

УДК: 51-76

Роль гетерогенности в синхронизации импульсных нейронных сетей

Мысин И.Е.^{*1}, Чижов А.В.^{2,3}**

¹*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пушкино,
Московская область, Россия*

²*Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия*

³*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

Аннотация. Разнообразие и разнородность нейронов и синапсов является важным фактором функционирования мозга. В нашей работе мы исследовали роль гетерогенности нейронных популяций в возникновении синхронных режимов в связанной возбуждающими связями сети при наличии внешнего возбуждающего входа. С помощью моделирования методом Монте–Карло и методом моделирования распределения рефрактерной плотности нейрон-интеграторов и нейронов Ходжкина–Хаксли мы показали, что существует диапазон параметров стимулирующего тока и силы связей в популяции, при котором эффекты гетерогенности нейронов по порогу или по стимулирующему току противоположны. При больших значениях синаптических весов и подпороговых значениях возбуждающего тока гетерогенность способствует возникновению синхронного режима в нейронной сети, в то же время, при уменьшении силы связей и увеличении возбуждающего тока гетерогенность уменьшает склонность нейронной сети к синхронизации. Полученные результаты позволяют согласовать известные данные об эффектах гетерогенности в регуляции синхронных режимов возникающих в нейронных ансамблях мозга.

Ключевые слова: синхронизация, гетерогенность импульсных нейронных сетей, эпилепсия, гиппокамп.

1. ВВЕДЕНИЕ

Синхронизация нейронных ансамблей имеет чрезвычайно важное значение для работы мозга. Многочисленные исследования показывают, что осцилляции в разных диапазонах частот необходимы для выполнения самых разных функций по обработке информации мозгом [1–5]. Поэтому в литературе большое количество исследований посвящено моделям синхронизации нейронных сетей [6]. Хорошо показано, что при наличии сильных возбуждающих связей между нейронами в моделях возникает очень устойчивый синхронный режим [7, 8]. При этом разряды нейронов очень сильно коррелированы даже при условии, что каждый нейрон в модели получает индивидуальный шум большой амплитуды. Однако этот факт принципиально противоречит экспериментальным данным. При регистрации нейронов в коре и гиппокампе у бодрствующих животных наблюдается низкая коррелированность между моментами генерации импульсов разными нейронами даже при наличии выраженной ритмической активности в полевом потенциале [9, 10]. Высокую степень

*. imysin@mail.ru

**anton.chizhov@mail.ioffe.ru

коррелированности работы отдельных нейронов обнаруживают при выполнении многих когнитивных задач, например, в зрительной коре при анализе визуальных стимулов [11], или между клетками решетки в энторинальной коре при навигации животного в пространстве [12]. Однако синхронизация разрядов нейронов в физиологическом состоянии остается локальным явлением, вовлечение подавляющей части нейронной популяции в синхронное состояние показана только в состоянии эпилептических судорог [13–15] и на препаратах *in vitro*, например, в культуре нейронов [16, 17]. В литературе часто встречается мнение, что судороги – это гиперсинхронизация нейронной активности, которая возникает спонтанно и не контролируется мозгом в отличие от физиологических ритмов [13]. В контексте этих проблем исследование синхронизации, в том числе в теоретических работах, очень важно с точки зрения отыскания параметров, управляющих процессом перехода из асинхронного состояния в синхронное и обратно.

В нашей работе мы исследовали роль гетерогенности нейронной популяции в возникновении синхронных режимов. В теоретических работах нейронные популяции обычно описываются с помощью одинаковых нейронов, получающих индивидуальный шум. Однако в реальном мозге нейроны отличаются по количеству рецепторов в мембране, емкости мембраны и другим параметрам. В теоретической литературе представлено несколько статей посвященных роли гетерогенности в функционировании нейронных популяций, и в частности, в синхронизации, однако в разных работах авторы показали противоположные результаты. Так в работах [18, 19] исследовалась связанная сеть пороговых интеграторов с нормально распределенными порогами. В этой работе было показано, что при увеличении гетерогенности увеличивается склонность сети к возникновению синхронного режима. В другой работе [20] исследовалась несвязанная сеть нейронов Ходжкина–Хаксли с логнормально распределенными возбуждающими токами. При этом было показано, что в гетерогенной популяции рассинхронизация наступает гораздо быстрее, чем в гомогенной популяции.

Из анализа данных работ становится очевидно, что поведение гетерогенной популяции существенно отличается от поведения гомогенной. Однако имеющиеся противоречия в процитированных статьях указывают на необходимость более детального исследования влияния гетерогенности параметров нейронов на склонность к их синхронизации.

В нашей работе мы постарались выявить причину противоречий результатов данных работ. Для этого мы исследовали связанные и несвязанные нейронные сети, состоящие из пороговых интеграторов и нейронов типа Ходжкина–Хаксли, гетерогенные по порогу генерации потенциала действия или по внешнему возбуждающему току. В данной работе мы применяли метод моделирования распределения рефрактерной плотности (РРП), данный метод позволяет моделировать популяционную частоту разрядов сети, состоящей из бесконечного числа нейронов, в том числе нейронов типа Ходжкина–Хаксли [21, 22].

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Модели нейронов

В нашем исследовании для описания нейронов мы использовали модель интегратора с утечкой и модель Ходжкина–Хаксли. Модель порогового интегратора имеет вид:

$$C \frac{dV}{dt} = g_l (E_l - V) + I_{\text{ext}} + \sigma_l \xi(t) + \sum_{i=1}^N g_{i,\text{syn}} (E_{\text{syn}} - V).$$

$$\text{Если } V > V^T, \text{ то } V := V_{\text{reset}}. \quad (1)$$

Здесь V – потенциал на мембране нейрона, $C = 0.2$ мкФ – емкость мембраны, $g = 0.01$ мСм – проводимость утечки, $E_l = -70$ мВ – потенциал реверсии тока утечки, $V_{\text{reset}} = -80$ мВ – значение потенциала, в которое сбрасывается потенциал при генерации потенциала действия, после генерации потенциала действия нейрон находится в состоянии абсолютной рефрактерности 3 мс, при этом потенциал сохранялся на значении равном V_{reset} . I_{ext} – ток, имитирующий внешний вход, V^T – порог генерации потенциала действия, стандартное значение -50 мВ, в случае моделирования гетерогенной популяции по порогу среднее значение составляло также -50 мВ, стандартное отклонение дано в описании эксперимента. Нейроны в модели соединены синапсами с задержками по принципу "все на всех". Модель синаптической проводимости (g_{syn}) и реверсный потенциал синапсов (E_{syn}) описаны ниже в разделе 2.4. $\xi(t)$ – случайная нормально распределенная величина ($N(0, 1)$), индивидуальная для каждого нейрона, $\sigma_l = 0.3$ нА – амплитуда шума. В нашей работе для имитации шума мы использовали два подхода. В случае прямого моделирования нейронов методом Монте-Карло на каждом шаге интегрирования генерировались псевдослучайные числа с указанными параметрами. Во втором случае шум учитывался с помощью популяционной модели, описанной ниже.

Модель Ходжкина–Хаксли. Мы использовали модель для пирамидного нейрона поля СА1 гиппокампа из работы [23] с модификациями [22], связанными с адаптациями к подходу моделирования рефрактерной плотности. Из модели были исключены натриевые каналы, генерация потенциала действия моделировалась с помощью порогового условия.

Нейрон описывался следующими уравнениями:

$$C \frac{dV}{dt} = g_l E_l - V + g_{Kd} E_{Kd} - V + g_{KA} E_{KA} - V + g_M E_M - V + g_{AHP} E_{AHP} - V + g_{HCN} E_{HCN} - V + I_{\text{ext}} + \sigma_l \xi t + \sum_{i=1}^N g_{i,\text{syn}} E_{\text{syn}} - V. \quad (2)$$

Данная модель кроме тока утечки имеет еще несколько каналов, участвующих в адаптации нейрона после потенциала действия. Шум учитывался аналогичным образом, как для пороговых интеграторов. Нейроны соединены аналогичным образом, как и пороговые интеграторы, синаптическая проводимость (g_{syn}) и реверсный потенциал синапсов (E_{syn}) описаны ниже в разделе 2.4. Параметры для модели $C = 0.7$ мкФ, $g_l = 0.025$ мСм, $E_l = -61.22$ мВ, $E_{Kd} = -70$ мВ, $E_{KA} = -70$ мВ, $E_M = -80$ мВ, $E_{AHP} = -70$ мВ.

