно, силу передаваемого между областями мозга сигнала и временные задержки его передачи, вызванные ограниченностью скорости распространения нервного импульса.

Матрицы, используемые для проведения численных расчетов многоуровневой модели, брались из работы [24]. Матрица связности получена авторами путем оценки проводящих путей (трактов) белого вещества головного мозга посредством МРТ-трактографии с использованием разбиения мозга на 84 региона в соответствии с атласом Десикана – Киллиани [25]. Значения элементов этой матрицы пропорциональны количеству нейронных трактов, обнаруженных алгоритмом трактографии. При этом чтобы смягчить потенциальные артефакты при оценке трактов белого вещества, для элементов матрицы, превышающих 95 перцентиль, устанавливалось это пороговое значение. Затем матрица нормировалась по этому порогу, в результате чего все ее элементы попадали в промежуток от нуля до единицы. Элементы матрицы задержек (в секундах) рассчитывались путем деления длин оцененных нейронных трактов (в миллиметрах) на скорость передачи сигнала (задавалась равной $3000 \text{ мм} \cdot \text{с}^{-1}$). Итоговые матрицы связности и задержек приведены на рисунке 2.

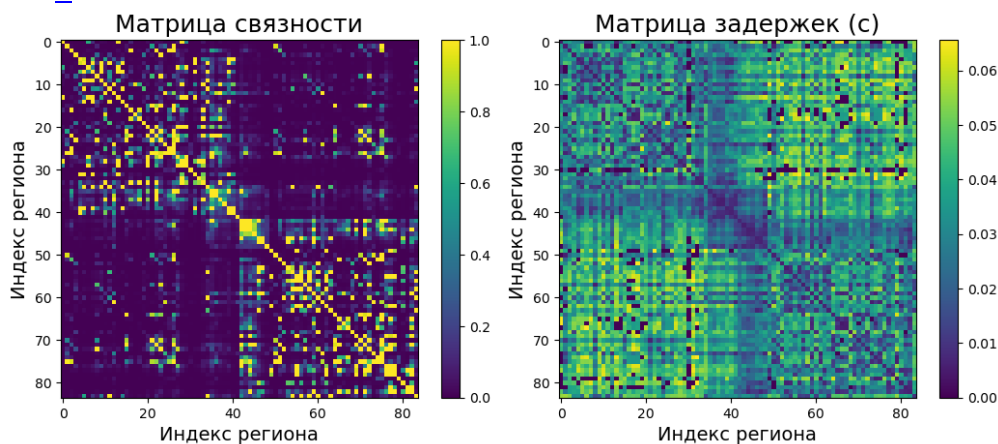


Рис. 2. Нормализованная матрица связности (слева) и матрица временных задержек (справа), использованные для проведения численных расчетов. Максимальная временная задержка составила 0.067 с.

Соответствие номеров регионов физическим областям мозга приведено в таблице [A1](#), приведенной в Приложении.

Расчет модели

Для генерации многоуровневой модели и ее последующего расчета в BioUML был реализован специальный тип диаграмм – "Brain model". Такие диаграммы поддерживают все стандартные математические сущности, описанные ранее, а также в них становятся возможными размещение матриц связности и задержек, и задание параметров подмоделей, которые будут использованы в многоуровневой модели. На основании вспомогательной диаграммы, содержащей эти объекты, автоматически генерируется модульная диаграмма многоуровневой модели, каждый блок которой также имеет тип "Brain model". Диаграмма типа "Brain model" и сгенерированная на основе нее модульная диаграмма многоуровневой модели изображены на рисунках [3,А](#) и [3,Б](#) соответственно.

В уравнениях математических моделей эпилепсии часто используются стохастические члены для описания шума, который естественным образом возникает в сетях мозга. Для численного расчета подобных моделей в BioUML был интегрирован решатель стохастических дифференциальных уравнений, основанный на методе Эйлера – Маруямы.

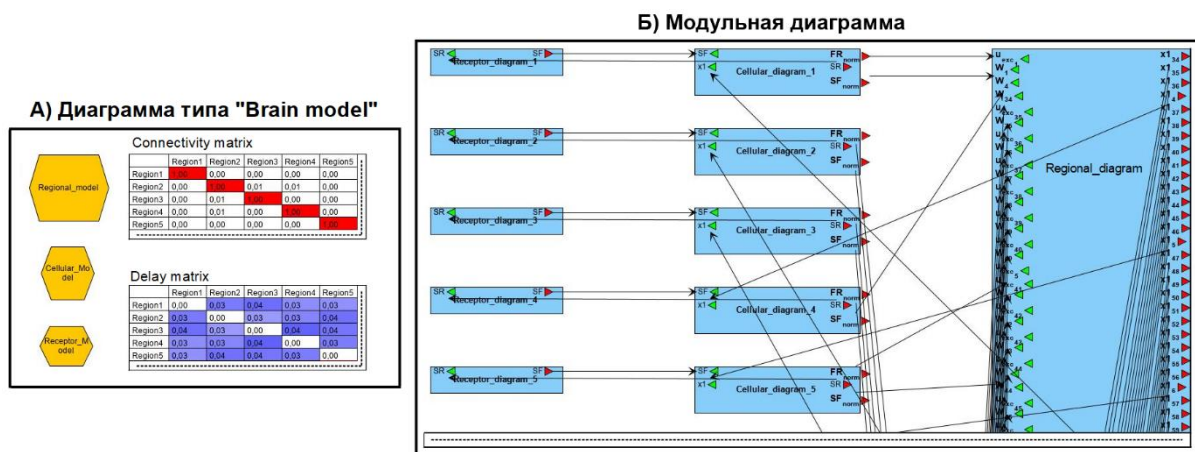


Рис. 3. Диаграмма типа "Brain model" и сгенерированная на ее основе модульная диаграмма многоуровневой модели. Для компактности изображены лишь 5 из 84 моделируемых регионов. А. Диаграмма типа "Brain model", включающая матрицы связностей и задержек и объекты, задающие параметры подмоделей. Б. Модульная диаграмма, содержащая отдельные модули для каждой подмодели.

Для получения численного решения модели платформа BioUML на основе диаграммы автоматически генерирует оптимизированный Java код. Далее этот код компилируется и используется встроенными в BioUML решателями уравнений для численного моделирования динамики модели. По ходу решения текущие результаты могут выводиться на графики и сохраняться в файл.

Расчеты региональной и клеточных подмоделей проводились решателем стохастических дифференциальных уравнений, основанном на методе Эйлера – Маруямы, с шагами интегрирования 0.005 и 0.001 соответственно. Подмодели динамики клеточных рецепторов, ввиду отсутствия в них стохастических членов, рассчитывались более быстрым решателем ОДУ – JNODE [19] – с динамическим шагом интегрирования. Клеточные и рецепторные подмодели рассчитывались до достижения отметки 800 временных единиц, что соответствует 800 секундам реального времени. Для соответствия осцилляторным свойствам типичных эпилептических

припадков, единица времени в региональной подмодели полагалась равной 0.02 секундам реального времени [24], поэтому она рассчитывалась на протяжении 40000 временных единиц. Осуществление шага симуляции производилось с помощью алгоритма на основе принципов агентного моделирования.

Воспроизводимость результатов

Сама многоуровневая модель, Jupyter-ноутбук, позволяющий воспроизвести результаты ее расчета, и README-файл с руководством выложены в открытом репозитории по ссылке: <https://gitlab.sirius-web.org/diploms/multilevel-model-of-epilepsy> (дата обращения 08.12.2023). Что в совокупности с модульной архитектурой платформы BioUML позволяет беспрепятственно добавлять новые блоки к уже реализованным подмоделям, которые могут быть разработаны отдельно различными группами исследователей.

МНОГОУРОВНЕВАЯ МОДЕЛЬ

Структура многоуровневой модели

Генерация многоуровневой модели проводится на основе передаваемых пользователем матриц связности и задержек (см. раздел "Материалы и методы").

Многоуровневая модель содержит одну региональную подмодель, моделирующую взаимодействия между регионами мозга, каждому региону которой соответствует клеточная подмодель, рассчитывающая динамику концентраций ионов, и рецепторная подмодель, определяющая динамику перемещений АМПА-рецепторов в дендритном шипике (рис. 4).

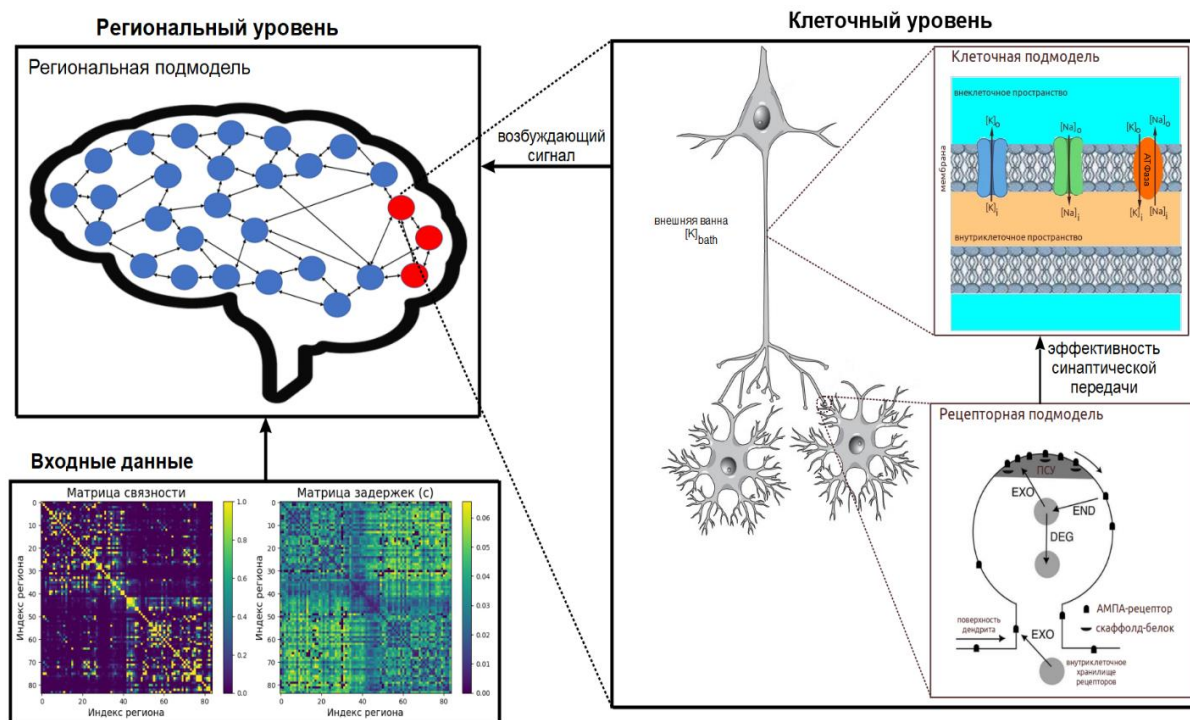


Рис. 4. Структура многоуровневой модели.

При этом рецепторная подмодель определяет эффективность синаптической передачи соответствующей клетки, а клеточная подмодель является источником возбуждения соответствующего региона.

Уравнения подмодели регионального уровня

Региональная подмодель основана на оригинальной модели "Эпилептор" [26], рассчитывающей взаимодействия между взаимосвязанными регионами мозга. Модель была модифицирована на учет временных задержек передачи сигнала, как это сделано в [24, 27].

Сгенерированные на основе матриц связности и задержек уравнения подмодели для i региона, $i = 1, \dots, N$ (N – число регионов), имеют следующий вид.

$$\frac{dx_{1,i}}{dt} = y_{1,i} - f_1(x_{1,i}, x_{2,i}, z_i) - z_i + I_1, \quad (6)$$

$$\frac{dy_{1,i}}{dx} = \frac{1}{\tau_1} (1 - 5 \cdot x_{1,i}^2 - y_{1,i}), \quad (7)$$

$$\frac{dz_i}{dx} = \frac{1}{\tau_0} \left(4(x_{1,i} - x_{0,i}) - z_i - W \sum_{j=1}^N [\text{refr}_i \cdot C_{ji} \cdot (x_{1,j}(t - \tau_{ji}) - x_{1,i}(t))] - u_{exc,i} \right), \quad (8)$$

$$\frac{dx_{2,i}}{dt} = -y_{2,i} + x_{2,i} - x_{2,i}^3 + I_2 + 2g(x_{1,i}) - 0.3(z_i - 3.5) + \xi_i, \quad (9)$$

$$\frac{dy_{2,i}}{dt} = \frac{1}{\tau_2} (-y_{2,i} + f_2(x_{1,i}, x_{2,i})) + \eta_i, \quad (10)$$

где

$$g(x_1) = \int_{t_0}^t e^{-\gamma(t-\tau)} x_1(\tau) d\tau, \quad (11)$$

$$f_1(x_1, x_2, z) = \begin{cases} x_1^3 - 3x_1^2, & \text{при } x_1 < 0, \\ (x_2 - 0.6(z - 4)^2) x_1, & \text{при } x_1 \geq 0, \end{cases} \quad (12)$$

$$f_2(x_1, x_2) = \begin{cases} 0, & \text{при } x_2 < -0.25, \\ 6(x_2 + 0.25), & \text{при } x_2 \geq -0.25. \end{cases} \quad (13)$$

С помощью формулы Лейбница дифференцирования интеграла по параметру уравнение (11) переписывалось в эквивалентном виде

$$\frac{dg(x_1)}{dt} = x_1 - \gamma g(x_1). \quad (14)$$

Подмодель оперирует пятью переменными состояниями: $x_{1,i}$, $y_{1,i}$, $x_{2,i}$, $y_{2,i}$ и z_i . Быстрые переменные $x_{1,i}$ и $y_{1,i}$ отвечают за воспроизведение быстрых разрядов, медленные переменные $x_{2,i}$ и $y_{2,i}$ обеспечивает наличие пиков и волн, а самая медленная переменная диэлектрической проницаемости z_i определяет эволюцию всего региона, насколько он близок к состоянию припадка. Переменная z_i является обобщением протекающих на сверхмедленной временной шкале внеклеточных процессов, таких как изменение концентраций ионов, расход метаболической энергии и насыщение тканей кислородом. Элементы матрицы связности C_{ji} определяют силу передаваемого из j в i регион сигнала, а члены τ_{ji} обозначают временные задержки передачи этих сигналов, выраженные в единицах времени подмодели. W – глобальная сила связности, которая является коэффициентом масштабирования, позволяющим регулировать связность всей системы; $u_{exc,i}$ – возбуждающий сигнал, поступающий из

соответствующей i региону клеточной подмодели; $x_{0,i}$ – степень эпилептогенности (возбудимости) региона, определяющая его склонность к проявлению эпилептиформной активности; $refr_i \in \{0; 1\}$ – параметр рефрактерности, определяющий переход региона в состояние рефрактерности после припадка; ξ_i и η_i – аддитивный белый гауссовский шум с нулевым средним и дисперсией 0.0025.

Глобальная сила связности вычислялась по уравнению

$$W = \frac{W_0}{N} \sum_{i=1}^N W_i, \tag{15}$$

где W_0 – глобальная сила связности невозмущенной системы; $W_i \in [0, 1]$ – синаптическая сила i региона, рассчитываемая на клеточном уровне. Значение W уменьшается по мере снижения эффективности синаптической передачи клеток.

