КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И МОДЕЛИРОВАНИЕ 2026 Т. 18 № 5 С. 1379–1400
DOI: 10.20537/2076-7633-2026-18-5-1379-1400

Ки&М

АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

УДК: 519.6:577.35+612.82

Модификация биофизической модели нейроглиоваскулярной единицы для улучшения характеристик сигнала BOLD

Р. И. Лошкарев[1,a], Д. Э. Постнов[2,b]

[1]HeliBrain,
Сербия, 26101, г. Панчево, ул. Ядранска, д. 46
[2]Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н. Г. Чернышевского, кафедра биологии,
Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

E-mail: [a] robert@helibrain.com, [b] postnov@info.sgu.ru

Получено 12.05.2026, после доработки — 05.08.2026.
Принято к публикации 22.09.2026.

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) на основе сигнала BOLD (blood-oxygen-level-dependent — зависящего от уровня оксигенации крови) является ведущим методом неинвазивного картирования активности головного мозга человека. Количественная интерпретация данных фМРТ требует биофизических моделей, прослеживающих многостадийную сигнальную цепь от электрической активности нейронов до измеряемого гемодинамического отклика. Биофизическая модель нейроглиоваскулярной единицы (НГВЕ), описывающая нейронную динамику на основе формализма Ходжкина – Хаксли, кальциевую сигнализацию в астроците, электрофизиологию гладкомышечной клетки и баллонную модель гемодинамики, является перспективным инструментом для предсказательного моделирования динамики сигнала BOLD при фМРТ. Однако результаты расчета с использованием существующей версии модели НГВЕ показывают ряд расхождений с экспериментальными данными. В настоящей работе идентифицированы причины этого несоответствия, в том числе отсутствие в модели механизма устойчивой вазодилатации через эпоксиэйкозатриеновые кислоты (ЕЕТ). Для решения этой проблемы модель НГВЕ дополнена описанием ЕЕТ-пути, связывающего астроцитарный кальций с кальцием гладкомышечной клетки, а также добавлена метаболическая инерция потребления кислорода. Совместно с уточнением значений параметров модели это позволило устранить нефизиологичное снижение сигнала BOLD при длительной стимуляции нейрона и воспроизвести устойчивое плато BOLD +5 % с постстимульным снижением порядка −1,5 %. Выполнено систематическое вычислительное исследование (30 экспериментов, ~ 165 расчетных случаев) начального овершута гемодинамического отклика. Установлено, что ускорение динамики поперечных мостиков само по себе обеспечивает каноническое время достижения пика BOLD; усиление вклада калиевых каналов внутреннего выпрямления (KIR) для этого не требуется, но именно оно приводит уровень в конце стимуляции к наблюдаемому значению и тем самым формирует отношение овершута. Проверка на сетке из 16 условий стимуляции (32 расчета для двух конфигураций модели) показала, что форма отклика сохраняется при длительностях 10–30 с и токах I = 0,018–0,022 мА/см^2, и позволила очертить границы применимости модели. Выявлен вклад исследованных сигнальных путей в характеристики BOLD-сигнала: быстрый K^+/KIR-путь формирует начальный овершут, тогда как медленный ЕЕТ-путь поддерживает плато, что согласуется с двухфазной (быстрой и медленной) динамикой функциональной гиперемии.

Ключевые слова: нейроглиоваскулярная единица, нейроваскулярное сопряжение, сигнал BOLD, гладкомышечные клетки, каналы KIR, ЕЕТ-путь, поперечные мостики

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 25-15-00174.

© 2026 Роберт Игоревич Лошкарев, Дмитрий Энгелевич Постнов
Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/
или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

COMPUTER RESEARCH AND MODELING
2026 VOL. 18 NO. 5 P. 1379–1400
DOI: 10.20537/2076-7633-2026-18-5-1379-1400

Ки&М

ANALYSIS AND MODELING OF COMPLEX LIVING SYSTEMS

UDC: 519.6:577.35+612.82

Modification of the biophysical model of the neuro-glia-vascular unit to improve the characteristics of the BOLD signal

R. I. Loshkarev[1,a], D. E. Postnov[2,b]

[1]HeliBrain,
46 Jadranska st., Pancevo, 26101, Serbia
[2]Saratov State University, Department of Biology,
83 Astrakhanskaya st., Saratov, 410012, Russia

E-mail: [a] robert@helibrain.com, [b] postnov@info.sgu.ru

Received 12.05.2026, after completion — 05.08.2026.
Accepted for publication 22.09.2026.