Проводимости описывались с помощью уравнения:

$$g_k = g_{\text{max},k} x_k^n y_k^m,$$

где индекс k указывает на отношение к каналу $k \in (Kd, KA, M, AHP)$, $g_{\text{max},Kd} = 0.76$ мСм ($n = 1, m = 1$), $g_{\text{max},KA} = 2.3$ мСм ($n = 4, m = 3$), $g_{\text{max},M} = 0.4$ мСм ($n = 2, m = 0$), $g_{\text{max},AHP} = 0.32$ мСм ($n = 1, m = 0$), $g_{\text{max},HCN} = 0.003$ мСм ($n = 1, m = 0$).

Если $V > V^T$, то $V := V_{\text{reset}}$, $x_{Kd} := 0.26$, $y_{Kd} := 0.47$, $x_A := 0.74$, $y_A := 0.69$, $x_M := 0.18 (1 - x_M)$, $x_{AHP} := 0.018 (1 - x_{AHP})$, $x_{HCN} := 0.002$, $V_{\text{reset}} := -40$ мВ.

Стандартное значение порога генерации потенциала действия $V^T = -55$ мВ. Для гетерогенной популяции по порогу стандартное отклонение дано в описании условий вычислительного эксперимента.

Воротные переменные x и y описываются классическими уравнениями:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty}(V) - x}{\tau_x(V)} \quad \text{и} \quad \frac{dy}{dt} = \frac{y_{\infty}(V) - y}{\tau_y(V)}. \quad (3)$$

Зависимости $x_{\infty}(V)$, $\tau_x(V)$, $y_{\infty}(V)$, $\tau_y(V)$ имеют алгебраический характер. Для быстрого калиевого тока (I_{Kd}):

$$x_{\infty}(V) = \frac{\exp(0.09(V+5))}{\exp(0.09(V+5)) + \exp(-0.022(V+5))},$$

$$\tau_x(V) = \frac{5.88}{\exp(0.09(V+5)) + \exp(-0.022(V+5))} + 0.8,$$

$$y_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp(0.038(V+68))},$$

$$\tau_y(V) = 300.$$

Для I_A :

$$x_{\infty}(V) = \frac{\exp(0.089(V+41))}{\exp(0.089(V+41)) + \exp(-0.016(V+41))},$$

$$\tau_x(V) = \frac{12.5}{\exp(0.089(V+41)) + \exp(-0.016(V+41))} + 1,$$

$$y_{\infty}(V) = \frac{\exp(-0.11(V+49))}{\exp(-0.11(V+49)) + 1},$$

$$\tau_y(V) = \frac{25}{\exp(-0.11(V+49)) + 1} + 2.$$

Для I_M :

$$x_{\infty}(V) = \frac{\exp(0.135(V+45))}{\exp(0.135(V+45)) + \exp(-0.09(V+45))},$$

$$\tau_x(V) = \frac{333}{\exp(0.135(V+45)) + \exp(-0.09(V+45))} + 8.$$

Для I_{ANP} :

$$x_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp(-0.1(V+35))},$$

$$\tau_x(V) = \frac{2000}{3.3 \exp(0.05(V+35)) + \exp(-0.05(V+35))}.$$

Для I_{HCN} :

$$x_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp(0.075(V+98))},$$

$$\tau_x(V) = 180.$$

2.2. Модель популяции на основе распределения рефрактерной плотности

В данной работе мы использовали подход популяционного моделирования, предложенного в [20–22]. В указанных работах вводится функция $\rho(t, t^*)$ распределения плотности нейронов в пространстве t^* , где t^* – время после генерации импульса. Функция $\rho(t, t^*)$ описывается уравнением переноса:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial \rho}{\partial t^*} = -\rho H(V),$$

где функция $H(V)$ описывает вероятность генерации импульса нейроном в зависимости от его потенциала. При данном подходе левая часть уравнений (1) и (2) для описания потенциала преобразуется в

$$C \frac{dV}{dt} = C \left(\frac{\partial V}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial t^*} \right),$$

уравнения (3) для воротных переменных модифицируются аналогично:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial t^*} \quad \text{и} \quad \frac{dy}{dt} = \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial t^*}.$$

Сама функция H имеет две составляющие:

$$H = A(V) + B \left(V, \frac{dV}{dt} \right).$$

Функции A и B имеют следующий вид

$$A = \frac{1}{\tau_m} \exp(0.0061 - 1.12T - 0.257T^2 - 0.072T^3 - 0.117T^4),$$

$$B = -2 \sqrt{\frac{1}{\pi}} \theta \left(-\frac{dT}{dt} \right) \frac{\exp(-T^2)}{1 + \operatorname{erf}(T)},$$

$$T = \frac{V^T - V}{\sqrt{2}\sigma_V}, \quad \tau_m = \frac{C}{g_{\text{tot}}},$$

где θ – функция Хевисайда, g_{tot} – полная проводимость мембраны, включая проводимость каналов и синапсов, σ_V – стандартное отклонение потенциала нейронов популяции от среднего потенциала (V), оно выражается через σ_I следующим образом

$$\sigma_V = \frac{\sigma_I}{g_{\text{tot}}^0 \sqrt{\frac{g_{\text{tot}}^0}{2C}}},$$

при этом g_{tot}^0 – полная проводимость мембраны в состоянии покоя.

Частота разрядов популяции $\nu(t)$ определяется уравнением:

$$\nu(t) \equiv \rho(t, 0) = \int_0^{+\infty} \rho H dt^*.$$

Параметры симуляции модели: число состояний – 400, шаг по пространству $\Delta t^* = 0.5$ мс, шаг интегрирования по времени $\Delta t = 0.1$ мс. В начальный момент времени все нейроны находились в состоянии покоя, т.е. $V = E_l$, $x = x_\infty(E_l)$, $y = y_\infty(E_l)$.

При применении прямого моделирования использовалось $N = 4000$ нейронов, популяционная частота вычисляется как

$$\nu(t) = \frac{1000 n_{sp}(t)}{N \Delta t},$$

где n_{sp} – число нейронов, находящихся в состоянии генерации потенциала действия, N – общее число нейронов в популяции, Δt – шаг интегрирования по времени, 1000 – коэффициент для пересчета шага по времени из мс в секунды, чтобы получить частоту, выраженную в Гц.

В заключение стоит заметить, что методы популяционного моделирования хорошо

подходят для исследования режимов синхронизации в нейронных сетях, поскольку позволяют моделировать популяционную частоту $\nu(t)$, которую можно интерпретировать как долю нейронов, находящихся в состоянии генерации импульса в единицу времени. При асинхронном режиме работы сети $\nu(t) = const$, т.е. в каждый момент времени импульсы дает одинаковая доля нейронов. В синхронном режиме $\nu(t)$ изменяется по циклу, т.е. доля импульсирующих нейронов меняется периодически. Таким образом, характер стационарного решения однозначно свидетельствует о режиме, возникающем в нейронной сети. Этот критерий мы использовали в данной работе для разграничения режимов, возникающих в сети.

2.3. Модель сети

В нашей работе мы моделировали нейронную сеть, состоящую из нескольких популяций нейронов ($N_p = 15$). Каждая популяция описывалась с помощью популяционного подхода, описанного выше. Для имитирования гетерогенности каждой популяции приписывали параметр V^T или I_{ext} . Гетерогенный параметр для каждой популяции выбирался из нормального распределения, среднее и стандартное отклонение представлены в описании к каждой симуляции. При этом каждой популяции назначался вес w_p , обозначающий долю нейронов данной популяции во всей сети; w_p вычислялся как вероятность, исходя из значения параметра гетерогенности и параметров распределения. Во все уравнения каждая популяция входит со своим весом. Популяционная частота всей сети вычисляется как взвешенная сумма частоты разрядов всех популяций

$$\nu_{net} = \sum_{i=1}^{N_p} w_{i,p} \nu_i.$$

Гомогенная сеть моделировалась с помощью только одной популяции, соответственно, в этом случае $w_p = 1$.

