doi 10.18699/bgrs2026-1502

Расширенная многоуровневая математическая модель эпилептических припадков

Кондрахин П.*, Колпаков Ф., Сагалаев Б.
Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Россия
** kondrakhin.py@gmail.com*

Ключевые слова: математическая модель; эпилепсия; эпилептические припадки; трехчастный синапс; модель сети мозга; биофизическая модель нейрона; противоэпилептические препараты; эфаптическая связь; BioUML

Мотивация и цель: На предыдущем этапе данной работы нами была разработана базовая версия многоуровневой математической модели эпилептических припадков, связывающая региональный и клеточный уровни организации мозга и качественно воспроизводящая динамику возникновения, распространения и затухания эпилептических припадков [1, 2]. Необходимость такого объединения обусловлена тем, что региональные модели способны воспроизводить макроскопические электрофизиологические сигналы, однако обычно лишь поверхностно связаны с лежащими в их основе биофизическими механизмами. Клеточные модели, напротив, зачастую обладают высокой биологической интерпретируемостью, но непригодны для прямого анализа динамики припадков на уровне всего мозга.

Однако базовая версия многоуровневой модели не учитывала динамику большинства основных молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов (ПЭП), вклад глиальной регуляции и эффекты эфаптической связи. Эфаптическая связь представляет собой форму несинаптического взаимодействия нейронов, опосредованную пертурбациями внеклеточного электрического поля. Ранее, в том числе в нашей вычислительной работе [3], было показано, что эфаптические взаимодействия способны ускорять проведение потенциалов действия и способствовать нейрональной синхронизации. Следовательно, данный механизм может вносить существенный вклад в формирование и распространение эпилептиформной активности.

Целью настоящей работы являлось дальнейшее развитие многоуровневой модели, чтобы она могла генерировать электрофизиологические сигналы мозга, сопоставимые с экспериментальными данными, с учетом биофизических процессов, происходящих в отдельных нейронах, фармакодинамики противоэпилептических препаратов и эффектов эфаптической связи.

Методы и алгоритмы: Модель была реализована на платформе BioUML с использованием модульного подхода [4]. BioUML предоставляет программный инструментарий для построения, численного расчета и анализа моделей, а также поддерживает стандарты системной биологии, такие как SBGN и SBML. Численные расчеты проводились с использованием пациент-специфичных матриц связности и задержек, определяющих силы взаимодействия и временные задержки распространения сигналов между регионами. Поскольку модель включает стохастические величины для описания шума, естественным образом возникающего в сетях мозга, в BioUML были реализованы решатели стохастических дифференциальных уравнений. В дополнение к ранее реализованному методу Эйлера–Маруямы был также реализован метод Хьюна.

Результаты: Расширенная многоуровневая модель включает региональную подмодель, описывающую взаимодействия между регионами мозга, каждому региону которой соответствует обновленная клеточная подмодель и подмодель динамики рецепторов (Рисунок 1). В отличие от базовой версии, обновленная клеточная подмодель основана на нашей опубликованной модульной модели нейрональной активности [5] и явно включает пресинаптический нейрон, постсинаптический нейрон, перисинаптический астроцит, интернейрон и внеклеточное пространство. Она описывает динамику основных молекулярных мишеней ПЭП, включая потенциал-зависимые Na^+, K^+ и Ca^{2+} каналы, АМПА-, НМДА- и $ГАМК_A$-рецепторы, а также астроцит-опосредованную регуляцию, осуществляемую различными каналами и транспортерами. Подмодель динамики рецепторов определяет эффективность синаптической передачи соответствующей клетки, тогда как клеточная подмодель служит источником возбуждения для соответствующего региона мозга.

Численные расчеты показали, что расширенная многоуровневая модель сохраняет способность ранее предложенной модели качественно воспроизводить динамику возникновения, распространения и затухания припадков. В то же время замена базовой клеточной подмодели на более детализированное описание нейрональной активности позволила проводить моделирование лекарственной терапии эпилепсии. Кроме того, в многоуровневую модель был включен учет эфаптической связи, и был продемонстрирован ее вклад в формирование патологической нейрональной синхронизации. В целом расширенная многоуровневая модель обеспечивает более детализированное описание эпилептиформной активности на клеточном уровне, сохраняя при этом способность генерировать электрофизиологические сигналы мозга.

Выводы: Разработана расширенная версия ранее предложенной многоуровневой математической модели эпилептических припадков. В отличие от базовой версии, расширенная модель включает биофизически детализированную клеточную подмодель, учитывающую динамику основных молекулярных мишеней ПЭП, а также эффекты эфаптической связи. Это позволило численно исследовать влияние фармакологической модуляции и эфаптических взаимодействий на возбудимость нейронов, патологическую синхронизацию и динамику эпилептических припадков на различных уровнях организации мозга.