В качестве модельного потенциала локального поля в i регионе использовалась разность переменных $x_{2,i}$ и $x_{1,i}$:

$$LFP_i = -x_{1,i} + x_{2,i}. \tag{16}$$

Для визуального соответствия модельных графиков типичным экспериментальным записям эпилептических припадков, единица времени региональной подмодели считается равной 0.02 секундам реального времени [24]. В связи с этим, используемые в подмодели временные задержки вычислялись по формуле

$$\tau_{ji} = D_{ji} \cdot 50, \tag{17}$$

где D_{ji} – элементы матрицы задержек, выраженные в секундах.

Если проводить аналогию между мозгом и сетью электрических кабелей, то C_{ji} определяют наличие кабеля между узлами сети и его пропускную способность, τ_{ji} задают скорость распространения сигнала по кабелю и вычисляются по его длине, а W_i характеризуют мощность передаваемого узлом сигнала.

При возникновении в регионе эпилептиформной активности (когда развиваются быстрые разряды) выполняется условие $x_{1,i} > -1.0$. В то время как в состоянии покоя $x_{1,i}$ оказывается значительно меньше -1.0 . После окончания припадка в каком-либо регионе этот регион переходит в состояние постиктальной рефрактерности (кратковременный период снижения возбудимости после припадка), реализуемое путем отсоединения его от сети [24]. Это происходит с помощью задания параметра $refr_i = 0$. По прошествии 60 секунд период рефрактерности завершится ($refr_i = 1$). Дискретные события, реализующие данный функционал, изображены на рисунке 5.

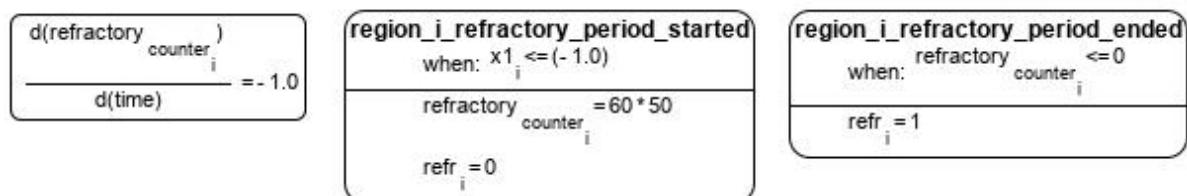


Рис. 5. Дискретные события (и вспомогательное уравнение), регулирующие периоды рефрактерности в региональной подмодели. Каждый период рефрактерности длится 60 секунд реального времени, что соответствует 3000 единицам модельного времени.

Степени возбудимости $x_{0,i}$ всех регионов задавались равными -2.15 , что меньше критического значения $x_0^{crit} \approx -2.061$ [24], поэтому регионы не могут самостоятельно проявлять эпилептиформную активность в отсутствии возбуждающего сигнала. Значения параметров региональной подмодели приведены в таблице 2.

Таблица 2. Значения параметров региональной подмодели

Параметр	Описание	Значение
I_1	Ток покоя для быстрой подсистемы	3.1
I_2	Ток покоя для медленной подсистемы	0.45
τ_0	Характерное время для сверхмедленной подсистемы	6667
τ_1	Характерное время для быстрой подсистемы	1
τ_2	Характерное время для медленной подсистемы	10
γ	–	0.01
$x_{0,i}$	Степень эпилептогенности региона	-2.15
W_0	Глобальная сила связности невозмущенной системы	1.6

Начальные значения переменных региональной подмодели задавались следующим образом: $x_{1,i} = -1.8$, $x_{2,i} = -15.5$, $z_i = 3.5$, $x_{2,i} = -0.95$, $y_{2,i} = 0.0$, $g_i = -0.18$.

Связи подмодели регионального уровня

Для i региона, $i=1, \dots, N$, из соответствующей ему i клеточной подмодели передаются переменная $u_{exc,i}$, играющая роль возбуждающего сигнала, и W_i , характеризующая его синаптическую силу. Сама региональная подмодель передает на клеточный уровень переменную $x_{1,i}$, являющуюся маркером региональной эпилептиформной активности.

Уравнения подмодели клеточного уровня

Клеточная подмодель получена путем комбинирования биофизической модели иктальных (происходящих во время приступа) и интериктальных (между приступами) разрядов "Эпилептор-2" [12] с моделью, описывающей динамику кислорода при эпилептических припадках [28]. Подмодель включает в себя три компартмента: внутриклеточное пространство (пространство внутри клетки), внеклеточное пространство (область вблизи нейрона) и внешнюю ванну (сосудистую сеть мозга) (см. рис. 4).

Подмодель описывает процессы, происходящие внутри нервной клетки во время припадков, оперируя пятью переменными состояния: внутриклеточной концентрацией натрия $[Na]_i$, внеклеточной концентрацией калия $[K]_o$, деполяризацией мембраны V , синаптическим ресурсом SF (synaptic resource) и внеклеточной концентрацией кислорода $[O_2]_o$.

Уравнения подмодели имеют следующий вид.

$$\frac{d[K]_o}{dt} = \frac{[K]_{bath} - [K]_o}{\tau_K} - 2\gamma I_{pump} + \delta[K]_o \cdot FR, \quad (18)$$

$$\frac{d[Na]_i}{dt} = \frac{[Na]_i^0 - [Na]_i}{\tau_{Na}} - 3I_{pump} + \delta[Na]_i \cdot FR, \quad (19)$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-V + u}{\tau_M}, \quad (20)$$

$$\frac{dSR}{dt} = \frac{1 - SR}{\tau_D} - SF \cdot \delta SR \cdot SR \cdot FR, \quad (21)$$

$$\frac{d[O_2]_o}{dx} = -\alpha\lambda(I_{pump} + I_{gliapump}) + \varepsilon_o([O_2]_{bath} - [O_2]_o). \quad (22)$$

Здесь τ_K и τ_{Na} – постоянные времена калиевой и натриевой проводимости; τ_M – постоянная времени мембраны; τ_D – постоянная времени кратковременной депрессии; γ – отношение внутриклеточного объема к внеклеточному; I_{pump} и $I_{gliapump}$ – активности натрий-калиевых АТФаз в нейронах и клетках глии; $\delta[K]_o$, $\delta[Na]_i$ и δSR – изменения внеклеточного калия, внутриклеточного натрия и синаптического ресурса в результате одного спайка; FR – частота генерации спайков популяцией нервных клеток (firing rate); $[Na]_i^0$ – внутриклеточная концентрация натрия в состоянии покоя; u – общий входной поток ионов; SF – синаптический фактор, рассчитываемый в соответствующей клетке рецепторной подмодели; $[O_2]_{bath}$ – концентрация кислорода во внешней ванне; α – коэффициент пересчета потока натрий-калиевого насоса ($\text{мМ} \cdot \text{с}^{-1}$) в изменение концентрации кислорода ($\text{мг} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$); λ – относительная плотность клеток; ε_o – коэффициент диффузии кислорода.

Уравнения (18) и (19) описывают динамику изменения концентраций ионов калия и натрия с учетом диффузии, глиальной буферизации, активности натрий-калиевого насоса и синаптической передачи.

Динамика деполяризации мембраны под действием общего входного потока ионов с учетом тока утечки определяется уравнением (20).

Синаптический ресурс, отвечающий за воспроизведение механизма кратковременной депрессии, вычисляется по уравнению (21).

Уравнение (22) определяет динамику внеклеточного кислорода, который расходуется на производство молекул АТФ (аденозинтрифосфата), необходимых для поддержания работы натрий-калиевых насосов, и восполняется путем диффузионного обмена между внеклеточным пространством и внешней ванной.

Способность нервной клетки генерировать потенциал действия при превышении порогового потенциала выражена в уравнении

$$FR(V) = \begin{cases} FR_{max} \cdot \left(\frac{2}{1 + \exp(-2(V - V_{th}) / k_{FR})} - 1 \right), & \text{при } V > V_{th}, \\ 0, & \text{при } V \leq V_{th}, \end{cases} \quad (23)$$

где FR_{max} – максимальная частота генерации импульсов; V_{th} – пороговый потенциал; k_{FR} – коэффициент усиления.

Общий входной поток ионов вычисляется с учетом деполяризующего эффекта увеличения концентрации калия относительно его начальной концентрации, а также синаптического тока и шума, зависящих от вероятности высвобождения глутамата, согласно формуле

$$u = g_{K,leak}(V_K - V_K^0) + SF \cdot G_{syn} \cdot FR \cdot (SR - 0.5) + SF \cdot \sigma \cdot \xi, \quad (24)$$

где $g_{K,leak}$ – проводимость калиевой утечки; V_K и V_K^0 – равновесные потенциалы калия в зависимости от времени в состоянии покоя; G_{syn} – максимальный постсинаптический заряд в ответ на одиночный спайк; ξ и σ – белый гауссовский шум и его амплитуда.

Равновесные потенциалы калия вычислялись по уравнению Нернста:

$$V_K = 26.6 \text{ мВ} \ln \left(\frac{[K]_o}{130 \text{ мМ}} \right), \quad (25)$$

$$V_K^0 = 26.6 \text{ мВ} \ln \left(\frac{[K]_o^0}{130 \text{ мМ}} \right), \quad (26)$$

где $[K]_o^0$ – внеклеточная концентрация калия в состоянии покоя.

Активность натрий-калиевой АТФазы предполагается независимой от деполяризации мембраны и вычисляется с помощью концентраций ионов натрия и калия, а также количества доступного кислорода, затрачиваемого на производство молекул АТФ. Поэтому динамика натрий-калиевой помпы в нейронах и клетках глии определялась по уравнениям:

$$I_{pump} = \frac{\rho}{1 + \exp(3.5 - [K]_o)} \cdot \frac{1}{1 + \exp((25 - [Na]_i)/3)}, \quad (27)$$

$$I_{gliapump} = \frac{1}{3} \cdot \frac{\rho}{1 + \exp(3.5 - [K]_o)} \cdot \frac{1}{1 + \exp((25 - [Na]_{gi})/3)}, \quad (28)$$

$$\rho = \frac{\rho_{max}}{1 + \exp((20 - [O_2]_o)/3)}. \quad (29)$$

Здесь ρ – производительность помпы, зависящая от времени; ρ_{max} – максимальная производительность помпы, достигаемая в насыщенном кислородом состоянии; $[Na]_{gi}$ – концентрация натрия в клетках глии, полагаемая постоянной. Наличие множителя $1/3$ обусловлено тем фактом, что потребление энергии нейронами и глиальными клетками соотносится примерно 3:1.

Мембранный потенциал (МП) вычисляется с помощью модели "квадратичный пороговый интегратор" (quadratic integrate-and-fire) [29] по формулам:

$$C_U \frac{dU}{dt} = g_U (U - U_{rest})(U - U_{th}) + g_L u, \quad (30)$$

$$\text{если } U > U_{peak}, \text{ то } U = U_{reset}, \quad (31)$$

где U – МП; C_U и g_U – емкость и проводимость мембраны; U_{rest} – потенциал покоя; U_{th} – пороговое значение МП для возникновения спайка; g_L – проводимость мембраны с учетом тока утечки; U_{peak} – максимальное значение МП; U_{reset} – остаточный (следовой) МП после генерации спайка.

Клеточная подмодель сохранила способность оригинальной модели воспроизводить экспериментально наблюдаемое поведение МП (см. рисунок 6 в работе [12]), заключающееся в том, что каждый иктальный разряд состоит из серии берстов (берст – группа спайков, следующих практически подряд друг за другом), а каждый берст является последовательностью спайков (рис. 6).

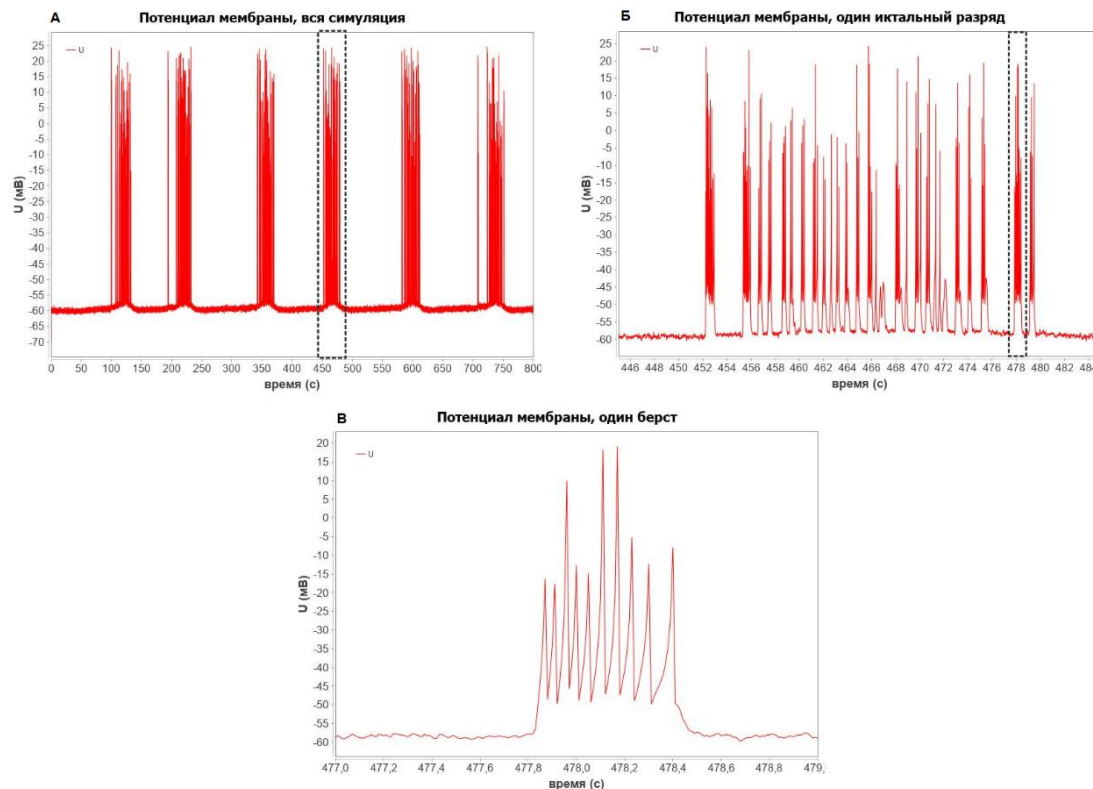


Рис. 6. Динамика потенциала мембраны (U) в различные временные периоды. **А.** Период, соответствующий всей длительности симуляции. **Б.** Промежуток одного икталного разряда. **В.** Один берст.

Значения параметров клеточной подмодели приведены в таблице [A2](#) (см. Приложение), а начальные значения переменных задавались следующим образом: $[K]_o = 3$ мМ, $[Na]_i = 10$ мМ, $[O_2]_o = 28$ мг·л⁻¹, $V = 0$ мВ, $SR = 1$, $U = -70$ мВ.

Связи подмодели клеточного уровня

Известно, что частота икталных разрядов, генерируемых нервной клеткой, сильно зависит от количества молекул глутамата, находящихся в синаптической щели. Поэтому, следуя работе [\[30\]](#), авторы которой моделировали влияние низкочастотной электростимуляции на длину промежутков между икталными разрядами с помощью модели "Эпилептор-2", в уравнения клеточной подмодели был добавлен синаптический фактор SF (synaptic factor), связанный с вероятностью высвобождения глутамата в синаптическое пространство. В нашем случае этот фактор вычислялся в зависимости от количества находящихся в активной зоне синапса АМПА-рецепторов (рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты), динамика перемещения которых рассчитывается в соответствующей данному нейрону рецепторной подмодели.