2.4. Модель синапсов

Мы имитировали соединение нейронов через синапсы, содержащие только глутаматергические AMPA-рецепторы ($E_{syn} = 0$ мВ). Уравнение для синаптической проводимости (g_{syn}) имеет следующий вид:

$$\tau_s^2 \frac{d^2 g_{syn}}{dt^2} + 2\tau_s \frac{dg_{syn}}{dt} + g_{syn} = \tau_a g_{smax} \nu_{pre} w_p,$$

где $\tau_s = 5.4$ мс, $\tau_a = 1$ мс, ν_{pre} – частота разрядов пресинаптической популяции в Гц. Синаптическая задержка в модели 1 мс, g_{smax} – максимальная проводимость синапса, она варьировалась в экспериментах от 0.1 до 5 мкСм, w_p – вес пресинаптической популяции.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Несвязанная гомогенная и гетерогенная сеть

Для изучения механизмов влияния гетерогенности на синхронизацию целесообразно сначала рассмотреть несвязанные популяции. На рисунке 1 представлены результаты моделирования гомогенной и гетерогенной сети пороговых интеграторов. На рисунках 1,А, 1,Б и 1,В показаны популяционные частоты, полученные с помощью моделирования методом Монте–Карло и методом моделирования распределения рефрактерной плотности. Следует отметить хорошую сходимость обоих методов для моделирования популяционной частоты, что служит доказательством правомочности применения метода РРП.

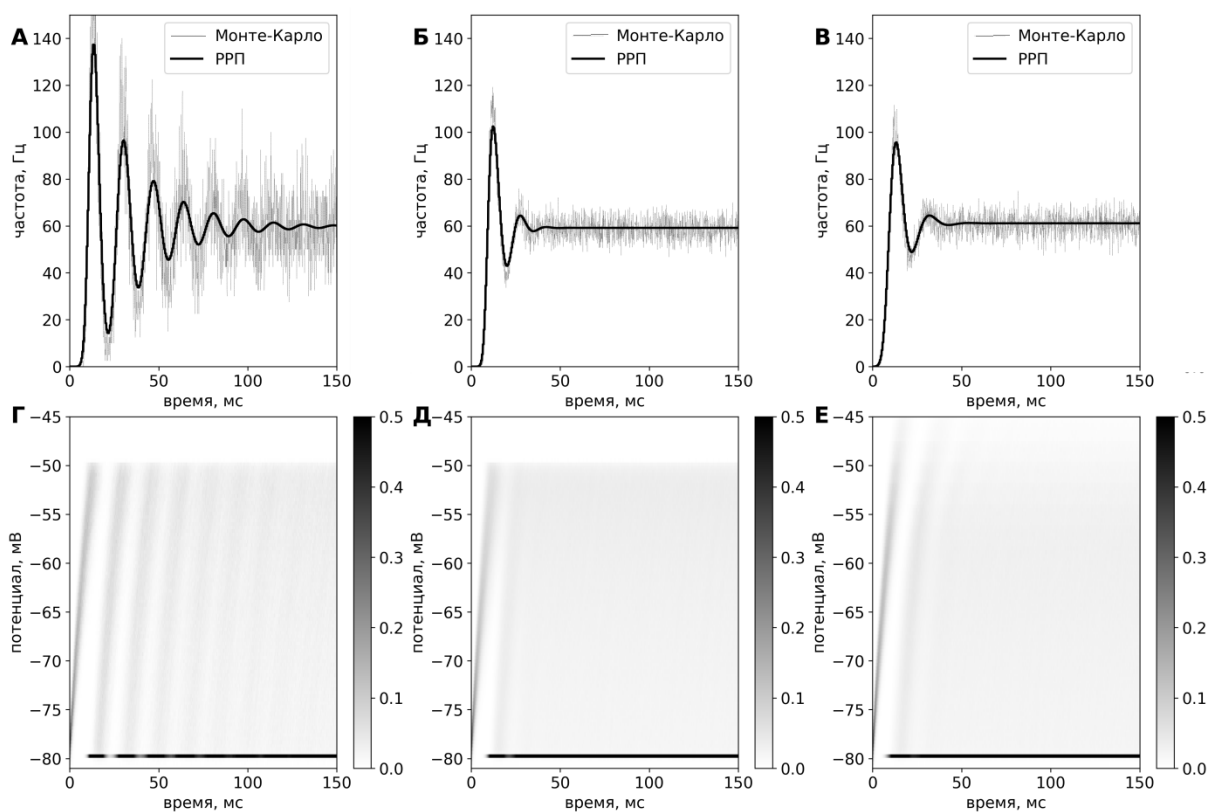


Рис. 1. Результаты моделирования гомогенной и гетерогенной несвязанных популяций пороговых интеграторов. На верхних графиках (А, Б, В) показана популяционная частота, рассчитанная с помощью методов РРП и Монте-Карло для гомогенной популяции (А), гетерогенной популяции по току (Б) и гетерогенной популяции по порогу (В). На нижних графиках (Г, Д, Е) изображена эволюция плотности распределения потенциала для соответствующих экспериментов на верхних графиках. Распределение рассчитывалось по симуляциям методом Монте-Карло. Параметры симуляции: $I_{ext} = 0.5$ нА, для гетерогенной популяции по току $\sigma_{ext} = 0.1$ нА, для гетерогенной популяции по порогу $\sigma_V^T = 5$ мВ.

Результаты, полученные для гетерогенной сети, сильно отличаются от результатов для гомогенной сети. Это можно видеть как при сравнении по популяционной частоте (рис. 1,А, 1,Б и 1,В), так и по эволюции распределения потенциала (рис. 1,Г, 1,Д и 1,Е). Гомогенная сеть дает гораздо больше осцилляций популяционной частоты перед выходом на стационарный уровень, при этом эволюция распределения потенциала стремится к равномерной с гораздо меньшей скоростью, нежели в гетерогенной популяции. Эффект различия гомогенной и гетерогенной популяции можно объяснить тем, что в данном случае гетерогенная сеть является взвешенной суммой гомогенных сетей, которые эволюционируют так, как показано на рисунке 1,А, но с разной скоростью, поскольку у них отличается величина возбуждающего тока или порог. По сути, графики на рисунках 1,Б и 1,В являются суммой нескольких графиков типа 1,А с немного отличающимися амплитудами и фазами колебаний.

Гетерогенность нейронов в сети по порогу и по внешнему току не имеет принципиальных различий. Данный результат достаточно просто объяснить, поскольку внешний ток определяет скорость движения потенциала нейрона к порогу, а величина порога определяет расстояние, которое нужно пройти потенциалу нейрона. Разброс скоростей и разброс расстояний приводят к схожему разбросу времен достижения порога.

Аналогичные эффекты мы можем видеть для сети нейронов типа Ходжкина-Хаксли (рис. 2). Мы также можем отметить хорошую сходимость в моделировании

популяционных частот методом Монте–Карло и методом РРП. Возможность применять метод РРП для моделирования популяций нейронов типа Ходжкина–Хаксли являлась главной причиной использования этого подхода в нашей работе.

Гетерогенность оказывает на популяцию нейронов Ходжкина–Хаксли сходное влияние, как на популяцию пороговых интеграторов. Мы наблюдаем более быстрый выход популяционной частоты на стационарный уровень и более быстрое установление равновесного распределения потенциала.