Финансирование: Результаты получены при финансовой поддержке проекта, реализуемого в рамках государственной программы федеральной территории «Сириус» «Научно-технологическое развитие федеральной территории «Сириус» (Соглашение № 28-03 от 27.09.2024).

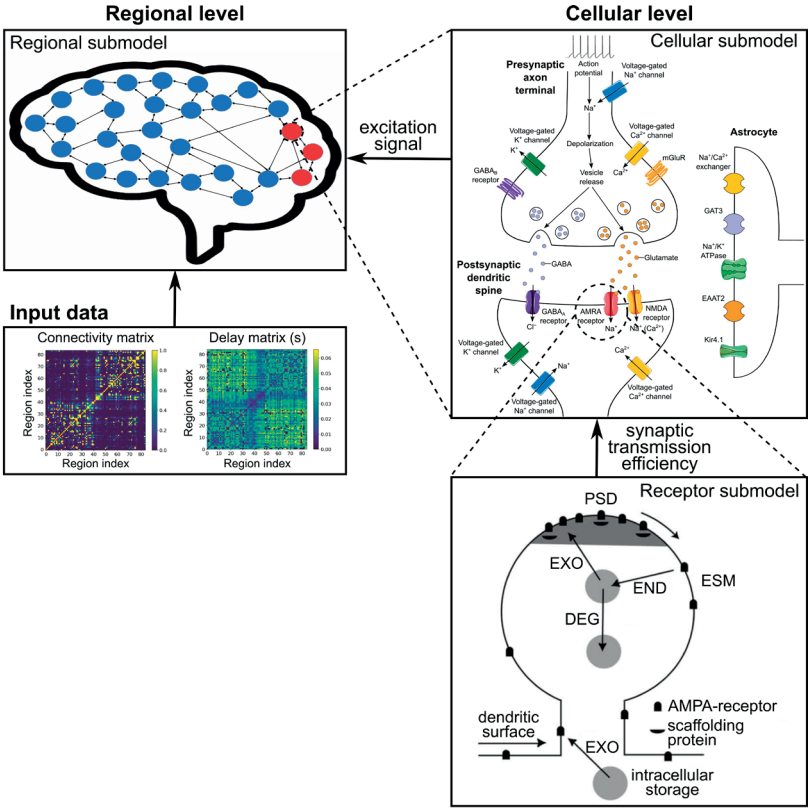


Рисунок 1. Структура расширенной многоуровневой модели.

Extended multilevel mathematical model of epileptic seizures

Kondrakhin P.*, Kolpakov F., Sagalajev B.
Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russia
** kondrakhin.py@gmail.com*

Key words: mathematical model; epilepsy; seizures; tripartite synapse; brain network model; biophysical neuron model; antiepileptic drugs; ephaptic coupling; BioUML

Motivation and Aim: At the previous stage of this work, we developed a basic version of a multilevel mathematical model of epileptic seizures that linked the regional and cellular levels of brain organization and qualitatively reproduced seizure onset, propagation, and termination [1, 2]. This combination is motivated by the fact that regional models are capable of reproducing macroscopic electrophysiological signals, but typically remain weakly connected to the underlying biophysical mechanisms. In contrast, cellular models usually have strong biological interpretability, yet are not suitable for direct analysis of seizure dynamics at the whole-brain level.

However, that basic version did not account for most of the main molecular targets of antiepileptic drugs (AEDs), the contribution of glial regulation, and the effects of ephaptic coupling. Ephaptic coupling is a form of nonsynaptic neuronal interaction mediated by perturbations of the extracellular electric field. It has been shown, including in our previous computational study [3], that ephaptic interactions can accelerate action potential propagation and promote neuronal synchronization. Therefore, this mechanism may contribute substantially to the initiation and spread of epileptiform activity.

The aim of this work was to further develop the previously proposed multilevel model so that it can simultaneously reproduce brain-scale epileptiform dynamics, incorporate the dynamics of the main molecular targets of AEDs, and assess the contribution of ephaptic interactions to pathological synchronization.

Methods and Algorithms: The model was implemented in the BioUML platform using a modular approach [4]. BioUML provides tools for model construction, simulation, and analysis, and supports systems biology standards such as SBGN and SBML. Numerical simulations were performed for a patient-specific brain network using connectivity and delay matrices that determine coupling strengths and signal propagation delays between regions. Since the model includes stochastic terms describing intrinsic brain noise, stochastic differential equation solvers were implemented in BioUML. In addition to the previously integrated Euler–Maruyama method, the Heun method was also implemented.

Results: The extended multilevel model includes a regional submodel describing interactions between brain regions, while each region is coupled to an updated cellular submodel and a receptor submodel (Figure 1).