Синаптический фактор, поступающий в клетку из связанной с ней рецепторной подмодели, изменялся в пределах от 0.8 до 0.9. Зависимость частоты возникновения икталных разрядов от значения синаптического фактора проиллюстрирована с помощью потенциала мембраны на рисунке [7](#). В здоровых клетках SF начинает снижаться в ответ на развитие икталного разряда, отображая тем самым постепенное уменьшение возбудимости этих клеток в результате чрезмерной синаптической активности. А возникновение припадка в эпилептогенных клетках, наоборот, ведет к повышению SF , подчеркивая их гипервозбудимость.

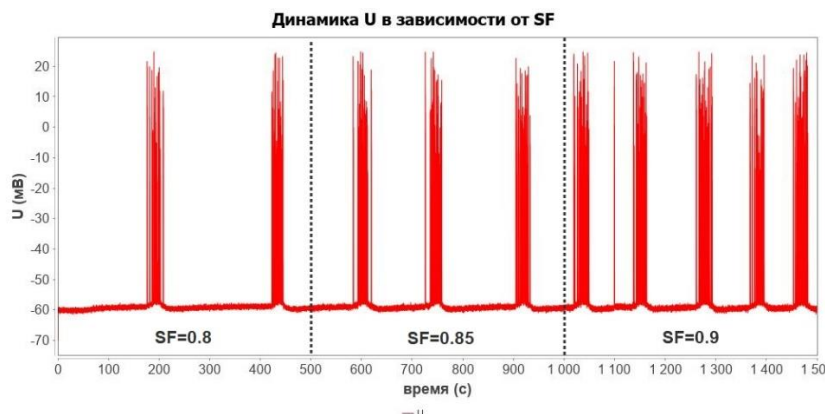


Рис. 7. Изменение динамики мембранного потенциала U в зависимости от значения синаптического фактора SF .

Каждая клеточная подмодель передает в качестве возбуждающего сигнала в соответствующий регион региональной подмодели нормированную частоту генерации потенциалов действия FR_{norm} , вычисляемую по формуле

$$FR_{norm} = \frac{FR}{100} \cdot A_{exc}, \quad (32)$$

где A_{exc} – амплитуда возбуждающего сигнала, значение которой подбиралось таким образом, чтобы каждый клеточный иктальный разряд вызывал припадок на региональном уровне, но при этом одного лишь случайного шума не хватало для инициации эпилептиформной региональной активности.

Также клетки передают в связанные с ними рецепторные подмодели синаптический ресурс SR , на основании которого последние определяют начало эпилептиформной активности. Условие $SR < 0.6$ использовалось для определения перехода иктального разряда в наиболее активную фазу.

При этом в i клетку из региональной подмодели передается переменная $x_{1,i}$, по которой на клеточном уровне происходит определение активного припадка в соответствующем i регионе. Выполнение условия $x_{1,i} > -1.0$ сигнализирует о начале припадка на региональном уровне.

Все клетки в модели делятся на эпилептогенные (являются очагом возникновения эпилептических припадков) и здоровые (не способны самостоятельно проявлять эпилептиформную активность). Номера эпилептогенных клеток задаются пользователем перед генерацией многоуровневой модели. В эти клетки, в отличие от здоровых, с внешнего уровня модели передается временной триггер $time_{start}$, по достижении которого будет повышена концентрация калия во внешней ванне (рис. 8,А), в результате чего клетка начнет генерировать потенциалы действия, что приведет к развитию припадка и на региональном уровне. Источником эпилептиформной активности в эпилептогенных клетках является клеточный уровень.

Здоровые клетки, по сравнению с эпилептогенными, обладают более высокой проводимостью калия, что выражается с помощью снижения постоянной времени калиевой проводимости ($\tau_K = 2.5$ с для здоровых клеток и $\tau_K = 100$ с для эпилептогенных). Биологически пониженное значение τ_K может соответствовать, например, случаю более эффективной внеклеточной диффузии ионов калия [12]. Эта диффузия уравнивает уровень концентрации калия, тем самым предотвращая возникновение иктальных разрядов. Распространение припадков по регионам региональной подмодели сопровождается повышением $[K]_{bath}$ в соответствующих

здоровых клетках (рис. 8,Б), что может быть проинтерпретировано как перенос избытков калия из эпилептогенных зон мозга в здоровые посредством кровеносной сосудистой сети (подробнее см. в разделе Результаты и обсуждение). При накоплении критической концентрации калия во внеклеточном пространстве здоровой клетки ($[K]_o > 8$ мМ), механизмы его регуляции замедляются, а проводимость снизится (рис. 8,В), и клетка перейдет в иктальный режим. Источником эпилептиформной активности в здоровых клетках является региональный уровень.

В момент времени $time_{end}$ в эпилептогенных клетках задавалось снижение $[K]_{bath}$, что приводило к затуханию иктальных разрядов в них и, следовательно, к полному прекращению эпилептиформной активности во всей системе (рис. 8,Г).

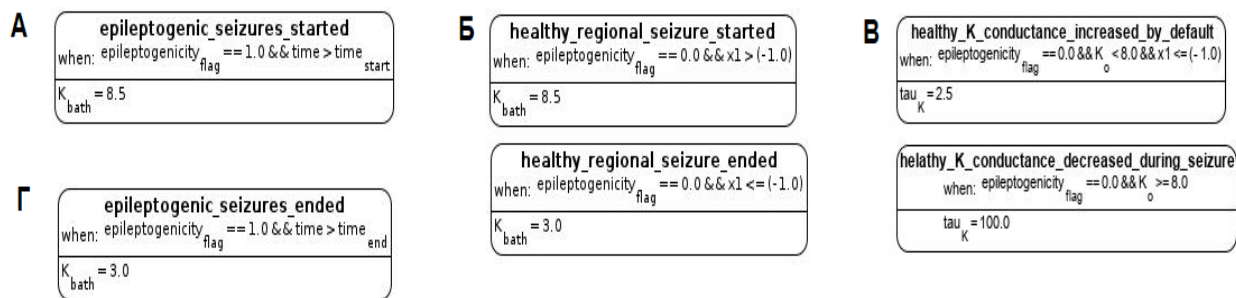


Рис. 8. Дискретные события клеточной подмодели в графической нотации BioUML. Флаг $epileptogenicity_{flag}$ создается на этапе генерации уравнений подмодели и равен 1 для эпилептогенных клеток, 0 для здоровых. **А.** Событие, возбуждающее эпилептогенные клетки. **Б.** События, регулирующие $[K]_{bath}$ в здоровых клетках. **В.** События, регулирующие τ_K в здоровых клетках. **Г.** Событие, завершающее иктальные разряды в эпилептогенных клетках.

В качестве синаптической силы клетки, определяющей ее эффективность синаптической передачи, подмодель рассчитывает нормированный синаптический фактор $SF_{norm} \in [0, 1]$, который затем передается на региональный уровень как характеристика зоны мозга и используется для расчета глобальной силы связности. Вычисление SF_{norm} проводилось с помощью стандартной функции линейной интерполяции следующим образом:

$$interpolate(x_1, x_2, y_1, y_2, x) = (y_2 - y_1) \frac{x - x_1}{x_2 - x_1} + y_1, \quad (33)$$

$$SF_{norm} = \begin{cases} 1, & \text{при } SF > 0.9, \\ interpolate(0.8, 0.85, 0.0, 1.0, SF), & \text{при } SF \leq 0.9. \end{cases} \quad (34)$$

Уравнения подмодели динамики рецепторов

Эпилептические припадки возникают в результате формирования группами связанных нейронов аномальной синхронной синаптической активности. Появление патологической синхронизации связано со многими факторами, такими как нарушения в тормозящей системе мозга, исчезновение следовой гиперполяризации, усиление возбуждающей синаптической передачи и так далее. При этом, как и во всей центральной нервной системе, передача синаптического возбуждения между областями мозга обеспечивается преимущественно АМПА-рецепторами. АМПА-рецепторы являются одной из самых распространенных мишеней для противосудорожных препаратов, поскольку антагонисты АМПА-рецепторов способны существенно снизить либо полностью устранить проявление эпилептиформной активности у большого числа

пациентов. НМДА-рецепторы также могут способствовать развитию припадков, но ингибирования НМДА-рецепторов недостаточно для устранения эпилептиформной активности. Более того, ингибирование НМДА-рецепторов препятствует инициации механизма долговременной потенциации и, следовательно, приводит к нарушениям в формировании памяти. В то же время несмотря на то, что антагонисты АМПА-рецепторов снижают эффективность синаптической передачи, ингибирование АМПА-рецепторов не затрудняет долговременную потенциацию [31–33]. Все эти факторы поддерживают концепцию о том, что АМПА-рецепторы играют одну из ключевых ролей в повышении уровня синхронизации и, следовательно, в развитии приступов при эпилепсии [34].

В многоуровневой модели в качестве подмодели динамики клеточных рецепторов использовалась модель динамики перемещений АМПА-рецепторов в дендритном шипике, описывающая процессы долговременной потенциации (ДВП) и долговременной депрессии (ДВД) [35]. Подмодель состоит из четырех компартментов: постсинаптического уплотнения (ПСУ), экстрасинаптической мембраны (ЭСМ), внутриклеточного хранилища рецепторов и поверхности дендрита (см. рис. 4). Постсинаптическое уплотнение представляет собой область в мембране головки дендритного шипика, богатую рецепторами и находящуюся близко к активной зоне синапса. Под экстрасинаптической мембраной понимается вся остальная часть мембраны дендритной головки и дендритной шейки шипика. Мобильность рецепторов обеспечивается путем обмена поверхностных рецепторов с внутриклеточным хранилищем за счет экзо- и эндоцитоза и диффузией рецепторов между ПСУ и ЭСМ. При этом считается, что характерное время диффузии рецепторов внутри каждого компартмента значительно меньше, чем характерное время экзо- и эндоцитоза, поэтому концентрации рецепторов предполагаются пространственно однородными. Рецепторы, находящиеся внутри ПСУ, способны связываться со скаффолд-белками, такими как PSD-95. Эти скаффолды играют важную роль в закреплении рецепторов в ПСУ.

В состав большинства АМПА-рецепторов мозга входит субъединица GluR2 в сочетании либо с GluR1, либо с GluR3. Рецепторы, состоящие из GluR1 и GluR2 обозначаются в подмодели как рецепторы первого типа, а состоящие из GluR2 и GluR3 – как второго типа. Предполагается, что свободные и связанные с PSD-95 рецепторы второго типа могут находиться в двух различных состояниях фосфорилирования, соответствующих связыванию с белками GRIP (glutamate receptor-interacting protein) и PICK1 (protein interacting with C kinase 1). Связанные с белком PICK1 рецепторы обладают повышенной подвижностью, что выражается в модели с помощью нулевой скорости связывания и повышенной скорости отщепления от скаффолдов, а также повышенной скоростью диффундирования в ЭСМ.

На рисунке 9 изображена схема рецепторной подмодели в стандарте графического представления SBGN (см. раздел "Материалы и методы"). Используется разбиение на четыре компартмента: ПСУ (PSD), ЭСМ (ESM), внутриклеточное хранилище (intracellular store) и поверхность дендрита (dendritic cable). Рецепторы из ПСУ, связанные с PSD-95, обозначены как Q_i , $i = 1, 2a, 2b$; а свободные – как P_i , $i = 1, 2a, 2b$. Индексы $2a$ и $2b$ обозначают ассоциацию с белками GRIP (состояние a) и PICK1 (состояние b) соответственно. L – концентрация доступных для связывания скаффолдов. Рецепторы, находящиеся в ЭСМ, обозначены через R_i , $i = 1, 2a, 2b$; во внутриклеточном пространстве – S_i , $i = 1, 2$; на поверхности дендрита – D_i , $i = 1, 2$.

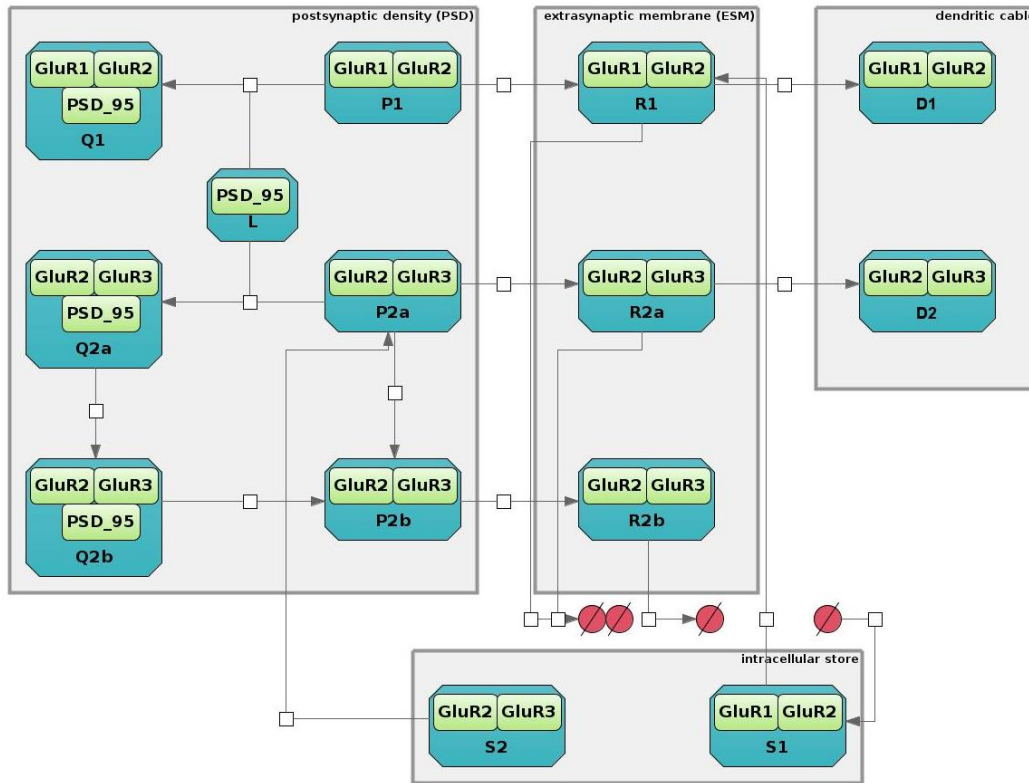


Рис. 9. Схема рецепторной подмодели в стандарте графического представления SBGN.

Уравнения подмодели имеют следующий вид.