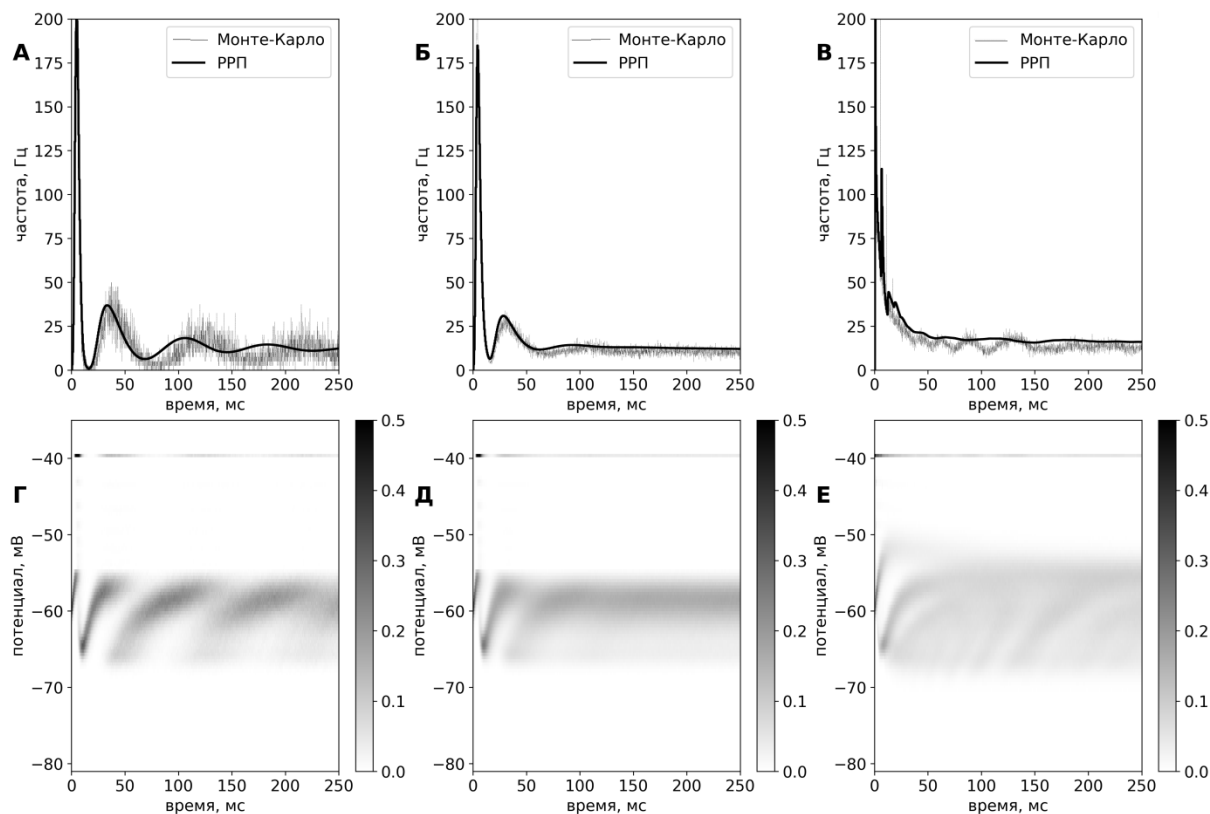


Рис. 2. Результаты моделирования гомогенной и гетерогенной несвязанных популяций нейронов Ходжкина–Хаксли. На верхних графиках (А, Б, В) показана популяционная частота, рассчитанная с помощью метода РРП и Монте–Карло, для гомогенной популяции (А), гетерогенной популяции по току (Б) и гетерогенной популяции по порогу (В). На нижних графиках изображена эволюция плотности распределения потенциала для соответствующих экспериментов на верхних графиках. Распределение рассчитывалось по симуляциям методом Монте–Карло. Параметры симуляции: $I_{ext} = 0.7$ нА, для гетерогенной популяции по току $\sigma_{I_{ext}} = 0.1$ нА, для гетерогенной популяции по порогу $\sigma_V^T = 5$ мВ.

Для нейронов Ходжкина–Хаксли также имеет место сходство эффектов гетерогенности по порогу и по внешнему току. В отличие от модели порогового интегратора, состояние нейронов Ходжкина–Хаксли описывается не только потенциалом, но и значениями воротных переменных. Значение порога не оказывает никакого влияния на значения воротных переменных, в то же время внешний ток наоборот оказывает влияние посредством действия на потенциал. Однако, одинаковость эффектов гетерогенности по порогу и по току говорит о том, что влияние тока на воротные переменные относительно мало и им можно пренебречь.

3.2. Режимы синхронизации в связанной гетерогенной нейронной сети

Далее мы исследовали возникновение синхронного режима в нейронной сети в зависимости от трех параметров: силы синаптических связей (g_{syn}), величины возбуждающего тока (I_{ext}) и степени гетерогенности популяции (σ_{V_T} или $\sigma_{I_{ext}}$). На

рисунке 3 представлены графики, на которых изображены области параметров синхронного или асинхронного режима работы сети пороговых интеграторов. Из приведенного рисунка видно, что наиболее сильное влияние на синхронность сети оказывает сила межнейронных связей. Этот результат является ожидаемым, он хорошо продемонстрирован во множестве работ [7, 8, 24, 25], поэтому мы далее не будем его комментировать. Другим фактором, влияющим на синхронизацию, является сила возбуждающего тока. Из графиков на рисунке 3 видно, что при увеличении тока область синхронного режима также увеличивается. Это можно легко объяснить тем, что при увеличении тока потенциал нейрона все ближе приближается к порогу и вероятность генерации импульса возрастает. Как следствие, возрастает и популяционная частота нейронной сети, которая входит в уравнение для синапса, увеличивая синаптическую проводимость, что вызывает возбуждение остальных нейронов.

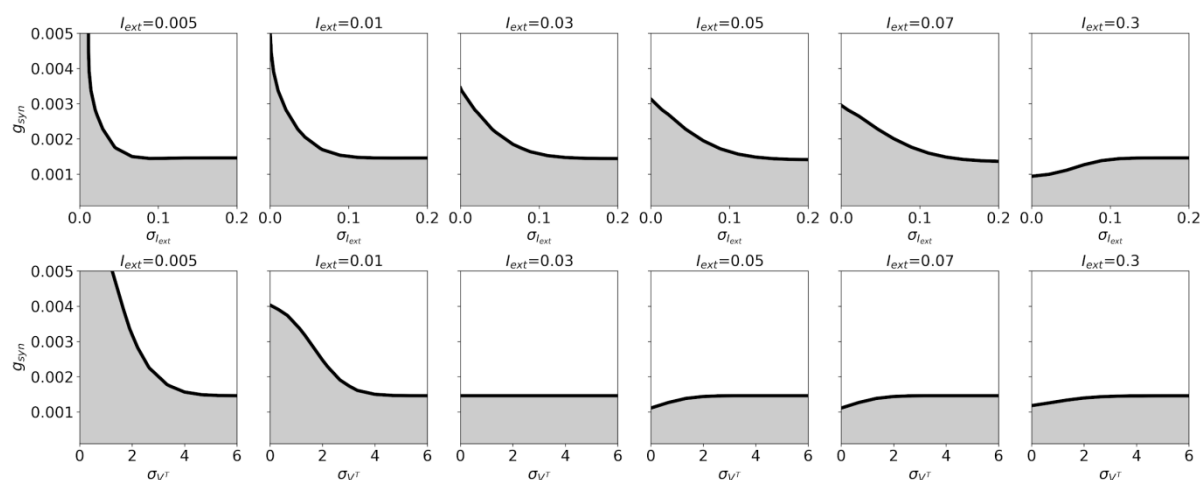


Рис. 3. Роль гетерогенности в синхронизации нейронной сети пороговых интеграторов. Возникновение синхронного режима при различных параметрах сети. Жирная линия показывает разделение областей параметров, соответствующих асинхронному и синхронному режимам (серым цветом закрашена область асинхронного режима). На каждом графике по горизонтальной оси отложена степень гетерогенности (стандартное отклонение токов (σ_{ext}) на верхних графиках и стандартное отклонение порогов (σ_V^T) на нижних графиках), по вертикальной оси отложена синаптическая проводимость (g_{syn}). Каждый график построен при различной силе внешнего тока (I_{ext}), отмеченной сверху графика. Графики получены методом моделирования РРП.

Наибольший интерес вызывает поведение нейронной сети при разной степени гетерогенности. Из результатов моделирования несвязанных популяций можно было ожидать, что гетерогенность будет оказывать значительный антисинхронизирующий эффект. Однако на рисунке 3 хорошо видно, что при стимуляции нейронов малыми значениями внешнего тока гетерогенность усиливает склонность нейронной сети к синхронизации. Особенно сильно этот эффект проявляется при больших значениях синаптической проводимости. Только при надпороговой стимуляции мы наблюдаем ожидаемый эффект: при увеличении гетерогенности происходит увеличение области параметров сети, где наблюдается асинхронный режим.