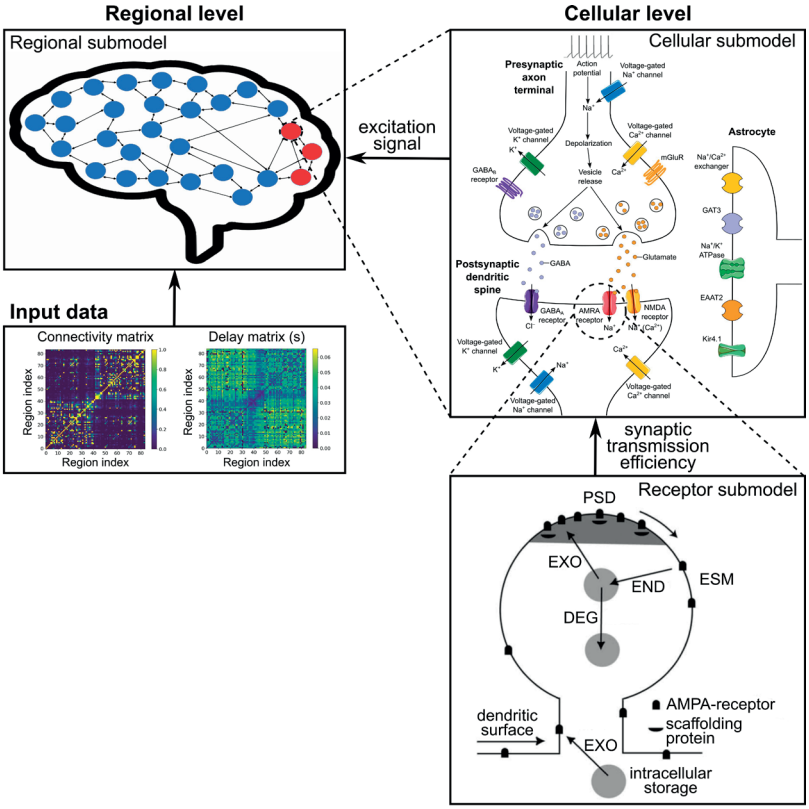


Figure 1. Extended multilevel model structure.

In contrast to the basic version, the updated cellular submodel is based on our published modular model of neuronal activity [5] and explicitly represents the presynaptic neuron, postsynaptic neuron, perisynaptic astrocyte, interneuron and extracellular space. It captures the dynamics of the main molecular targets of AEDs, including voltage-gated Na^+, K^+, and Ca^{2+} channels, AMPA, NMDA, and GABAA receptors, as well as astrocyte-related regulation mediated by various channels and transporters. The receptor submodel determines the synaptic transmission efficiency of the corresponding cell, whereas the cellular submodel serves as the excitation source for the corresponding brain region.
Numerical simulations showed that the extended multilevel model retains the ability of the previously proposed model to qualitatively reproduce seizure initiation, propagation, and attenuation. At the same time, replacing the basic cellular submodel with the highly detailed description of neuronal activity made it possible to simulate the effects of pharmacological modulation on neuronal excitability and seizure dynamics. In addition, ephaptic coupling was incorporated into the multilevel model, and its influence on the pathological neuronal synchronization was demonstrated. Overall, the extended multilevel model provides a more detailed cellular description of epileptiform activity while preserving the ability to generate electrophysiological brain signals.
Conclusion: An extended version of the previously reported multilevel mathematical model of epileptic seizures was developed. In contrast to the basic version, the extended model incorporates a biophysically detailed cellular submodel accounting for the dynamics of the main molecular targets of AEDs and captures ephaptic coupling effects. This made it possible to numerically investigate the influence of pharmacological modulation and ephaptic interactions on neuronal excitability, pathological synchronization, and seizure dynamics across different levels of brain organization.
Funding: This work was supported by the grant of the state program of the “Sirius” Federal Territory “Scientific and technological development of the “Sirius” Federal Territory” (Agreement No. 28-03 date 27.09.2024).

Список литературы/References

1. Кондрахин П.Ю., Колпаков Ф.А. Многоуровневая математическая модель эпилептических припадков. *Математическая биология и биоинформатика*. 2023;18(2):479–516. doi 10.17537/2023.18.479.
2. Kondrakhin P., Kolpakov F. Multilevel mathematical model of epileptic seizures. *Bioinformatics of Genome Regulation and Structure / Systems Biology: Abstracts of the Fourteenth International Multiconference*. 2024:2074–2076. doi 10.18699/bgrs2024-12.1-10.
3. Kondrakhin P., Dubrovin S., Kabir M.S., Kolpakov F., Sagalajev B. Ephaptic coupling and regular firing optimize tactile signal transmission in the dorsal column. *Seventh International Conference Neurotechnologies and Neurointerfaces*. 2025:40–43. doi 10.1109/CNN67635.2025.11177519.
4. 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;50(W1):W124-W131. doi 10.1093/nar/gkac286.
5. Kondrakhin P.Y., Kolpakov F.A. Modular model of neuronal activity that captures the dynamics of main molecular targets of antiepileptic drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026;27:490. doi 10.3390/ijms27010490.