Уравнения динамики свободных и связанных рецепторов в ПСУ:

$$\frac{dP_1}{dt} = -\alpha_1 LP_1 + \beta_1 Q_1 - \frac{h_1}{A_{PSD}} (P_1 - R_1), \quad (35)$$

$$\frac{dP_{2a}}{dt} = -\alpha_{2a} LP_{2a} + \beta_{2a} Q_{2a} - \frac{h_{2a}}{A_{PSD}} (P_{2a} - R_{2a}) + \frac{\sigma_2}{A_{PSD}} + \nu P_{2b} - \mu P_{2a}, \quad (36)$$

$$\frac{dP_{2b}}{dt} = \beta_{2b} Q_{2b} - \frac{h_{2b}}{A_{PSD}} P_{2b} - \nu P_{2b} + \mu P_{2a}, \quad (37)$$

$$\frac{dQ_1}{dt} = \alpha_1 LP_1 - \beta_1 Q_1, \quad (38)$$

$$\frac{dQ_{2a}}{dt} = \alpha_{2a} LP_{2a} - \beta_{2a} Q_{2a} + \nu Q_{2b} - \mu Q_{2a}, \quad (39)$$

$$\frac{dQ_{2b}}{dt} = -\beta_{2b} Q_{2b} - \nu Q_{2b} + \mu Q_{2a}, \quad (40)$$

где α_i , β_i – константы скоростей связывания и высвобождения рецепторов и скаффолд-белков, $i = 1, 2a, 2b$; h_i – константы скоростей перехода рецепторов между ПСУ и ЭСМ, $i = 1, 2a, 2b$; A_{PSD} и A_{ESM} – площади поверхностей ПСУ и ЭСМ; ν и μ – константы скоростей перехода рецепторов между состояниями a и b ; σ_i – скорости экзоцитоза, $i = 1, 2$.

Уравнения динамики рецепторов в ЭСМ:

$$\frac{dR_1}{dt} = \frac{h_1}{A_{ESM}} (P_1 - R_1) - \frac{\Omega_1}{A_{ESM}} (R_1 - D_1) - k_1 R_1 + \frac{\sigma_1}{A_{ESM}}, \quad (41)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = \frac{h_{2a}}{A_{ESM}}(P_2 - R_2) - \frac{\Omega_2}{A_{ESM}}(R_2 - D_2) - k_2 R_2, \quad (42)$$

где Ω_i – константы скоростей перехода рецепторов между ЭСМ и поверхностью дендрита, $i = 1, 2$; k_i – константы скоростей эндоцитоза, $i = 1, 2$.

Уравнения динамики рецепторов во внутриклеточном хранилище:

$$\frac{dS_1}{dt} = -\sigma_1 + \delta_1, \quad (43)$$

где δ_1 – константа скорости синтеза рецепторов первого типа. Предполагается, что концентрация внутриклеточных рецепторов второго типа достаточно велика, а скорость их встраивания в поверхность мембраны мала. Поэтому S_2 полагается постоянной.

Уравнения скоростей экзоцитоза:

$$\sigma_1 = \kappa_1 S_1, \quad (44)$$

$$\sigma_2 = \kappa_2 S_2, \quad (45)$$

где κ_i – константы скоростей встраивания рецепторов в поверхность мембраны шипика, $i = 1, 2$.

Уравнения динамики скаффолд-белков:

$$\frac{dL_{total}}{dt} = c(\kappa_1 S_1 - \delta_1) - \gamma L, \quad (46)$$

$$L = L_{total} - Q_1 - Q_{2a} - Q_{2b}, \quad (47)$$

где c – коэффициент пропорциональности; γ – константа скорости выведения скаффолд-белков; L_{total} – общая концентрация скаффолд-белков.

Общее число рецепторов в ПСУ ($Total_{PSD}$) вычислялось по формуле

$$Total_{PSD} = (P_1 + P_{2a} + P_{2b} + Q_1 + Q_{2a} + Q_{2b}) \cdot A_{PSD}. \quad (48)$$

Режим ДВП характеризуется повышенной скоростью связывания рецепторов со скаффолдами ($\alpha_1 = 0.001 \text{ мкм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$), ускоренным экзоцитарным встраиванием рецепторов в поверхность мембраны ($\kappa_1 = 0.0556 \text{ с}^{-1}$), увеличенной скоростью перехода рецепторов между ПСУ и ЭСМ ($h_1 = 0.01 \text{ мкм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$), а также притоком дополнительный скаффолд-белков ($c = 0.65$, $\gamma = 0$). При ДВП в системе отсутствует белок PICK1, поэтому рецепторы второго типа могут находиться только в состоянии a ($\mu = 0$). Эти условия способствуют повышению вероятности фиксации рецепторов на поверхности мембраны шипика, что приводит к увеличению числа рецепторов в ПСУ.

Во время ДВД рецепторы второго типа могут находиться и в состоянии b ($\mu = 0.01 \text{ с}^{-1}$), а концентрация сайтов связывания уменьшается по мере отсоединения рецепторов от скаффолд-белков ($c = 0$, $\gamma = 0.001 \text{ с}^{-1}$). Из-за истощения количества скаффолд-белков рецепторам становится сложнее закрепиться на поверхности мембраны, в результате чего количество рецепторов в ПСУ будет снижаться.

Значения параметров подмодели, определяющей динамику АМПА-рецепторов в различных режимах, приведены в таблице [A3](#) (см. Приложение). В случае наличия в строке таблицы пустых ячеек значения параметров одинаковы для всех режимов. Начальные значения переменных задавались в соответствии с таблицей [A4](#) (см. Приложение).

Связи подмодели динамики рецепторов

В рецепторную подмодель из соответствующей клетки подается синаптический ресурс SR , по которому определяется наличие эпилептиформной активности на клеточном уровне. Как уже было упомянуто выше, при выполнении $SR < 0.6$ считается, что припадок находится в наиболее развитой фазе, соответственно, успевают иницироваться механизмы долговременного изменения эффективности синаптической передачи.

Аналогично клеточным подмоделям, на этапе генерации уравнений создается флаг $epileptogenicity_{flag}$, который равен 1 для рецепторных подмоделей, связанных с эпилептогенными клетками (далее такие рецепторные подмодели именуются эпилептогенными) и 0 для связанных со здоровыми (иногда именуется здоровыми рецепторными подмоделями).

Считается, что эпилептогенные клетки обладают повышенной возбудимостью и способны продолжительное время поддерживать синаптическую активность на высоком уровне. Поэтому в случае развития припадка в эпилептогенной клетке, соответствующая рецепторная модель перейдет в режим долговременной потенциации (рис. 10.А). Здоровые же клетки, наоборот, утрачивают свою способность к возбуждению в результате иктальных разрядов, поэтому при возникновении припадка связанные с ними рецепторные подмодели переходят в режим долговременной депрессии (рис. 10.Б).

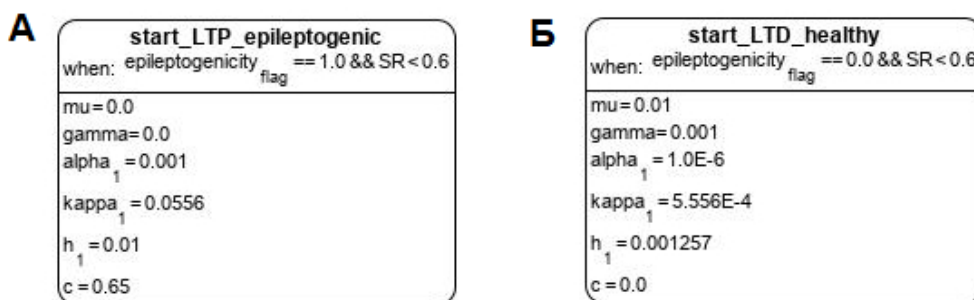


Рис. 10. Дискретные события рецепторной подмодели в графической нотации BioUML. Флаг $epileptogenicity_{flag}$ равен 1 для рецепторных подмоделей, связанных с эпилептогенными клетками и 0 для связанных со здоровыми. Параметры запуска ДВД и ДВП соответствуют таблице 4. А. Дискретное событие, переводящее эпилептогенную рецепторную подмодель в режим ДВП. Б. Дискретное событие, переводящее здоровую рецепторную подмодель в режим ДВД.

Синаптический фактор, передаваемый рецепторной подмоделью в связанную с ним клетку, рассчитывался с помощью линейной интерполяции (формула (33)) общего числа рецепторов в ПСУ следующим образом. В качестве максимально возможного числа рецепторов ($Total_{PSD}^{max}$) выбиралось его пиковое значение во время режима ДВП, равное примерно 93. Минимально возможное число рецепторов ($Total_{PSD}^{min}$) оценивалось путем поддержания режима ДВД на протяжении 700 секунд (поскольку расчеты многоуровневой модели проводились до 800 секунд и первые припадки происходили примерно на сотой секунде), и оказалось приблизительно равным 26. Ввиду структуры уравнений клеточной подмодели синаптический фактор разумно варьировать в пределах от 0.8 до 0.9. При уменьшении SF ниже 0.8 клетка практически полностью теряет возможность проявлять эпилептиформную активность, а при повышении выше 0.9 интериктальные промежутки становятся слишком короткими (см. рис. 6). Следовательно, максимальное число рецепторов должно соответствовать случаю сильно возбужденной клетки, характеризующегося значением фактора равным 0.9. При начальном количестве рецепторов SF должен принимать базовое значение 0.85, а при

минимально возможном числе рецепторов – нижнее граничное значение 0.8. Исходя из этих рассуждений синаптический фактор вычислялся по формуле

$$SF = \begin{cases} interpolate(Total_{PSD}^0, Total_{PSD}^{max}, 0.85, 0.9, Total_{PSD}), & \text{при } Total_{PSD} \geq Total_{PSD}^0, \\ interpolate(Total_{PSD}^{min}, Total_{PSD}^0, 0.8, 0.85, Total_{PSD}), & \text{при } Total_{PSD} < Total_{PSD}^0, \end{cases} \quad (49)$$

где $Total_{PSD}^0$ – общее число рецепторов в ПСУ в начальный момент времени.

Механизм работы многоуровневой модели

Построение многоуровневой модели проводилось на платформе BioUML с использованием модульного подхода, позволяющего разбивать систему любой сложности на элементарные составляющие – модули (см. раздел "Материалы и методы"). Без ограничения общности модульная структура многоуровневой модели представлена на рисунке 11 для системы, состоящей всего из двух регионов. Причем первый регион сделан эпилептогенным (то есть связанная с ним клеточная подмодель является очагом припадков), а второй – здоровым (связанная с ним здоровая клетка не способна самостоятельно проявлять эпилептиформную активность).

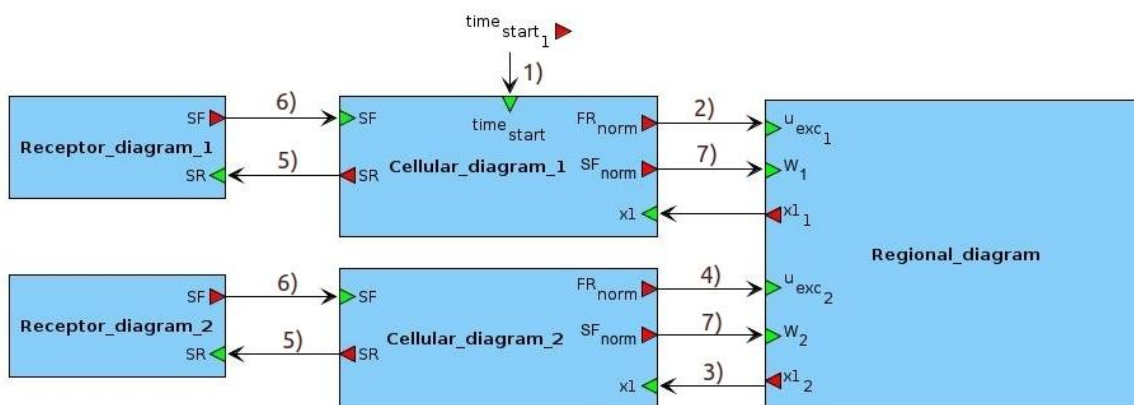


Рис. 11. Модульная структура многоуровневой модели для системы из двух регионов. Модель включает в себя одну региональную подмодель (Regional_diagram), каждый регион которой получает возбуждающий сигнал из соответствующей ему клеточной подмодели (Cellular_diagram_i). При этом каждая клеточная подмодель обменивается информацией с соответствующей подмоделью динамики клеточных рецепторов (Receptor_diagram_i). Все подмодели генерируют сигналы соответствующих уровней организации мозга.

Развитие припадков в многоуровневой модели происходит по следующему механизму (пункты соответствуют номерам с рисунка 11).

1. В эпилептогенные клеточные подмодели передается временной триггер ($time_{start}$), по достижении которого клетка переходит в возбужденное состояние (увеличивается $[K]_{bath}$) и начинает генерировать потенциалы действия ($FR > 0$). На клеточном уровне становятся видны иктальные разряды эпилептогенных клеток.

2. Генерируемые эпилептогенными клетками потенциалы действия нормируются (FR_{norm} , формула (32)) и передаются в региональную подмодель в качестве возбуждающего сигнала для соответствующих регионов (u_{exc}). На региональном уровне возникает эпилептиформная активность эпилептогенных регионов, источником которой является клеточный уровень.

3. Благодаря взаимосвязанной структуре мозговой сети припадок распространяется и на здоровые регионы, из-за чего в них развиваются припадки, источником которых является региональный уровень. При этом в здоровую клетку передается переменная

(x_i), позволяющая определить начало приступа в соответствующем ей регионе (из-за особенностей реализации x_i передается и в эпилептогенные клетки, но не используется для расчетов в них).

4. Начало регионального припадка сопровождается возбуждением соответствующих здоровых клеток, в результате чего иктальная активность возникает и в них, а генерируемые ими потенциалы действия также передаются на региональный уровень.

5. Все клетки передают в соответствующие им рецепторные подмодели синаптический ресурс (SR), позволяющий отслеживать синаптическую активность. При снижении синаптического ресурса в эпилептогенных рецепторных подмоделях начнется режим долговременной потенциации, а в здоровых – режим долговременной депрессии.

6. В зависимости от общего числа рецепторов рассчитывается синаптический фактор (SF), ассоциированный с вероятностью высвобождения глутамата. Снижение количества рецепторов приведет к снижению данного фактора и, как следствие, уменьшению интенсивности припадков в соответствующей здоровой клетке. А при повышении числа рецепторов будет увеличиваться частота припадков в соответствующих эпилептогенных клетках.

7. Нормированные синаптические факторы (SF_{norm} , формула (34)) клеток передаются в качестве синаптической силы соответствующей области мозга (W_i) на региональный уровень, где по ним рассчитывается глобальная сила связности (W , формула (15)). ДВД здоровых клеток приведет к снижению этой силы, что затруднит передачу возбуждения между регионами, в результате чего распространение припадка по различным зонам мозга будет ослабевать. В определенный момент времени ($time_{end}$) иктальная активность завершится и в эпилептогенных клетках, характеризуя тем самым полное окончание припадков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительные сведения

Численные расчеты модели проводились для системы, состоящей из 84 регионов. Использовались пациент-специфичные матрицы связности и задержек (см. раздел "Материалы и методы"). Следуя авторам данных матриц [24], которые провели экспертный анализ записей электрофизиологических сигналов рассматриваемого пациента, в качестве очага эпилептических припадков (эпилептогенного региона) задавался 64 регион, соответствующий парагиппокампальной извилине правого полушария мозга. Все остальные регионы были сделаны здоровыми, то есть не способными самостоятельно проявлять эпилептиформную активность. Клеточные и рецепторные подмодели, связанные с эпилептогенными/здоровыми регионами региональной подмодели, также именуется эпилептогенными/здоровыми.

Ввиду большого числа рассматриваемых регионов графические результаты расчетов представлены ниже лишь для части подмоделей, достаточной для демонстрации механизма работы многоуровневой модели. Динамика здоровых подмоделей продемонстрирована на примере 61 региона, соответствующего язычной извилине правого полушария мозга. В названиях графиков используются следующие обозначения: РгП – региональная подмодель, КлП – клеточная подмодель, РцП – рецепторная подмодель.