Синхронизирующий эффект гетерогенности, наблюдающийся при высоких значениях синаптической проводимости и подпороговом токе, можно объяснить тем, что в гетерогенной сети присутствует большее, чем в гомогенной сети, число нейронов с высоким значением I_{ext} или низким V^T , что обуславливает большую популяционную частоту этих нейронов. За счет возбуждающих связей эти нейроны вовлекают другие нейроны сети в импульсную активность, вызывая каскадную цепь событий. В гомогенной сети число импульсирующих нейронов при подпороговой стимуляции

очень мало, их недостаточно для активации каскадной реакции, поэтому сеть остается в асинхронном состоянии. Можно также отметить, что гетерогенность по порогу и по внешним токам оказывает идентичные эффекты на склонность сети к синхронизации.

При надпороговых токах все нейроны популяции переходят через порог, и гетерогенность не влияет на это. В этом случае при небольших величинах синаптических связей гетерогенность оказывает эффект за счет более быстрого увеличения ширины распределения потенциала нейронов, как показано на рисунках 1 и 2. При более широком распределении потенциала меньше нейронов находятся ближе к порогу, поэтому требуется больший синаптический ток, чтобы вызвать переход всех нейронов через порог. В силу этого, при небольших величинах синаптической проводимости мы наблюдаем антисинхронизирующий эффект гетерогенности.

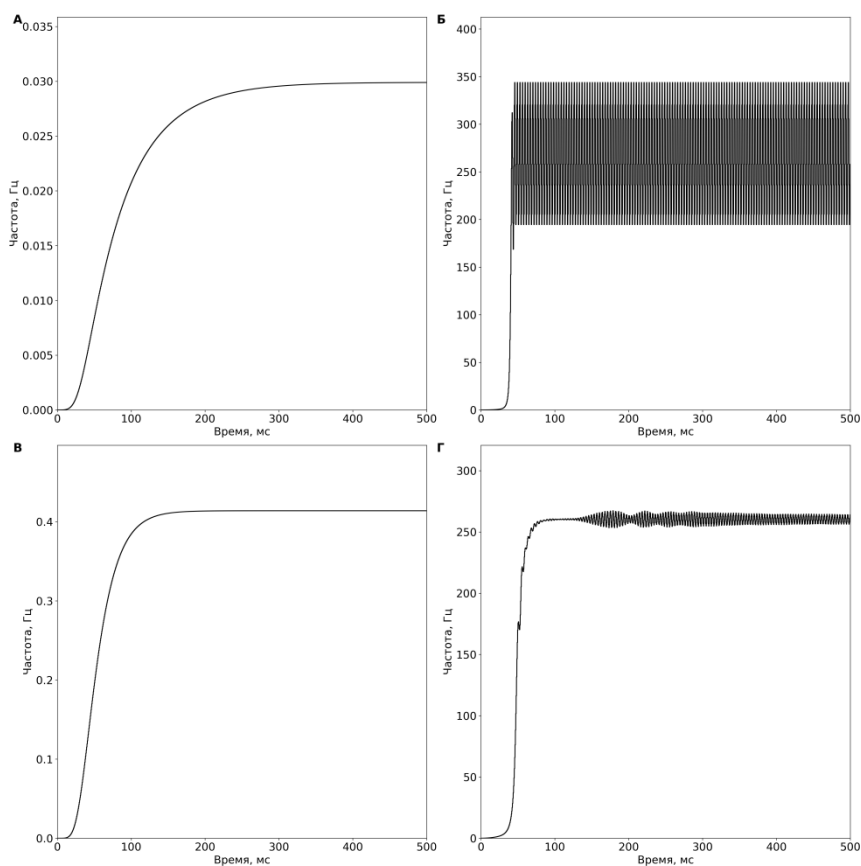


Рис. 4. Примеры эволюции популяционных частот для гомогенной и гетерогенной популяций пороговых интеграторов при подпороговом и надпороговом возбуждающем токе. На верхних графиках изображен случай подпорогового тока и сильной синаптической связи. **А** и **Б**: $I_{ext} = 0.005$ нА, $g_{syn} = 5$ мкСм, на левом графике (**А**) $\sigma_V^T = 0$ мВ, на правом графике (**Б**) $\sigma_V^T = 6$ мВ. На нижних графиках изображен случай надпорогового тока и слабой синаптической связи. **В** и **Г**: $I_{ext} = 0.05$ нА, $g_{syn} = 1.2$ мкСм, на левом графике $\sigma_V^T = 0$ мВ (**В**), на правом графике $\sigma_V^T = 6$ мВ (**Г**). Графики получены методом моделирования РРП.

На рисунке 4 приведена иллюстрация этих эффектов. На рисунках 4,А и 4,Б представлены результаты вычислительных экспериментов с подпороговым током и большой силой связи между нейронами. В гомогенной сети наблюдается очень маленькая популяционная частота, что можно интерпретировать как очень малую долю импульсирующих нейронов. Этих нейронов не достаточно, чтобы через возбуждающие связи вовлечь в импульсную активность другие нейроны, поэтому в сети наблюдается асинхронный режим (рис. 4,А). Однако в гетерогенной сети доля нейронов, генерирующих потенциалы действия, немного больше, и их достаточно, чтобы

возбудить остальные нейроны сети, в результате сеть переходит в синхронный режим (рис. 4,Б).

На рисунках 4,В и 4,Г приведены примеры при надпороговом токе и слабой связи между нейронами. Этот вариант параметров близок к случаю несвязанной сети, рассмотренному ранее, и можно утверждать, что при таком наборе параметров гетерогенная сеть в значительной степени менее склонна к синхронизации.

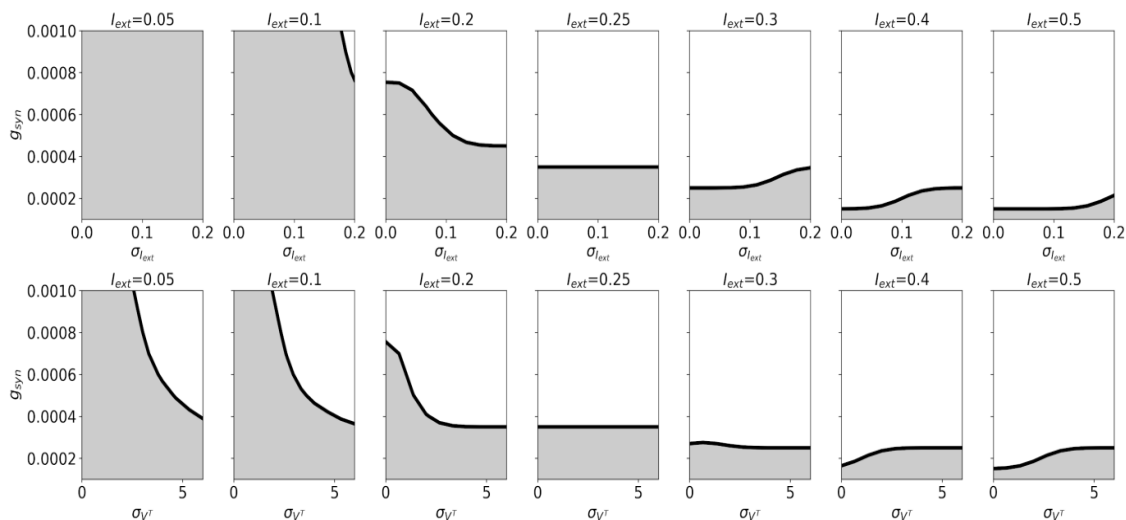


Рис. 5. Роль гетерогенности в синхронизации нейронов типа Ходжкина–Хаксли. Жирная линия показывает разделение областей параметров, соответствующих асинхронному и синхронному режиму (серым цветом закрашена область асинхронного режима). На каждом графике по горизонтальной оси отложена степень гетерогенности (стандартное отклонение токов ($\sigma_{I_{ext}}$) на верхних графиках и стандартное отклонение порогов (σ_V^T) на нижних графиках), по вертикальной оси отложена синаптическая проводимость (g_{syn}). Каждый график построен при различной силе внешнего тока (I_{ext}), отмеченную сверху графика. Графики получены методом моделирования РРП.

На рисунке 5 представлены результаты моделирования гетерогенной сети, состоящей из нейронов типа Ходжкина–Хаксли, при различных параметрах синаптических проводимостей, величин внешнего тока и степени гетерогенности по току (верхний ряд на рис. 5) и по порогу (нижний ряд на рис. 5). Результаты моделирования показывают, что для сети нейронов Ходжкина–Хаксли характерна такая же картина возникновения режимов синхронизации, как и для сети нейронов типа пороговых интеграторов. На рисунке 6 приведены примеры моделирования популяционных частот при разных наборах параметров, как на рисунке 4.

Синхронный режим в сети нейронов Ходжкина–Хаксли отличается меньшей частотой колебания популяционной частоты по причине действия токов адаптации (I_M и I_{AHP}). Вспышки активности в синхронном режиме, наблюдаемые в наших вычислительных экспериментах, очень схожи с интериктальной активностью, регистрируемой на срезах гиппокампа и энторинальной коры при блокаде ГАМКергической передачи [26, 27]. Это сходство позволяет нам говорить о биологической правдоподобности моделируемых процессов.

Таким образом, в нашей работе мы не обнаружили принципиальной разницы между характером зависимости возникновения синхронного режима от степени гетерогенности для сети пороговых интеграторов и детальных нейронов типа Ходжкина–Хаксли. Мы полагаем, что этот вывод нетривиален, поскольку можно было бы ожидать, что адаптивные токи в модели пирамидного нейрона могли бы существенно повлиять на результаты моделирования. Этот вывод сложно было бы сделать без вычислительных экспериментов.

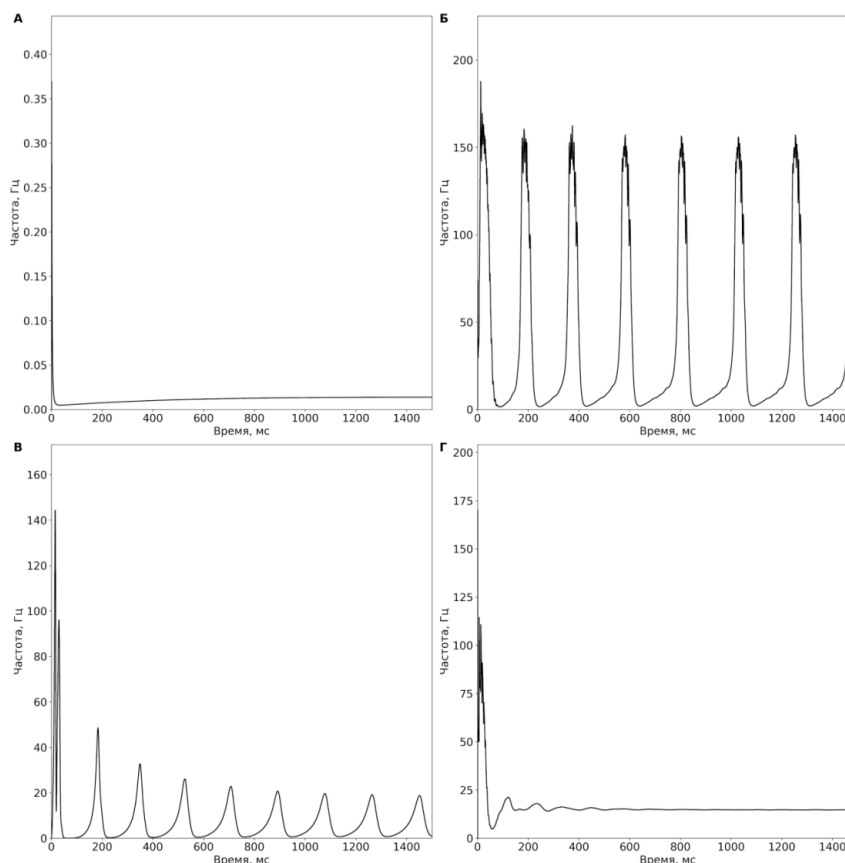


Рис. 6. Примеры популяционных частот в гомогенной и гетерогенной популяциях нейронов Ходжкина–Хаксли при подпороговом и надпороговом возбуждающем токе. На верхних графиках изображен случай подпорогового тока. А и Б: $I_{ext} = 0.1$ нА, $g_{syn} = 0.2$ мкСм, на левом графике $\sigma_V^T = 0$ мВ (А), на правом графике $\sigma_V^T = 6$ мВ (Б). На нижних графиках изображен случай надпорогового тока. В и Г: $I_{ext} = 0.4$ нА, $g_{syn} = 0.6$ мкСм, на левом графике $\sigma_V^T = 0$ мВ (В), на правом графике $\sigma_V^T = 6$ мВ (Г). Графики получены методом моделирования РРП.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Физиологическое обоснование выбранных параметров гетерогенности

В нашей работе мы исследовали популяции нейронов, гетерогенные по порогу и внешнему току. С точки зрения верификации наших результатов, важным является вопрос о том, насколько биологически правдоподобны использованные параметры гетерогенности.

Порог генерации потенциала действия определяется структурой натриевых каналов и их плотностью в аксонном холмике нейрона [28]. Экспериментальные исследования показывают, что распределение порогов у различных групп кортикальных нейронов близко к нормальному со стандартным отклонением от 3 до 5 мВ [29].

Определить характеристики распределения токов намного сложнее. Экспериментальные данные говорят, что распределение проводимостей большинства каналов также близко к нормальному со стандартным отклонением от 0.05 до 5.1 мСм/см²; в этом диапазоне в том числе находится стандартное отклонение проводимости утечки [29]. Таким образом, нейроны проявляют значительную гетерогенность по внутренним токам. В нашей работе мы использовали дополнительно внешний возбуждающий ток. В качестве примера такого тока можно представить, что

он имитирует тоническое возбуждение, возникающее в результате активации метаботропных рецепторов. Например, активация мускариновых рецепторов в поле CA1 гиппокампа вызывает длительную (больше минуты) активацию неселективных катионных каналов (I_{NaP}) и блокаду калиевых каналов ($Kv7$), что вызывает возбуждающий ток с параметрами 0.41 ± 0.03 нА [30]. В нашей работе мы аккумулировали весь разброс токов в суммарный показатель стандартного отклонения, который имитировал гетерогенность. Исходя из всех приведенных данных, можно утверждать, что токи, вероятнее всего, распределены нормально, однако стандартное отклонение сложно оценить. В нашей работе мы протестировали величины стандартных отклонений величины токов от нуля до значений сопоставимых с его средним значением, что, вероятнее всего, покрывает истинный диапазон. Таким образом, использованное представление гетерогенности в нашем исследовании имеет биологическое основание.

4.2. Сравнение с другими моделями

Гиперсинхронный режим возникает в моделях нейронных сетей спонтанно и очень устойчив в значительном диапазоне параметров модели нейронов и синапсов. В связи с этим во многих теоретических работах была предпринята попытка найти параметры, от которых зависит устойчивость синхронизации. В нескольких работах исследовалась роль силы синаптических контактов между нейронами [8, 25]. В данных работах было показано, что на режимы синхронизации сильно влияет соотношение силы возбуждающих и тормозных синапсов. При усилении возбуждения устойчивость синхронизации увеличивается. При этом общее снижение силы связей между нейронами приводит к десинхронизации сети.

В другой серии работ было показано, что определенную степень десинхронизации можно получить, введя в модель синаптические задержки [31, 32]. В данных работах было показано, что степень синхронизации зависит от параметров гомогенности распределения синаптических задержек. Таким образом, гетерогенность синапсов также играет важную роль в синхронизации нейронных сетей.

Значительные усилия были предприняты для выяснения роли гетерогенности нейронных параметров в возникновении синхронных режимов. В работах [18, 19] на сети пороговых интеграторов, гетерогенных по порогу, было показано, что гетерогенность значительно усиливает склонность сети к синхронизации. В то же время, в других работах [33, 34], выполненных также с помощью пороговых интеграторов, гетерогенных по порогу, был продемонстрирован обратный эффект того, что гетерогенная сеть значительно более устойчива к синхронизации. Более того, в работе [33] авторы исследовали гетерогенность по токам и показали, что чем меньше корреляция между гетерогенными параметрами, тем более устойчив асинхронный режим. В работе [20] также был описан рассинхронизирующий эффект гетерогенности по токам на несвязанную сеть нейронов Ходжкина–Хаксли. В этой работе было продемонстрировано, что нейронная несвязанная гетерогенная популяция гораздо быстрее приходит в рассинхронизованное состояние. Аналогичные эксперименты приведены в нашей работе на рисунках 1 и 2.