Результаты расчета региональной подмодели

На рисунке 12 приведена динамика потенциалов локального поля для всех рассматриваемых регионов мозга. Первый эпилептический припадок возник в момент

времени около 160 секунд, а последний – около 700 секунд. Средняя длительность приступов составила примерно 30 секунд. Интервалы между приступами составили около 120 секунд. Эпилептиформная активность продолжалась порядка 540 секунд, во время которых зафиксировано пять периодов припадков. Из них три периода соответствуют случаю симптоматических припадков, когда припадку удалось распространиться на здоровые регионы, а оставшиеся два – бессимптомных, когда припадок локализовался в эпилептогенном регионе.

Видно, что припадок сначала возникает в эпилептогенном регионе. Затем происходит его распространение на здоровые регионы, и эпилептиформная активность наблюдается одновременно во всех зонах мозга (рисунок 12,А, красный пунктир). После начального периода возбуждения системы синаптические силы здоровых регионов начинают уменьшаться. Это приводит к снижению глобальной силы связности (рисунок 12,Б), что затрудняет процесс распространения припадков. Поэтому в очередные иктальные периоды либо рекрутирование здоровых регионов происходит с существенно большей по сравнению с начальным периодом задержкой (рисунок 12,А, оранжевый пунктир), либо припадок и вовсе локализуется в эпилептогенном регионе (рисунок 12,А, зеленый пунктир).

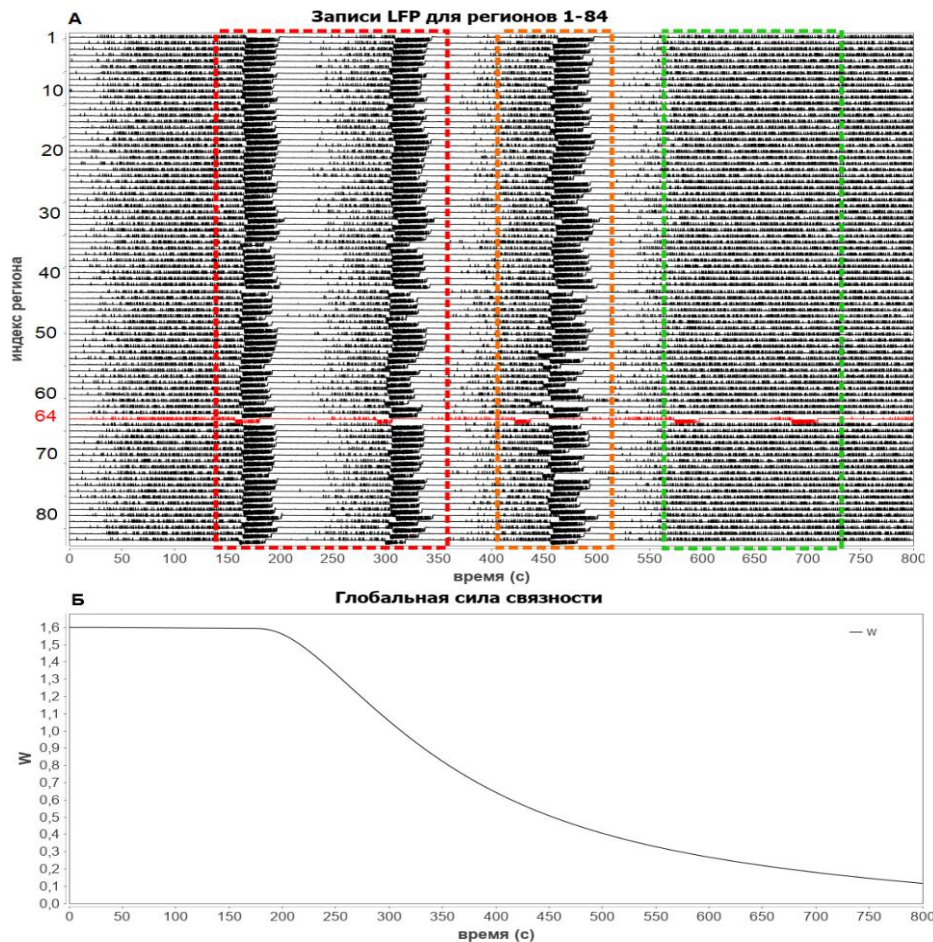


Рис. 12. Результаты численного расчета региональной подмодели. **А.** Потенциалы локального поля (LFP). Красной линией обозначен сигнал эпилептогенного региона, черными – сигналы здоровых регионов. При этом красным пунктиром выделены периоды, во время которых припадку удалось распространиться по всем зонам мозга. Оранжевым пунктиром обозначен промежуток, когда распространение припадка произошло со значительной временной задержкой. В периоды, выделенные зеленым пунктиром, припадок локализовался в эпилептогенном регионе. **Б.** Глобальная сила связности (W). W уменьшается по мере снижения синаптических сил регионов.

Таким образом, подмодель сохранила оригинальную зависимость механизма рекрутирования регионами друг друга от силы связности системы [36], добавив при этом возможность наблюдения этой зависимости в динамике.

Валидация региональной подмодели

В региональной подмодели в фиксированный момент времени каждый регион мозга может находиться либо в состоянии покоя, наблюдаемого между припадками (интериктальном состоянии), либо в состоянии припадка (иктальном состоянии), характеризующегося проявлением эпилептиформной активности на модельных сигналах соответствующего региона. При этом нелинейная структура уравнений, используемых в подмодели, приводит к возникновению бифуркаций – изменениям качественной картины разбиения фазового пространства в зависимости от малых изменений параметров. Согласно математической классификации [37], существует 16 основных классов бифуркационных переходов, описывающих переход от нормального состояния к состоянию припадка и обратно. Большинство случаев начала и окончания эпилептического припадка соответствуют определенным классам бифуркаций [38, 39], хотя существуют и небифуркационные разновидности [40]. Авторы [26] на основании анализа экспериментальных данных определили преобладающий класс припадков как пару начало/окончание приступа – «седло-узловая/гомоклиническая бифуркация» и смоделировали его динамику с помощью модели "Эпилептор".

Фазовый портрет динамики эпилептогенного региона региональной подмодели изображен на рисунке 13. Для остальных регионов наблюдается аналогичная картина. Наша региональная подмодель основана на модели "Эпилептор" и воспроизводит ее бифуркационное поведение (см. рис. 4 в работе [26]).

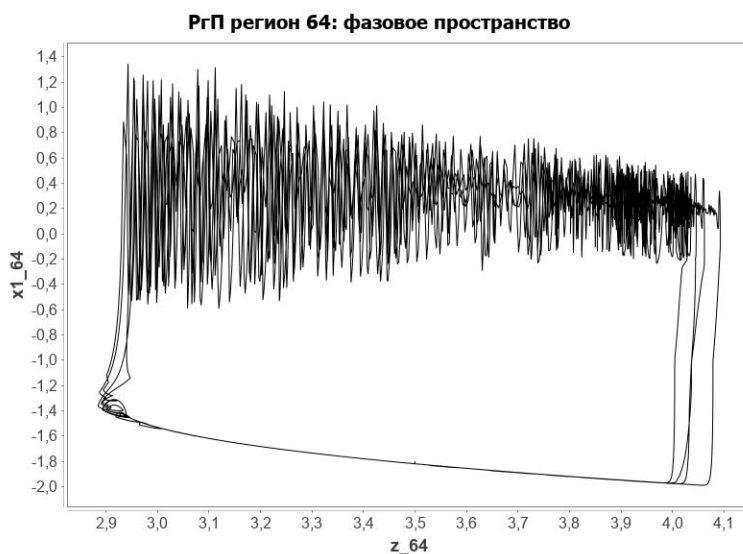


Рис. 13. Фазовый портрет динамики эпилептогенного региона региональной подмодели. На оси абсцисс – переменная z_{64} , на оси ординат – $x1_{64}$.

Результаты расчета клеточных подмоделей

Эпилептогенные клетки отличаются от здоровых наличием временного триггера $time_{start}$ и динамикой синаптического фактора SF , поступающего из соответствующей подмодели динамики клеточных рецепторов. В случае эпилептогенных клеток SF возрастает в результате иктальной активности, что подчеркивает их гипервозбудимость.

Известно, что во время эпилептического припадка наблюдается увеличение концентрации ионов калия вблизи нейронов, вовлеченных в иктальную активность [41]. Повышенного уровня калия достаточно, чтобы вызвать деполяризацию нейронов, что, в свою очередь, еще больше увеличивает уровень внеклеточного калия. Поэтому в эпилептогенной клеточной подмодели задавалось повышение концентрации калия во внешней ванне по достижении временного триггера (см. рис. 8,А).

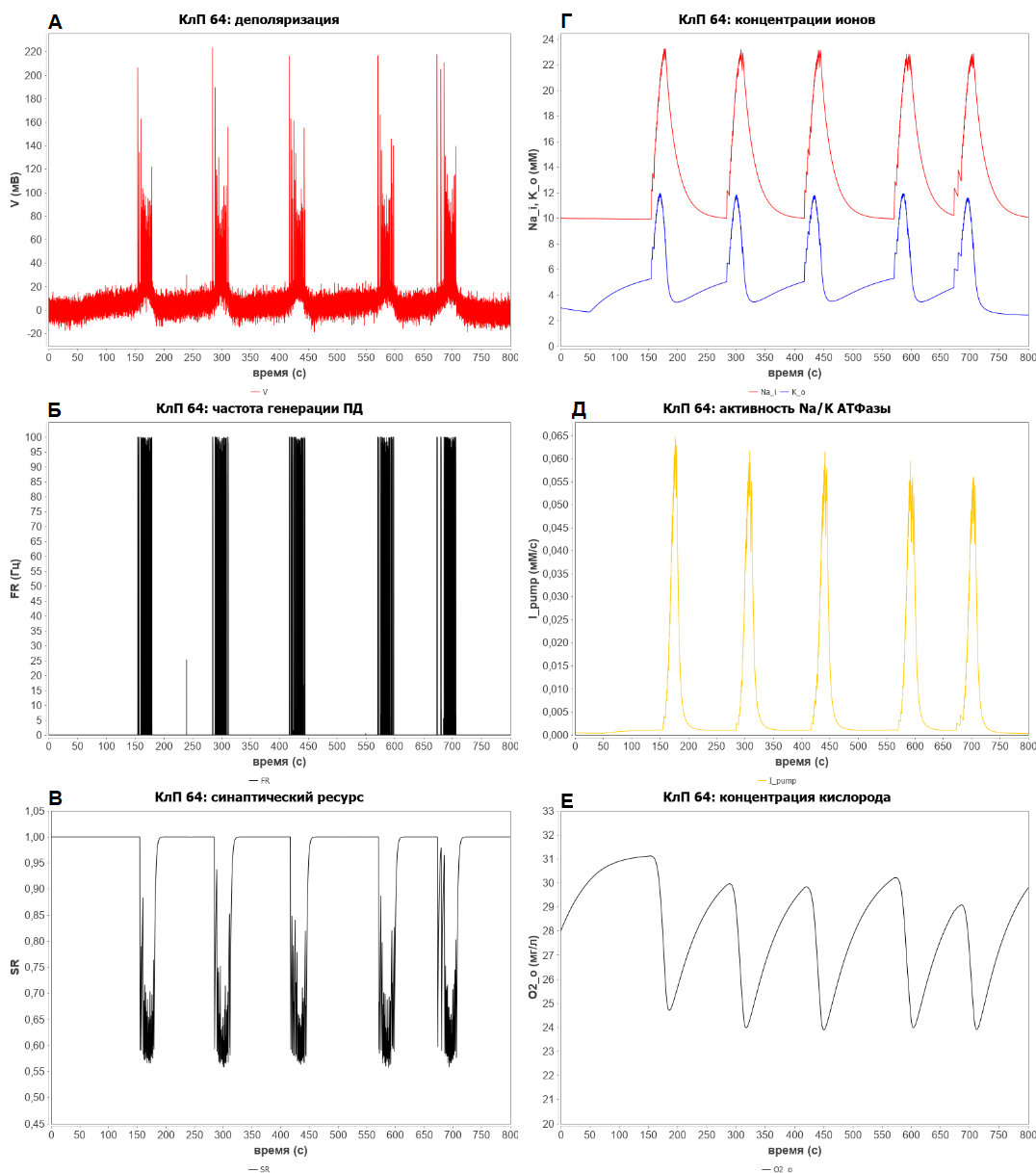


Рис. 14. Результаты численного расчета эпилептогенной клеточной подмодели. **А.** Деполяризация мембраны (V). **Б.** Частота генерации спайков клеточной популяцией (FR). **В.** Синаптический ресурс (SR). **Г.** Красным – внутриклеточная концентрация натрия ($[Na]_i$), синим – внеклеточная концентрация калия ($[K]_o$). **Д.** Поток ионов через натрий-калиевую АТФазу I_{pump} . **Е.** Внеклеточная концентрация кислорода $[O_2]_o$.

На рисунке 14 приведены основные результаты расчета эпилептогенной клеточной подмодели. Развитие иктальных разрядов в эпилептогенных клетках происходит по следующему механизму. В начале симуляции система находится в состоянии покоя, характеризующегося стандартным значением концентрации калия во внешней ванне

$[K]_{bath} = 3$ мМ. В момент времени $time_{start} = 50$ секунд задается повышение $[K]_{bath}$ до 8.5 мМ. Внеклеточная концентрация калия $[K]_o$ увеличивается в сторону $[K]_{bath}$ путем диффузионного обмена (рис. 14,Г). Повышенный уровень $[K]_o$ и наличие шума приводят к деполяризации мембраны (рис. 14,А), и, как следствие, к генерации потенциалов действия (рис. 14,Б). На генерацию каждого потенциала действия расходуется синаптический ресурс, который частично восстанавливается в промежутки между спайками (рис. 14,В). Спайки формируют берсты. При этом во время каждого берста $[K]_o$ увеличивается еще сильнее, из-за чего они кластеризуются, характеризуя тем самым начало иктального разряда. Параллельно с $[K]_o$ растет и внутриклеточная концентрация натрия $[Na]_i$ (рис. 14,Г). Постепенно с ростом $[K]_o$ и $[Na]_i$ начинает работу натрий-калиевая помпа, активность которой сильно зависит от них (рис. 14,Д). АТФаза прокачивает ионы против градиента концентрации, затрачивая на это кислород $[O_2]_o$ (рис. 14,Е), который участвует в реакции окислительного фосфорилирования глюкозы – основной реакции по производству молекул АТФ. В определенный момент входной поток калия через натрий-калиевую помпу станет преобладать над выходным потоком и диффузионным обменом внеклеточного пространства с внешней ванной, поэтому $[K]_o$ будет снижаться. После значительного снижения $[K]_o$ генерация спайков прекратится, характеризуя тем самым окончание иктального разряда. Во время интериктального периода концентрации ионов и кислорода изменяются в сторону своих равновесных значений. Активность натрий-калиевого насоса затухает, система вновь стремится уравновесить концентрацию калия во внеклеточном пространстве и внешней ванне путем диффузии. Цикл повторяется до снижения $[K]_{bath}$ в момент времени $time_{end} = 700$ секунд (см. рис. 8,Г). Каждый иктальный разряд характеризуется высокочастотной активностью в течение 30 секунд. Интервалы между разрядами составляют около двух минут. За все время симуляции в 64 эпилептогенной клетке произошло пять иктальных разрядов.

Источником эпилептических припадков в здоровых клетках, в отличие от эпилептогенных, является не клеточный, а региональный уровень. Вначале в эпилептогенных регионах накапливается избыток калия, который затем транспортируется в связанные с ними здоровые регионы. Наиболее хорошо изученным механизмом распределения калия по областям головного мозга является механизм его пространственной буферизации [42], заключающийся в следующем. Из кровеносных сосудов и спинномозговой жидкости калий закачивается в глию с помощью белков-транспортеров и больших пор в мембранах астроцитов. Далее глиальный синцитий распределяет локальные избытки внеклеточного калия по участкам с более низкой концентрацией. Поэтому периоды припадков в здоровых регионах сопровождаются повышением концентрации калия во внешней ванне соответствующих клеток (см. рис. 8,Б).

Также здоровые клетки обладают повышенной по сравнению с эпилептогенными проводимостью ионов калия (в здоровых клетках $\tau_K = 2.5$ с, в эпилептогенных – $\tau_K = 100$ с), что соответствует случаю более эффективной внеклеточной диффузии этих ионов [12]. Однако повышение $[K]_{bath}$ ввиду развития регионального припадка приведет к увеличению концентрации K^+ во внеклеточном пространстве. При накоплении избытка калия процессы его регуляции замедлятся, а проводимость, соответственно, снизится (см. рис. 8,В), что даст начало иктальному разряду. Кроме того, здоровые клетки постепенно утрачивают свою способность к возбуждению в

результате последовательных периодов эпилептиформной активности. Поэтому SF в них начинается снижаться после развития первого иктального разряда.

Основные результаты расчета здоровой клеточной подмодели приведены на рисунке 15. Эпилептиформная активность в здоровых клетках возникает лишь в периоды региональных припадков, а концентрация внеклеточного калия обладает более резкой динамикой ввиду его повышенной проводимости. За все время симуляции в 61 здоровой клетке было вызвано три иктальных разряда.

Валидация клеточных подмоделей

Клеточные подмодели получены путем объединения модели "Эпилептор-2" [12] с моделью, описывающей динамику кислорода во время припадков [28]. Оригинальные модели основаны на следующих экспериментальных наблюдениях.

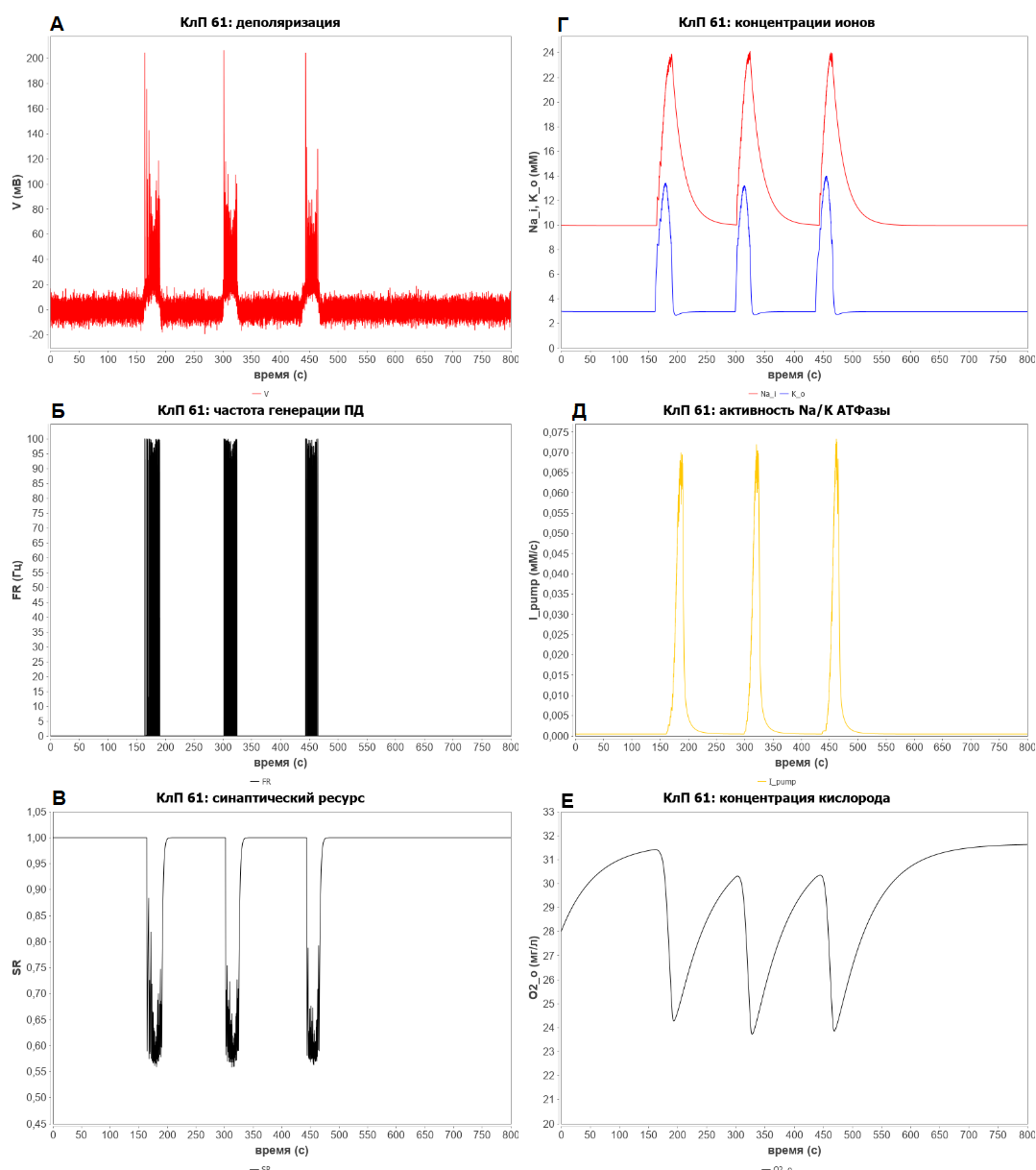


Рис. 15. Результаты численного расчета здоровой клеточной подмодели. Легенда аналогична рисунку 14.

Нейроны находятся в состоянии покоя в случае нахождения в растворе с нормальным уровнем калия ($[K]_{bath} \sim 4$ mM), тогда как при более высоких концентрациях

($[K]_{bath} \sim 8.5 \text{ mM}$) происходят иктальные разряды [43]. Изменения концентрации внеклеточного калия имеют скачкообразный характер, причем размер каждого скачка достигает значения 1–2 мМ по данным [44–46]. Типичное пиковое значение $[K]_o$ во время припадка составляет около 12 мМ [47]. При этом внеклеточная концентрация калия достигает своего пика в середине очередного иктального разряда, тогда как внутриклеточная концентрация натрия продолжает увеличиваться до конца иктального разряда [44–47]. Также во время иктальных разрядов наблюдается снижение концентрации доступного кислорода с нормального значения ($[O_2]_o \sim 28 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$) до дефицитного ($[O_2]_o \sim 22 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$) [28].

Представленные результаты (рисунки 14 и 15) позволяют заключить, что клеточные подмодели сохранили возможность оригиналов воспроизводить экспериментальные данные.

Результаты расчета рецепторных подмоделей

Известно, что гипервозбудимость нервных клеток играет ключевую роль в возникновении припадков. Повышенная возбудимость позволяет клеткам поддерживать синаптическую активность на высоком уровне достаточно продолжительное время. На развитие этой возбудимости оказывают влияние, в том числе, глутаматные рецепторы, а в особенности АМПА-рецепторы [48].

При возникновении иктальных разрядов в эпилептогенной клетке, соответствующая рецепторная подмодель переходит в режим долговременной потенциации, в ходе которого число рецепторов, находящихся в активной зоне синапса, увеличивается (рис. 16,А). Это происходит благодаря притоку дополнительных сайтов связывания, в результате которого повышается вероятность закрепления рецепторов в постсинаптическом уплотнении.

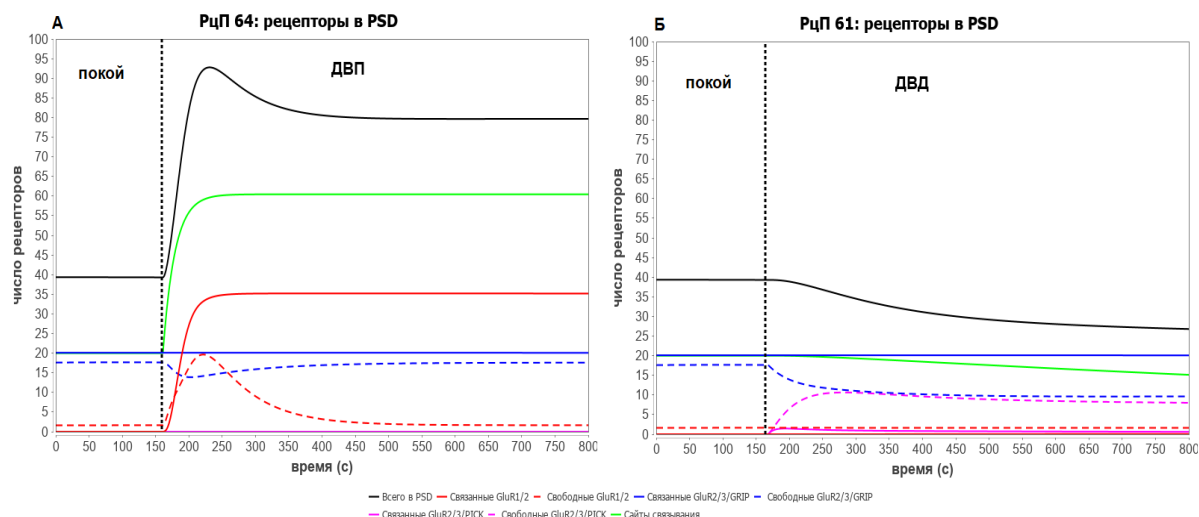


Рис. 16. Результаты численного расчета рецепторных подмоделей: динамика АМПА-рецепторов, находящихся в ПСУ. **А.** Эпилептогенная рецепторная подмодель. **Б.** Здоровая рецепторная подмодель. Черным сплошным цветом обозначено общее число рецепторов; красным сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов первого типа; синим сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов второго типа в состоянии *a*; пурпурным сплошным и пунктирным – количество связанных и свободных рецепторов второго типа в состоянии *b*; зеленым – количество скаффолд-белков.

Здоровые клетки, в отличие от эпилептогенных, наоборот, утрачивают свою способность к возбуждению в результате иктальных разрядов. При развитии

эпилептиформной активности в здоровой клетке, соответствующая рецепторная подмодель переходит в режим долговременной депрессии, в ходе которого число находящихся в ПСУ рецепторов опускается ниже начальных значений (рис. 16,Б). Это объясняется наличием в системе белка RICK1, связывание с которым препятствует ассоциации рецепторов со скаффолд-белками, а также уменьшением концентрации доступных для связывания скаффолдов. Данные факторы обуславливают уменьшение вероятности закрепления рецепторов в ПСУ.

Валидация рецепторных подмоделей

Динамика рецепторных подмоделей полностью соответствует динамике оригинальной модели [35] и, как следствие, согласовывается со следующими экспериментальными наблюдениями.

Оценки концентрации рецепторов в пределах ПСУ варьируются от 100 до 100 рецепторов мкм^{-2} . Общее количество рецепторов в ПСУ зависит от размера ПСУ и может варьироваться от 1 до 2000 [49–51]. Если предположить, что количество синаптических АМПА-рецепторов пропорционально силе возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП), то профиль, показанный на рисунке 16,А, согласуется с экспериментальными данными, поскольку типичные ВПСП, зарегистрированные во время ДВП, демонстрируют резкое первоначальное повышение, которое достигает максимума через 30–60 с при 200–300 % от исходного ответа, а затем стабилизируется с более медленной скоростью до 150–200 % от исходного ответа [52–55]. Динамика количества синаптических рецепторов с рисунка 16,Б согласуется с типичными записями ВПСП во время ДВД, показывающими снижение ответа до 70–80 % от исходного спустя 10 минут [56].

Обсуждение

Данная работа, по имеющимся у авторов сведениям, является первой попыткой создания многоуровневой модели эпилепсии, описывающей динамику эпилептических припадков сразу на нескольких уровнях организации мозга. Построенная модель настроена таким образом, чтобы все входящие в нее подмодели, реализованные на основе существующих моделей, сохранили возможность оригиналов воспроизводить ряд наблюдаемых во время припадков феноменов внутри соответствующего уровня системы. При этом структура модели позволяет четко обозначить причинно-следственные связи развития эпилептического припадков.

Стоит отметить, что все используемые подмодели оказывают существенное влияние на динамику системы. В случае отключения от системы подмоделей динамики рецепторов синаптическая сила эпилептогенных клеток не будет возрастать, а здоровых – не будет снижаться. Как следствие, частота возникновения припадков в эпилептогенном регионе снизится, а их распространению по мозговой сети ничего не будет препятствовать, поскольку глобальная сила связности будет оставаться на начальном значении ввиду исключения механизма долговременной депрессии здоровых клеток. При отключении клеточных подмоделей возбуждение не будет поступать на региональный уровень, поэтому система будет неограниченно долго находиться в состоянии покоя.

При этом остаются неуточненными механизмы повышения и снижения концентрации калия во внешней ванне $[K]_{bath}$ в эпилептогенных клетках в моменты начала и окончания эпилептиформной активности соответственно, а также механизм распределения избытков калия по зонам мозга. Прояснение данных механизмов является одной из возможных точек по улучшению модели. Дальнейшее развитие и более тонкая настройка параметров модели потенциально откроют возможности по моделированию действия различных противоэпилептических препаратов. Также в

будущем планируется связать фактор запуска припадков – повышение уровня $[K]_{bath}$ – с паталогической активностью зрительной коры в ответ на визуальный стимул, что позволит исследовать динамику фотосенситивной эпилепсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе представлена впервые разработанная многоуровневая математическая модель эпилептических припадков, описывающая взаимодействия между взаимосвязанными регионами мозга с учетом биофизических процессов, происходящих внутри отдельных нейронов.

Модель включает в себя одну подмодель регионального уровня, а также множество подмоделей клеточного уровня в количестве, равном числу рассматриваемых зон мозга. При этом каждая клеточная подмодель обменивается информацией с соответствующей подмоделью динамики клеточных рецепторов. Подмодель регионального уровня рассчитывает динамику взаимодействий взаимосвязанных регионов мозга и позволяет моделировать распространение эпилептического припадка по различным областям мозга. Ключевым фактором, определяющим возникновение эпилептиформной активности в системе, является возбуждающий сигнал, поступающий в каждый регион из соответствующей клеточной подмодели. Подмодели клеточного уровня описывают динамику изменений внутри- и внеклеточных концентраций ионов, кислорода и потенциала мембраны, наблюдаемую во время припадков в отдельных нервных клетках, объясняя тем самым природу возникновения возбуждающих сигналов, используемых в региональной подмодели. Параметры клеточных подмоделей, ассоциированные с вероятностью высвобождения глутамата, динамически варьируются в зависимости от находящихся в синапсе рецепторов, число которых определяется соответствующими подмоделями динамики клеточных рецепторов.

Анализ результатов численных расчетов модели показал качественное воспроизведение основных процессов, наблюдаемых во время припадков. Таким образом, построенная многоуровневая модель может обосновано использоваться при исследовании эпилепсии.