В нашей работе нам удалось выявить причину противоречий, наблюдаемых в литературе. При использовании малых весов синаптических связей гетерогенность оказывает антисинхронизирующий эффект, в то же время, при больших значениях синаптической проводимости склонность гетерогенной сети к синхронизации гораздо выше, чем у гомогенной. Также в нашей работе мы впервые исследовали роль гетерогенности в синхронизации связанной сети нейронов Ходжкина–Хаксли.

Поскольку мы использовали модель пирамидного нейрона гиппокампа, то это позволяет обобщить полученные результаты на эту структуру. Исследование

возникновения синхронных режимов в гиппокампе очень важно, поскольку эта структура мозга играет ключевую роль в обработке почти всех видов информации [35, 36], а также часто является эпилептическим локусом [37–39].

4.3. Физиологическая роль гетерогенности нейронных сетей

Исходя из результатов, представленных в этой работе, и данных других авторов [18–20, 33, 34], можно утверждать, что гетерогенность играет важную роль в регуляции режимов синхронизации в мозге и, как следствие, в обработке информации.

С точки зрения биофизических механизмов, гетерогенность нейронов в мозге может обеспечиваться статически и динамически. Статическая гетерогенность формируется за счет дифференциальной экспрессии генов. Существуют данные, что гетерогенность экспрессии генов в предшественниках корковых нейронов у человека значительно выше, чем у мышей и хомяков, причем это может обеспечиваться механизмами взаимодействия предшественников нейронов с радиальной глией [40]. Эти данные косвенно подтверждают идею, что гетерогенность нейронных сетей мозга имеет эволюционное происхождение.

Динамически гетерогенность может создаваться за счет действия нейромодуляторов, синаптической пластичности и т. д. Выше мы уже приводили данные о влиянии ацетилхолина на нейроны гиппокампа [30]. Очевидно, что гетерогенность в экспрессии рецепторов и их субъединиц порождает гетерогенный ток в нейронах, что влияет на режимы синхронизации в нейронных сетях [41].

Склонность к синхронизации является важным аспектом функционирования нейронных сетей по той причине, что синхронизация принимает участие в обработке информации мозгом [1]. При этом повышенная склонность к синхронизации приводит к возникновению эпилептических судорог [13]. Можно сказать, что физиологическую синхронизацию отличает от эпилептиформной синхронизации её регулируемость. Иными словами, физиологическая синхронизация в виде ритмов ЭЭГ регулируется и контролируется мозгом. В то время как эпилептическая синхронизация – это неконтролируемый патологический процесс. Исходя из наших результатов, можно высказать гипотезу, что гетерогенность может быть одним из механизмов, участвующих в таком контроле. В здоровом мозге величина синаптических связей мала, и гетерогенность оказывает антисинхронизирующий эффект. В результате быстрые гамма-ритм и риппл осцилляции, формирующиеся за счет возбуждающих связей, возникают локально в маленьких субпопуляциях гиппокампальных нейронов [2, 4, 42, 43]. В эпилептизированном гиппокампе за счет спрутинга мшистых волокон в зубчатой фасции образуются новые патологические связи [44, 45], и, кроме того, в гиппокампе происходит усиление возбуждающих связей за счет патологической пластичности [46–49]. В результате усиления связей гетерогенность нейронной сети начинает оказывать противоположный эффект, усиливая склонность к синхронизации, в которую вовлекаются большие нейронные популяции.

Разнообразие – отличительная черта всех биологических систем. Понимание роли этого разнообразия в функционировании живого является важной задачей науки. Современные исследования указывают на то, что гетерогенность нейронов и синапсов является не просто результатом случайности, но и важным элементом обработки информации мозгом и поддержания его гомеостаза.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-34-50037 и программы фундаментальных исследований президиума РАН «Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий» 2018 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang X.-J. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. № 3. P. 1195–1268. doi: [10.1152/physrev.00035.2008](https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2008).
2. Colgin L.L. Rhythms of the hippocampal network. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. V. 17. № 4. P. 239–249. doi: [10.1038/nrn.2016.21](https://doi.org/10.1038/nrn.2016.21).
3. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron.* 2002. V. 33. № 3. P. 325–340. doi: [10.1016/S0896-6273\(02\)00586-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00586-X).
4. Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus.* 2015. V. 25. № 10. P. 1073–1188. doi: [10.1002/hipo.22488](https://doi.org/10.1002/hipo.22488).
5. Vinogradova O.S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Prog. Neurobiol.* 1995. V. 45. № 6. P. 523–583.
6. Борисюк Г.Н., Борисюк Р.М., Казанович Я.Б., Иваницкий Г.Р. Модели динамики нейронной активности при обработке информации мозгом – итоги “десятилетия”. *Успехи физических наук.* 2002. Т. 172. № 10. С. 1189–1214.
7. Hopfield J.J., Herz A.V. Rapid local synchronization of action potentials: toward computation with coupled integrate-and-fire neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92. № 15. P. 6655–6662.
8. Borisyuk R. Oscillatory activity in the neural networks of spiking elements. *BioSystems.* 2002. V. 67. № 1–3. P. 3–16.
9. Mizuseki K., Buzsáki G. Theta oscillations decrease spike synchrony in the hippocampus and entorhinal cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2014. V. 369. № 1635. P. 20120530. doi: [10.1098/rstb.2012.0530](https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0530).
10. Renart A., de la Rocha J., Bartho P., Hollender L., Parga N., Reyes A., Harris K.D. The asynchronous state in cortical circuits. *Science.* 2010. V. 327. № 5965. P. 587–590. doi: [10.1126/science.1179850](https://doi.org/10.1126/science.1179850).
11. Engel A.K., Kreiter A.K., König P., Singer W. Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. V. 88. № 14. P. 6048–6052. doi: [10.1073/pnas.88.14.6048](https://doi.org/10.1073/pnas.88.14.6048).
12. Heys J.G., Rangarajan K.V., Dombeck D.A. The functional micro-organization of grid cells revealed by cellular-resolution imaging. *Neuron.* 2014. V. 84. № 5. P. 1079–1090. doi: [10.1016/j.neuron.2014.10.048](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.048).
13. Cymerblit-Sabba A., Schiller Y. Development of hypersynchrony in the cortical network during chemoconvulsant-induced epileptic seizures *in vivo*. *J. Neurophysiol.* 2012. V. 107. № 6. P. 1718–1730. doi: [10.1152/jn.00327.2011](https://doi.org/10.1152/jn.00327.2011).
14. Truccolo W., Ahmed O.J., Harrison M.T., Eskandar E.N., Cosgrove G.R., Madsen J.R., Blum A.S., Potter N.S., Hochberg L.R., Cash S.S. Neuronal ensemble synchrony during human focal seizures. *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 30. P. 9927–9944. doi: [10.1523/JNEUROSCI.4567-13.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4567-13.2014).
15. Bower M.R., Stead M., Bower R.S., Kucewicz M.T., Sulc V., Cimbalk J., Brinkmann B.H., Vasoli V.M., St Louis E.K., Meyer F.B., Marsh W.R., Worrell G.A. Evidence for consolidation of neuronal assemblies after seizures in humans. *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 3. P. 999–1010. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3019-14.2015](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3019-14.2015).
16. Wagenaar D.A., Pine J., Potter S.M. An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures. *BMC Neurosci.* 2006. V. 7. P. 11. doi: [10.1186/1471-2202-7-11](https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-11).
17. Ito D., Tamate H., Nagayama M., Uchida T., Kudoh S.N., Gohara K. Minimum neuron density for synchronized bursts in a rat cortical culture on multi-electrode arrays. *Neuroscience.* 2010. V. 171. № 1. P. 50–61. doi: [10.1016/j.neuroscience.2010.08.038](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.038).
18. Mejias J.F., Longtin A. Optimal heterogeneity for coding in spiking neural networks.