Финансирование проекта осуществлялось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-10-2021-093; Проект CMB-RND-2123).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица А1. Соответствие номеров регионов, используемых в региональной подмодели, физическим областям мозга

Номер региона	Область мозга	Номер региона	Область мозга
1	ctx-lh-bankssts	43	Right-Thalamus-Proper
2	ctx-lh-caudalanteriorcingulate	44	Right-Caudate
3	ctx-lh-caudalmiddlefrontal	45	Right-Putamen
4	ctx-lh-cuneus	46	Right-Pallidum
5	ctx-lh-entorhinal	47	Right-Hippocampus
6	ctx-lh-fusiform	48	Right-Amygdala
7	ctx-lh-inferiorparietal	49	Right-Accumbens-area
8	ctx-lh-inferiortemporal	50	ctx-rh-bankssts
9	ctx-lh-isthmuscingulate	51	ctx-rh-caudalanteriorcingulate
10	ctx-lh-lateraloccipital	52	ctx-rh-caudalmiddlefrontal
11	ctx-lh-lateralorbitofrontal	53	ctx-rh-cuneus
12	ctx-lh-lingual	54	ctx-rh-entorhinal
13	ctx-lh-medialorbitofrontal	55	ctx-rh-fusiform
14	ctx-lh-middletemporal	56	ctx-rh-inferiorparietal
15	ctx-lh-parahippocampal	57	ctx-rh-inferiortemporal
16	ctx-lh-paracentral	58	ctx-rh-isthmuscingulate
17	ctx-lh-parsopercularis	59	ctx-rh-lateraloccipital
18	ctx-lh-parsorbitalis	60	ctx-rh-lateralorbitofrontal
19	ctx-lh-parstriangularis	61	ctx-rh-lingual
20	ctx-lh-pericalcarine	62	ctx-rh-medialorbitofrontal
21	ctx-lh-postcentral	63	ctx-rh-middletemporal
22	ctx-lh-posteriorcingulate	64	ctx-rh-parahippocampal
23	ctx-lh-precentral	65	ctx-rh-paracentral
24	ctx-lh-precuneus	66	ctx-rh-parsopercularis
25	ctx-lh-rostralanteriorcingulate	67	ctx-rh-parsorbitalis
26	ctx-lh-rostralmiddlefrontal	68	ctx-rh-parstriangularis
27	ctx-lh-superiorfrontal	69	ctx-rh-pericalcarine
28	ctx-lh-superiorparietal	70	ctx-rh-postcentral
29	ctx-lh-superiortemporal	71	ctx-rh-posteriorcingulate
30	ctx-lh-supramarginal	72	ctx-rh-precentral
31	ctx-lh-frontalpole	73	ctx-rh-precuneus
32	ctx-lh-temporalpole	74	ctx-rh-rostralanteriorcingulate
33	ctx-lh-transversetemporal	75	ctx-rh-rostralmiddlefrontal
34	ctx-lh-insula	76	ctx-rh-superiorfrontal
35	Left-Cerebellum-Cortex	77	ctx-rh-superiorparietal
36	Left-Thalamus-Proper	78	ctx-rh-superiortemporal
37	Left-Caudate	79	ctx-rh-supramarginal
38	Left-Putamen	80	ctx-rh-frontalpole
39	Left-Pallidum	81	ctx-rh-temporalpole
40	Left-Hippocampus	82	ctx-rh-transversetemporal
41	Left-Amygdala	83	ctx-rh-insula
42	Left-Accumbens-area	84	Right-Cerebellum-Cortex

Примечания: 1. ctx – cortex (кора).
 2. lh – left-hemisphere (левое полушарие).
 3. rh – right-hemisphere (правое полушарие).

Таблица А2. Значения параметров клеточной подмодели

Параметр	Описание	Значение
τ_K	Постоянная времени калиевой проводимости	Эпилептогенная клетка: 100 с Здоровая клетка: 2.5 с
τ_{Na}	Постоянная времени натриевой проводимости	20 с
τ_M	Постоянная времени мембраны	0.01 с
τ_D	Постоянная времени синаптического ресурса	2 с
$[K]_o^0$	Внеклеточная концентрация калия в состоянии покоя	3 мМ
$[Na]_i^0$	Внутриклеточная концентрация натрия в состоянии покоя	10 мМ
$[Na]_{gi}$	Концентрация натрия внутри глиальных клеток	10 мМ
$[K]_{bath}^0$	Концентрация калия во внешней ванне	Покой: 3.0 мМ Возбуждение: 8.5 мМ
$[O_2]_{bath}$	Концентрация кислорода во внешней ванне	32 мг·л ⁻¹
V_K^0	Равновесный потенциал для калия в состоянии покоя	26.6 мВ $\ln([K]_o^0 / 130 \text{ мМ})$
$\delta[K]_o$	Приращение концентрации калия при спайке	0.02 мМ
$\delta[Na]_i$	Приращение концентрации натрия при спайке	0.03 мМ
δSR	Приращение синаптического ресурса при спайке	0.01
γ	Отношение внутриклеточного объема к внеклеточному	10
ρ_{max}	Максимальная производительность натрий-калиевого насоса	0.2 мМ·с ⁻¹
$g_{K,leak}$	Проводимость калиевой утечки	2 нСм
G_{syn}	Максимальный постсинаптический заряд в ответ на одиночный спайк	5 мВ·с
σ	Амплитуда шума	25 мВ
FR_{max}	Максимальная частота генерации спайков	100 Гц
V_{th}	Пороговое значение потенциала	25 мВ
k_{FR}	Коэффициент усиления	20 мВ
α	Коэффициент пересчета потока натрий-калиевого насоса (мМ·с ⁻¹) в изменение концентрации кислорода (мг·л ⁻¹ ·с ⁻¹)	5.3 г·моль ⁻¹
λ	Относительная плотность клеток	1.7
ε_o	Коэффициент диффузии кислорода	0.017 с ⁻¹
C_U	Емкость мембраны	0.2 нФ
g_U	Проводимость мембраны	0.4 нСм·мВ ⁻¹
g_L	Проводимость мембраны с учетом тока утечки	1 нСм
U_{rest}	Потенциал покоя мембраны	-60 мВ
U_{th}	Критическое значение потенциала мембраны для возникновения спайка	-40 мВ
U_{peak}	Максимальное значение потенциала мембраны	25 мВ
U_{reset}	Потенциал мембраны после спайка	-50 мВ
A_{exc}	Амплитуда возбуждающего сигнала, передаваемого из клетки в соответствующий регион региональной подмодели	8

Таблица А3. Значения параметров рецепторной подмодели

Параметр	Описание	Величина			Единицы измерения
		покой	ДВП	ДВД	
A_{PSD}	Площадь поверхности ПСУ	0.1257			мкм ²
A_{ESM}	Площадь поверхности ЭСМ	1.257			мкм ²
α_1	Константа скорости связывания рецепторов первого типа со скаффолд-белками	1.0×10^{-6}	0.001	1.0×10^{-6}	мкм ² ·с ⁻¹
α_{2a}	Константа скорости связывания рецепторов второго типа, находящихся в состоянии <i>a</i> , со скаффолд-белками	1.0×10^{-44}			мкм ² ·с ⁻¹
α_{2b}	Константа скорости связывания рецепторов второго типа, находящихся в состоянии <i>b</i> , со скаффолд-белками	0			мкм ² ·с ⁻¹
β_1	Константа скорости отсоединения рецепторов первого типа от скаффолд-белков	1.0×10^{-5}			с ⁻¹
β_{2a}	Константа скорости отсоединения рецепторов второго типа, находящихся в состоянии <i>a</i> , от скаффолд-белков	1.0×10^{-5}			с ⁻¹
β_{2b}	Константа скорости отсоединения рецепторов второго типа, находящихся в состоянии <i>b</i> , от скаффолд-белков	0.1			с ⁻¹
c	Коэффициент пропорциональности	0	0.65	0	1
δ_1	Скорость синтеза рецепторов первого типа	0.2778			с ⁻¹
γ	Константа скорости выведения скаффолд-белков	0	0	1.0×10^{-3}	с ⁻¹
h_1	Константа скорости перехода рецепторов первого типа между ПСУ и ЭСМ	1.257×10^{-3}	0.01	1.257×10^{-3}	мкм ² ·с ⁻¹
h_{2a}	Константа скорости перехода рецепторов второго типа, находящихся в состоянии <i>a</i> , между ПСУ и ЭСМ	1.257×10^{-3}			мкм ² ·с ⁻¹
h_{2b}	Константа скорости перехода рецепторов второго типа, находящихся в состоянии <i>b</i> , между ПСУ и ЭСМ	1.257×10^{-3}			мкм ² ·с ⁻¹
k_1	Константа скорости эндоцитоза рецепторов первого типа	1.667×10^{-2}			с ⁻¹
k_2	Константа скорости эндоцитоза рецепторов второго типа	1.667×10^{-2}			с ⁻¹
κ_1	Константа скорости встраивания рецепторов первого типа в поверхность мембраны	5.556×10^{-4}	0.0556	5.556×10^{-4}	с ⁻¹
κ_2	Константа скорости встраивания рецепторов второго типа в поверхность мембраны	1.667×10^{-3}			с ⁻¹
μ	Константа скорости перехода рецепторов второго типа из состояния <i>a</i> в состояние <i>b</i>	0	0	0.01	с ⁻¹
ν	Константа скорости перехода рецепторов второго типа из состояния <i>b</i> в состояние <i>a</i>	0.01			с ⁻¹
Ω_1	Константа скорости перехода рецепторов первого типа между ЭСМ и поверхностью дендрита	1.257×10^{-3}			мкм ² ·с ⁻¹
Ω_2	Константа скорости перехода рецепторов второго типа между ЭСМ и поверхностью дендрита	1.257×10^{-3}			мкм ² ·с ⁻¹

Таблица А4. Начальные значения переменных рецепторной подмодели

Переменная	Описание	Начальное значение
P_1	Концентрация свободных рецепторов первого типа в ПСУ	13 мкм ⁻²
P_{2a}	Концентрация свободных рецепторов второго типа, находящихся в состоянии a , в ПСУ	140 мкм ⁻²
P_{2b}	Концентрация свободных рецепторов второго типа, находящихся в состоянии a , в ПСУ	0 мкм ⁻²
Q_1	Концентрация связанных со скаффолдами рецепторов первого типа в ПСУ	0 мкм ⁻²
Q_{2a}	Концентрация связанных со скаффолдами рецепторов второго типа, находящихся в состоянии a , в ПСУ	160 мкм ⁻²
Q_{2b}	Концентрация связанных со скаффолдами рецепторов второго типа, находящихся в состоянии b , в ПСУ	0 мкм ⁻²
L_{total}	Общая концентрация скаффолд-белков	159.15 мкм ⁻²
L	Концентрация свободных скаффолд-белков	159.15 мкм ⁻²
R_1	Концентрация рецепторов первого типа в ЭСМ	13 мкм ⁻²
R_{2a}	Концентрация рецепторов второго типа, находящихся в состоянии a , в ЭСМ	7.5 мкм ⁻²
R_{2b}	Концентрация рецепторов второго типа, находящихся в состоянии b , в ЭСМ	0 мкм ⁻²
D_1	Концентрация рецепторов первого типа на поверхности дендрита	10 мкм ⁻²
D_2	Концентрация рецепторов второго типа на поверхности дендрита	0 мкм ⁻²
S_1	Количество внутриклеточных рецепторов первого типа	500
S_2	Количество внутриклеточных рецепторов второго типа	100

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Devinsky O., Vezzani A., O'Brien T.J., Jette N., Scheffer I.E., de Curtis M., Perucca P. Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018. V. 4. № 1. doi: [10.1038/nrdp.2018.24](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24)
2. Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. *JAMA Neurology*. V. 2018. V. 75. № 3. P. 279. doi: [10.1001/jamaneurol.2017.3949](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949)
3. Golomb D., Amitai Y. Propagating Neuronal Discharges in Neocortical Slices: Computational and Experimental Study. *Journal of Neurophysiology*. 1997. V. 78. № 3. P. 1199–1211. doi: [10.1152/jn.1997.78.3.1199](https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.3.1199)
4. Compte A., Sanchez-Vives M.V., McCormick D.A., Wang X.-J. Cellular and Network Mechanisms of Slow Oscillatory Activity (<1 Hz) and Wave Propagations in a Cortical Network Model. *Journal of Neurophysiology*. 2003. V. 89. № 5. P. 2707–2725. doi: [10.1152/jn.00845.2002](https://doi.org/10.1152/jn.00845.2002)
5. Bazhenov M., Timofeev I., Fröhlich F., Sejnowski T.J. Cellular and network mechanisms of electrographic seizures. *Drug Discovery Today: Disease Models*. V. 5. № 1. P. 45–57. doi: [10.1016/j.ddmod.2008.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2008.07.005)
6. Zhang H., Su J., Wang Q., Liu Y., Good L., Pascual J.M. Predicting seizure by modeling synaptic plasticity based on EEG signals - a case study of inherited epilepsy. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*. 2018. V. 56. P. 330–343. doi: [10.1016/j.cnsns.2017.08.020](https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2017.08.020)
7. Proix T., Bartolomei F., Guye M., Jirsa V.K. Individual brain structure and modelling predict seizure propagation. *Brain*. 2017. V. 140. № 3. P. 641–654. doi: [10.1093/brain/awx004](https://doi.org/10.1093/brain/awx004)

8. Sanz L.P., Knock S.A., Woodman M.M., Domide L., Mersmann J., McIntosh A.R., Jirsa V.K. The Virtual Brain: a simulator of primate brain network dynamics. *Frontiers in Neuroinformatics*. 2013. V. 7. № 10. doi: [10.3389/fninf.2013.00010](https://doi.org/10.3389/fninf.2013.00010)
9. Makhalova J., Medina Villalon S., Wang H., Giusiano B., Woodman M., Bénar C., Guye M., Jirsa V., Bartolomei F. Virtual epileptic patient brain modeling: Relationships with seizure onset and surgical outcome. 2022. *Epilepsia*. V. 63. № 8. P. 1942–1955. doi: [10.1111/epi.17310](https://doi.org/10.1111/epi.17310)
10. Löscher W., Potschka H., Sisodiya S.M., Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological Reviews*. 2020. V. 72. № 3. P. 606–638. doi: [10.1124/pr.120.019539](https://doi.org/10.1124/pr.120.019539)
11. Depannemaecker D., Ivanov A., Lillo D., Spek L., Bernard C., Jirsa V.K. A unified physiological framework of transitions between seizures, sustained ictal activity and depolarization block at the single neuron level. *Journal of Computational Neuroscience*. 2022. V. 50. № 1. P. 33–49. doi: [10.1007/s10827-022-00811-1](https://doi.org/10.1007/s10827-022-00811-1)
12. Chizhov A.V., Zefirov A.V., Amakhin D.V., Smirnova E.Yu., Zaitsev A.V. Minimal model of interictal and ictal discharges "Epileptor-2". *Computational Biology*. 2018. V. 14. № 5. doi: [10.1371/journal.pcbi.1006186](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006186)
13. Kutumova E., Kiselev I., Sharipov R., Lifshits G., Kolpakov F. Thoroughly Calibrated Modular Agent-Based Model of the Human Cardiovascular and Renal Systems for Blood Pressure Regulation in Health and Disease. *Frontiers in Physiology*. 2021. V. 12. doi: [10.3389/fphys.2021.746300](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.746300)
14. Akberdin I.R., Kiselev I.N., Pintus S.S., Sharipov R.N., Vertyshev A.Y., Vinogradova O.L., Popov D.V., Kolpakov F.A. A Modular Mathematical Model of Exercise-Induced Changes in Metabolism, Signaling, and Gene Expression in Human Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. № 19. P. 10353. doi: [10.3390/ijms221910353](https://doi.org/10.3390/ijms221910353)
15. Afonyushkin V.N., Akberdin I.R., Kozlova Y.N., Schukin I.A., Mironova T.E., Bobikova A.S., Cherepushkina V.S., Donchenko N.A., Poletaeva Y.E., Kolpakov F.A. Multicompartmental Mathematical Model of SARS-CoV-2 Distribution in Human Organs and Their Treatment. *Mathematics*. 2022. V. 10. № 11. P. 1925. doi: [10.3390/math10111925](https://doi.org/10.3390/math10111925)
16. Kutumova E.O., Kiselev I.N., Sharipov R.N., Lavrik I.N., Kolpakov F.A. A modular model of the apoptosis machinery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012. V. 736. P. 235–245. doi: [10.1007/978-1-4419-7210-1_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7210-1_13)
17. Kolpakov F., Akberdin I., Kashapov T., Kiselev I., Kolmykov S., Kondrakhin Y., Kutumova E., Mandrik N., Pintus S., Ryabova A., Sharipov R., Yevshin I., Kel A. BioUML: an integrated environment for systems biology and collaborative analysis of biomedical data. *Nucleic Acids Research*. 2019. V. 47. № W1. P. W225–W233. doi: [10.1093/nar/gkz440](https://doi.org/10.1093/nar/gkz440)
18. Kolpakov F., Akberdin I., Kiselev I., Kolmykov S., Kondrakhin Y., Kulyashov M., Kutumova E., Pintus S., Ryabova A., Sharipov R., Yevshin I., Zhatchenko S., Kel A. BioUML—towards a universal research platform. *Nucleic Acids Research*. 2022. V. 50. № W1. P. W124–W131. doi: [10.1093/nar/gkac286](https://doi.org/10.1093/nar/gkac286)
19. Hindmarsh A.C., Brown P.N., Grant K.E., Lee S.L., Serban R., Shumaker D.E., Woodward C.S. SUNDIALS: Suite of nonlinear and differential/algebraic equation solvers. *ACM Transactions on Mathematical Software*. 2005. V. 31. № 3. P. 363–396. doi: [10.1145/1089014.1089020](https://doi.org/10.1145/1089014.1089020)
20. Hairer E., Wanner G. *Solving Ordinary Differential Equations II: Stiff and Differential-Algebraic Problems*. Berlin: Springer-Verlag, 1996. 614 p.
21. Dormand J.R., Prince P.J. A family of embedded Runge-Kutta formulae. *Journal of Computational and Applied Mathematics*. 1980. V. 6. № 1. P. 19–26. doi: [10.1016/0771-050x\(80\)90013-3](https://doi.org/10.1016/0771-050x(80)90013-3)

22. Novère N., Hucka M., Mi H., Moodie S., Schreiber F., Sorokin A., Demir E., Wegner K., Aladjem M.I., Wimalaratne S.M., Bergman F.T., Gauges R., Ghazal P., Kawaji H., Li L., Matsuoka Y., Villéger A., Boyd S.E., Calzone L., Courtot M., Dogrusoz U., Freeman T.C., Funahashi A., Ghosh S., Jouraku A., Kim S., Kolpakov F., Luna A., Sahle S., Schmidt E., Watterson S., Wu G., Goryanin I., Kell D.B., Sander C., Sauro H., Snoep J.L., Kohn K., Kitano H. The Systems Biology Graphical Notation. *Nature Biotechnology*. 2009. V. 27. № 8. P. 735–741. doi: [10.1038/nbt.1558](https://doi.org/10.1038/nbt.1558)
23. Hernández A.I., Le Rolle V., Defontaine A., Carrault G. A multiformalism and multiresolution modelling environment: application to the cardiovascular system and its regulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 2009. V. 367. № 1908. P. 4923–4940. doi: [10.1098/rsta.2009.0163](https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0163)
24. Moosavi S.A., Jirsa V.K., Trucolo W., Critical dynamics in the spread of focal epileptic seizures: Network connectivity, neural excitability and phase transitions. *PLOS ONE*. 2022. V. 17. № 8. doi: [10.1371/journal.pone.0272902](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272902)
25. Desikan R.S., Ségonne F., Fischl B., Quinn B.T., Dickerson B.C., Blacker D., Buckner R.L., Dale A.M., Maguire R.P., Hyman B.T., Albert M.S., Killiany R.J. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*. 2006. V. 31. № 3. P. 968–980. doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021)
26. Jirsa V.K., Stacey W.C., Quilichini P.P., Ivanov A.I., Bernard C. On the nature of seizure dynamics. *Brain*. 2014. V. 137. № 8. P. 2210–2230. doi: [10.1093/brain/awu133](https://doi.org/10.1093/brain/awu133)
27. Jirsa V.K., Proix T., Perdikis D., Woodman M.M., Wang H., Gonzalez-Martinez J., Bernard C., Bénar C., Guye M., Chauvel P., Bartolomei F. The Virtual Epileptic Patient: Individualized whole-brain models of epilepsy spread. *NeuroImage*. 2017. V. 145. P. 377–388. doi: [10.1016/j.neuroimage.2016.04.049](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.049)
28. Wei Y., Ullah G., Ingram J., Schiff S.J. Oxygen and seizure dynamics: II. Computational modeling. *Journal of Neurophysiology*. 2014. V. 112. № 2. P. 213–223. doi: [10.1152/jn.00541.2013](https://doi.org/10.1152/jn.00541.2013)
29. Izhikevich E.M. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Transactions on Neural Networks*. 2004. V. 15. № 5. P. 1063–1070. doi: [10.1109/tnn.2004.832719](https://doi.org/10.1109/tnn.2004.832719)
30. Smirnova E.Y., Chizhov A.V., Zaitsev A.V. Presynaptic GABA_B receptors underlie the antiepileptic effect of low-frequency electrical stimulation in the 4-aminopyridine model of epilepsy in brain slices of young rats. *Brain Stimulation*. 2020. V. 13. № 5. P. 1387–1395. doi: [10.1016/j.brs.2020.07.013](https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.07.013)
31. Kapus G., Székely J.I., Durand J., Ruiz A., Tarnawa I. AMPA receptor antagonists, GYKI 52466 and NBQX, do not block the induction of long-term potentiation at therapeutically relevant concentrations. *Brain Research Bulletin*. 2000. V. 52. № 6. P. 511–517. doi: [10.1016/s0361-9230\(00\)00288-4](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(00)00288-4)
32. Parada J., Czuczwar S.J., Turski W.A. NBQX does not affect learning and memory tasks in mice: a comparison with D-CPPene and ifenprodil. *Cognitive Brain Research*. 1992. V. 1. № 1. P. 67–71. doi: [10.1016/0926-6410\(92\)90006-d](https://doi.org/10.1016/0926-6410(92)90006-d)
33. Pitsikas N., Rigamonti A.E., Cella S.G., Muller E.E. The non-NMDA receptor antagonist NBQX does not affect rats performance in the object recognition task. *Pharmacological Research*. 2002. V. 45. № 1. P. 43–46. doi: [10.1006/phrs.2001.0898](https://doi.org/10.1006/phrs.2001.0898)
34. Rogawski M.A. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013. V. 127. P. 9–18. doi: [10.1111/ane.12099](https://doi.org/10.1111/ane.12099)
35. Earnshaw B.A., Bressloff P.C. Biophysical model of AMPA receptor trafficking and its regulation during long-term potentiation/long-term depression. *Journal of Neuroscience*. 2006. V. 26. № 47. P. 12362–12373. doi: [10.1523/jneurosci.3601-06.2006](https://doi.org/10.1523/jneurosci.3601-06.2006)
36. Proix T., Bartolomei F., Chauvel P., Bernard C., Jirsa V.K. Permittivity Coupling across Brain Regions Determines Seizure Recruitment in Partial Epilepsy. *Journal of*

- Neuroscience*. 2014. V. 34. № 45. P. 15009–15021. doi: [10.1523/jneurosci.1570-14.2014](https://doi.org/10.1523/jneurosci.1570-14.2014)
37. Izhikevich E.M. Neural excitability, spiking and bursting. *International Journal of Bifurcation and Chaos in Applied Sciences and Engineering*. 2000. V. 10. № 6. P. 1171–1266. doi: [10.1142/s0218127400000840](https://doi.org/10.1142/s0218127400000840)
 38. Jirsa V.K., Stacey W.C., Quilichini P.P., Ivanov A.I., Bernard C. On the nature of seizure dynamics. *Brain*. 2014. V. 137. № 8. P. 2210–2230. doi: [10.1093/brain/awu133](https://doi.org/10.1093/brain/awu133)
 39. Saggio M.L., Spiegler A., Bernard C., Jirsa V.K. Fast–Slow Bursters in the Unfolding of a High Codimension Singularity and the Ultra-slow Transitions of Classes. *Journal of Mathematical Neuroscience*. 2017. V. 7. № 1. doi: [10.1186/s13408-017-0050-8](https://doi.org/10.1186/s13408-017-0050-8)
 40. Blenkinsop A., Valentin A., Richardson M.P., Terry J.R. The dynamic evolution of focal-onset epilepsies--combining theoretical and clinical observations. *European Journal of Neuroscience*. 2012. V. 36. № 2. P. 2188–2200. doi: [10.1111/j.1460-9568.2012.08082.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08082.x)
 41. de Curtis M., Uva L., Gnatkovsky V., Librizzi L. Potassium dynamics and seizures: Why is potassium ictogenic? *Epilepsy Research*. 2018. V. 143. P. 50–59. doi: [10.1016/j.eplepsyres.2018.04.005](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.04.005)
 42. Kofuji P., Newman E.A. Potassium buffering in the central nervous system. *Neuroscience*. 2004. V. 129. № 4. P. 1043–1054. doi: [10.1016/j.neuroscience.2004.06.008](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.06.008)
 43. Traynelis S.F., Dingledine R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *Journal of Neurophysiology*. 1988. V. 59. № 1. P. 259–276. doi: [10.1152/jn.1988.59.1.259](https://doi.org/10.1152/jn.1988.59.1.259)
 44. Avoli M., D’Antuono M., Louvel J., Köhling R., Biagini G., Pumain R., D’Arcangelo G., Tancredi V. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Progress in Neurobiology*. 2002. V. 68. № 3. P. 167–207. doi: [10.1016/s0301-0082\(02\)00077-1](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00077-1)
 45. Librizzi L., Losi G., Marcon, I., Sessolo M., Scalmani P., Carmignoto G., de Curtis M. Interneuronal Network Activity at the Onset of Seizure-Like Events in Entorhinal Cortex Slices. *Journal of Neuroscience*. 2017. V. 37. № 43. P. 10398–10407. doi: [10.1523/jneurosci.3906-16.2017](https://doi.org/10.1523/jneurosci.3906-16.2017)
 46. Antonio L.L., Anderson M.L., Angamo E.A., Gabriel S., Kluft Z.-J., Liotta A., Salar S., Sandow N., Heinemann U. In vitro seizure like events and changes in ionic concentration. *Journal of Neuroscience Methods*. 2016. V. 260. P. 33–44. doi: [10.1016/j.jneumeth.2015.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.08.014)
 47. Raimondo J.V., Burman R.J., Katz A.A., Akerman C.J. Ion dynamics during seizures. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015. V. 9. doi: [10.3389/fncel.2015.00419](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00419)
 48. Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules*. 2020. V. 10. № 3. P. 464–485. doi: [10.3390/biom10030464](https://doi.org/10.3390/biom10030464)
 49. Nusser Z., Lujan R., Laube G., Roberts J., Molnar D.B., Somogyi P. Cell Type and Pathway Dependence of Synaptic AMPA Receptor Number and Variability in the Hippocampus. *Neuron*. 1998. V. 21. № 3. P. 545–559. doi: [10.1016/s0896-6273\(00\)80565-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80565-6)
 50. Cottrell J.R., Dubé G.R., Egles C., Liu G. Distribution, Density, and Clustering of Functional Glutamate Receptors Before and After Synaptogenesis in Hippocampal Neurons. *Journal of Neurophysiology*. 2000. V. 84. № 3. P. 1573–1587. doi: [10.1152/jn.2000.84.3.1573](https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.3.1573)
 51. Tanaka J., Matsuzaki M., Tarusawa E., Momiyama A., Molnar E., Kasai H., Shigemoto R. Number and Density of AMPA Receptors in Single Synapses in Immature Cerebellum. *Journal of Neurosci*. 2005. V. 25. № 4. P. 799–807. doi: [10.1523/jneurosci.4256-04.2005](https://doi.org/10.1523/jneurosci.4256-04.2005)

52. Petersen C.C., Malenka R.C., Nicoll R.A., Hopfield J.J. All-or-none potentiation at CA3-CA1 synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998. V. 95. № 8. P. 4732–4737. doi: [10.1073/pnas.95.8.4732](https://doi.org/10.1073/pnas.95.8.4732)
53. O'Connor D.H., Wittenberg G.M., Wang S.S.-H. Graded bidirectional synaptic plasticity is composed of switch-like unitary events. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005. V. 102. № 27. P. 9679–9687. doi: [10.1073/pnas.0502332102](https://doi.org/10.1073/pnas.0502332102)
54. Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*. 1973. V. 232. № 2. P. 331–356. doi: [10.1113/jphysiol.1973.sp010273](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273)
55. Hanse E., Gustafsson B. Postsynaptic, but not presynaptic, activity controls the early time course of long-term potentiation in the dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*. 1992. V. 12. № 8. P. 3226–3240. doi: [10.1523/jneurosci.12-08-03226.1992](https://doi.org/10.1523/jneurosci.12-08-03226.1992)
56. Dudek S.M., Bear M.F. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992. V. 89. № 10. P. 4363–4367. doi: [10.1073/pnas.89.10.4363](https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4363)

Рукопись поступила в редакцию 26.07.2023, переработанный вариант поступил 27.11.2023.
Дата опубликования 08.12.2023.

===== MATHEMATICAL MODELING =====

Multilevel Mathematical Model of Epileptic Seizures

Kondrakhin P.Y.¹, Kolpakov F.A.^{1,2,3}

¹*Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia*

²*BIOSOFT.RU Ltd., Novosibirsk, Russia*

³*Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk, Russia*

Abstract. The paper presents novel developed modular mathematical model of epileptic seizures, obtained by combining and modifying existing models of epilepsy, which for the first time makes it possible to simulate the dynamics of seizure onset, propagation and termination simultaneously at the cellular and regional levels of brain organization. At the level of individual cells, the dynamics of AMPA receptor trafficking, changes in the concentrations of intra- and extracellular ions, membrane depolarization, and other biophysical processes responsible for the development of ictal activity were calculated. Local field potentials of brain regions were modeled at the regional level taking into account cellular processes and the large-scale structure of the brain network. It is shown that the dynamics of submodels used in the structure of the multilevel model corresponds to the dynamics of the original models, the authors of which validated them with experimental data. The theoretical justification of the connections between submodels was given.

Key words: *mathematical model, epilepsy, seizures, EEG, LFP, synaptic plasticity, brain network model, biophysical neuron model, BioUML.*