- Phys. Rev. Lett.* 2012. V. 108. № 22. P. 228102. doi: [10.1103/PhysRevLett.108.228102](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.108.228102).
19. Mejias J.F., Longtin A. Differential effects of excitatory and inhibitory heterogeneity on the gain and asynchronous state of sparse cortical networks. *Front. Comput. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 107. doi: [10.3389/fncom.2014.00107](https://doi.org/10.3389/fncom.2014.00107).
 20. Chizhov A.V. Conductance-based refractory density approach: comparison with experimental data and generalization to lognormal distribution of input current. *Biol. Cybern.* 2017. V. 111. № 5–6. P. 353–364. doi: [10.1007/s00422-017-0727-9](https://doi.org/10.1007/s00422-017-0727-9).
 21. Chizhov A.V., Graham L.J. Efficient evaluation of neuron populations receiving colored-noise current based on a refractory density method. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 2008. V. 77. № 1 Pt 1. P. 011910. doi: [10.1103/PhysRevE.77.011910](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.77.011910).
 22. Chizhov A.V., Graham L.J. Population model of hippocampal pyramidal neurons, linking a refractory density approach to conductance-based neurons. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 2007. V. 75. № 1 Pt 1. P. 011924. doi: [10.1103/PhysRevE.75.011924](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.75.011924).
 23. Borg-Graham L.J. Interpretations of data and mechanisms for hippocampal pyramidal cell models. *Cerebral cortex.* 1998. V. 13. P. 19.
 24. Uhlhaas P.J., Pipa G., Lima B., Melloni L., Neuenschwander S., Nikolić D., Singer W. Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Front. Integr. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 17. doi: [10.3389/neuro.07.017.2009](https://doi.org/10.3389/neuro.07.017.2009).
 25. Kudela P., Franaszczuk P.J., Bergey G.K. Changing excitation and inhibition in simulated neural networks: effects on induced bursting behavior. *Biol. Cybern.* 2003. V. 88. № 4. P. 276–285. doi: [10.1007/s00422-002-0381-7](https://doi.org/10.1007/s00422-002-0381-7).
 26. Karnup S., Stelzer A. Seizure-like activity in the disinhibited CA1 minislice of adult guinea-pigs. *J. Physiol. (Lond.)*. 2001. V. 532. № 3. P. 713–730.
 27. Чижов А.В., Амахин Д.В., Зайцев А.В. AMPAR-опосредованные интериктальные разряды в нейронах энторинальной коры: эксперимент и модель *Доклады Академии Наук.* 2018. V. 479. № 1. P. 103–106.
 28. Kwong K., Carr M.J. Voltage-gated sodium channels. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015. V. 22. P. 131–139. doi: [10.1016/j.coph.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.04.007).
 29. Pospischil M., Toledo-Rodriguez M., Monier C., Piwkowska Z., Bal T., Frégnac Y., Markram H., Destexhe A. Minimal Hodgkin-Huxley type models for different classes of cortical and thalamic neurons. *Biol. Cybern.* 2008. V. 99. № 4–5. P. 427–441. doi: [10.1007/s00422-008-0263-8](https://doi.org/10.1007/s00422-008-0263-8).
 30. Yamada-Hanff J., Bean B.P. Persistent sodium current drives conditional pacemaking in CA1 pyramidal neurons under muscarinic stimulation. *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 38. P. 15011–15021. doi: [10.1523/JNEUROSCI.0577-13.2013](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0577-13.2013).
 31. Jalili M. Spike phase synchronization in delayed-coupled neural networks: uniform vs. non-uniform transmission delay. *Chaos.* 2013. V. 23. № 1. P. 013146. doi: [10.1063/1.4794436](https://doi.org/10.1063/1.4794436).
 32. Maslennikov O.V., Nekorkin V.I. Modular networks with delayed coupling: synchronization and frequency control. *Phys. Rev. E.* 2014. V. 90. № 1. P. 12901. doi: [10.1103/PhysRevE.90.012901](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.90.012901).
 33. Ly C. Firing rate dynamics in recurrent spiking neural networks with intrinsic and network heterogeneity. *J. Comput. Neurosci.* 2015. V. 39. № 3. P. 311–327.
 34. Lengler J., Jug F., Steger A. Reliable neuronal systems: the importance of heterogeneity. *PLoS ONE.* 2013. V. 8. № 12. P. 80694. doi: [10.1007/s10827-015-0578-0](https://doi.org/10.1007/s10827-015-0578-0).
 35. Buzsáki G., Moser E.I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. № 2. P. 130–138. doi: [10.1038/nn.3304](https://doi.org/10.1038/nn.3304).
 36. Vinogradova O.S. Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus.* 2001. V. 11. № 5. P. 578–598. doi: [10.1002/hipo.1073](https://doi.org/10.1002/hipo.1073).

37. Chatzikonstantinou A. Epilepsy and the hippocampus. *Front. Neurol. Neurosci.* 2014. V. 34. P. 121–142. doi: [10.1159/000356435](https://doi.org/10.1159/000356435).
38. Engel J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996. V. 26. № 1. P. 141–150. doi: [10.1073/pnas.88.14.6048](https://doi.org/10.1073/pnas.88.14.6048).
39. Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., Churillin Y., Shpak A., Gusev, E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010. V. 92. № 2–3. P. 209–218. doi: [10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.09.011).
40. Johnson M.B., Wang P.P., Atabay K.D., Murphy E.A., Doan R.N., Hecht J.L., Walsh C.A. Single-cell analysis reveals transcriptional heterogeneity of neural progenitors in human cortex. *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. № 5. P. 637–646. doi: [10.1038/nn.3980](https://doi.org/10.1038/nn.3980).
41. Knudstrup S., Zochowski M., Booth V. Network burst dynamics under heterogeneous cholinergic modulation of neural firing properties and heterogeneous synaptic connectivity. *Eur. J. Neurosci.* 2016. V. 43. № 10. P. 1321–1339. doi: [10.1111/ejn.13210](https://doi.org/10.1111/ejn.13210).
42. Colgin L.L. Theta-gamma coupling in the entorhinal-hippocampal system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. V. 31. P. 45–50. doi: [10.1016/j.conb.2014.08.001](https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.001).
43. Colgin L.L., Moser E.I. Gamma oscillations in the hippocampus. *Physiology (Bethesda)*. 2010. V. 25. № 5. P. 319–329. doi: [10.1152/physiol.00021.2010](https://doi.org/10.1152/physiol.00021.2010).
44. Dudek F.E., Sutula T.P. Epileptogenesis in the dentate gyrus: a critical perspective. *Prog. Brain Res.* 2007. V. 163. P. 755–773. doi: [10.1016/S0079-6123\(07\)63041-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63041-6).
45. Mohapel P., Armitage L.L., Gilbert T.H., Hannesson D.K., Teskey G.C., Corcoran, M.E. Mossy fiber sprouting is dissociated from kindling of generalized seizures in the guinea-pig. *Neuroreport*. 2000. V. 11. № 13. P. 2897–2901.
46. Bonansco C., Fuenzalida M. Plasticity of Hippocampal Excitatory-Inhibitory Balance: Missing the Synaptic Control in the Epileptic Brain. *Neural Plast.* 2016. V. 2016. P. 8607038. doi: [10.1155/2016/8607038](https://doi.org/10.1155/2016/8607038).
47. Swann J.W., Rho J.M. How is homeostatic plasticity important in epilepsy? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. V. 813. P. 123–131.
48. Isaeva E., Isaev D., Holmes G.L. Alteration of synaptic plasticity by neonatal seizures in rat somatosensory cortex. *Epilepsy Res.* 2013. V. 106. № 1–2. P. 280–283. doi: [10.1016/j.eplepsyres.2013.03.011](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.03.011).
49. Sgobio C., Ghiglieri V., Costa C., Bagetta V., Siliquini S., Barone I., Di Filippo M., Gardoni F., Gundelfinger E.D., Di Luca M., Picconi B., Calabresi P. Hippocampal synaptic plasticity, memory, and epilepsy: effects of long-term valproic acid treatment. *Biol. Psychiatry*. 2010. V. 67. № 6. P. 567–574. doi: [10.1016/j.biopsych.2009.11.008](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.008).

Рукопись поступила в редакцию 13.07.2018.
Дата опубликования 11.12.2018.