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) based on the blood-oxygen-level-dependent (BOLD) signal is the leading method for non-invasive mapping of human brain activity. Quantitative interpretation of fMRI data requires biophysical models that trace the multi-stage signaling chain from neuronal electrical activity to the measured hemodynamic response. The biophysical model of the neurogliovascular unit (NGVU), which describes neuronal dynamics based on the Hodgkin – Huxley formalism, calcium signaling in astrocytes, smooth muscle electrophysiology, and a balloon model of hemodynamics, is a promising tool for predictive modeling of BOLD signal dynamics in fMRI. However, calculation results using the existing version of the NGVU model show several discrepancies with experimental data. In this study, we identify the reasons for this discrepancy, including the absence of a mechanism for sustained vasodilation via epoxyeicosatrienoic acids (EET) in the model. To address this issue, the NGVU model is supplemented with a description of the EET pathway linking astrocytic calcium to smooth muscle calcium, and metabolic inertia of oxygen consumption is added. Together with refinement of the model parameter values, this made it possible to eliminate the non-physiological decrease in the BOLD signal during long-term neuron stimulation and reproduce a stable BOLD plateau of +5 % with a poststimulus decrease of about −1.5 %. A systematic computational study (30 experiments, ~ 165 computational cases) of the initial overshoot of the hemodynamic response was performed. It was found that acceleration of cross-bridge dynamics alone provides canonical BOLD peak timing; strengthening KIR is not required for this, but brings the late-stimulus level to the observed value and thereby determines the overshoot ratio. A sweep over 16 stimulation conditions (32 simulation runs for two model configurations) showed that the response shape is preserved for stimulus durations of 10–30 s at I = 0.018–0.022 mA/cm^2, and delineated the limits of the model's applicability. The contribution of the studied signaling pathways to the BOLD signal characteristics was revealed: the fast K^+/KIR pathway generates the initial overshoot, while the slow EET pathway maintains the plateau, consistent with the biphasic (fast and slow) dynamics of functional hyperemia.

Keywords: neurogliovascular unit, neurovascular coupling, BOLD signal, smooth muscle cells, KIR channels, EET pathway, cross-bridge dynamics

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2026, vol. 18, no. 5, pp. 1379–1400 (Russian).
This work was supported by the Russian Science Foundation, grant no. 25-15-00174.

© 2026 Robert I. Loshkarev, Dmitry E. Postnov
This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/
or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Введение

Понимание того, как локальная активность нейронов влияет на доступную для наблюдения картину изменений мозгового кровотока, важно как при исследованиях физиологии мозга, так и в медицинской диагностике. При генерации импульсов нейроны потребляют энергию и запускают цепочку клеточных и сосудистых процессов, приводящих к локальному усилению кровотока; эта связь между нейронной активностью и гемодинамикой называется нейроваскулярным (нейроглиоваскулярным) сопряжением [Attwell et al., 2010]. Построение математических моделей, связывающих электрическую активность нейронов с гемодинамическим откликом, позволяет не только интерпретировать данные нейровизуализации, но и предсказывать, как изменения на клеточном уровне отражаются на наблюдаемых сигналах. При описании электрохимических процессов как в нейронах, так и в глиальных клетках широко используется формализм Ходжкина – Хаксли [Hodgkin, Huxley, 1952]: мембранный потенциал определяется балансом ионных токов через потенциал-зависимые каналы, проводимость которых задается набором *воротных переменных*, описывающих динамику вероятностей открытия и инактивации каналов. Каждой из таких переменных сопоставлено отдельное дифференциальное уравнение. В рамках такого подхода возможно описание не только генерации электрических импульсов нейронами, но и других процессов, связанных с поддержанием электрохимического равновесия живой клеткой [Filosa et al., 2006].

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) — ведущий метод неинвазивного картирования активности головного мозга человека — основана на контрастном механизме BOLD (blood-oxygen-level-dependent) [Ogawa et al., 1990]. Сигнал BOLD возникает вследствие локальных изменений соотношения оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина при активации нейронов: увеличение церебрального кровотока (cerebral blood flow, CBF) доставляет оксигенированную кровь быстрее, чем нейронная ткань потребляет кислород, что снижает локальную концентрацию парамагнитного дезоксигемоглобина и увеличивает МР-сигнал [Buxton et al., 1998]. Количественная интерпретация данных BOLD, необходимая для клинической диагностики средствами фМРТ, разработки интерфейсов «мозг – компьютер» и системных нейронаучных исследований, требует биофизических моделей, учитывающих многостадийную сигнальную цепь от активности нейронов до измеряемого гемодинамического отклика [Logothetis, 2008; Hillman, 2014].

Канонический ответ BOLD на стимулирующий сигнал прямоугольной формы длительностью 20–30 с имеет характерный временной профиль, где выделяют 4 этапа: 1) начальный овершут с пиком через 5–8 с после начала стимула [Shen et al., 2008] с амплитудой +1–5 % в зависимости от величины магнитного поля, вида и отдела мозга [Buxton et al., 2004]; 2) устойчивое плато на протяжении стимуляции; 3) постстимульное снижение на $-0{,}5 \ldots -2$ % ниже базового уровня [Hua et al., 2011]; 4) плавное восстановление к базовому уровню [Hua et al., 2011]. Воспроизведение перечисленных выше особенностей важно для любого использования моделирования в целях интерпретации данных фМРТ.

Существует несколько классов моделей генезиса сигнала BOLD. Баллонная модель [Buxton et al., 1998; Buxton et al., 2004] трактует венозный компартмент как упругий баллон, связывая CBF и объем церебральной крови (CBV) с концентрацией дезоксигемоглобина через феноменологическую модель в форме набора обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ). Нелинейная гемодинамическая модель Фристона и др. [Friston et al., 2000] расширяет этот подход с помощью ядер Вольтерры для характеризации гемодинамических нелинейностей, но не воспроизводит механизмы клеточного уровня.

В работах [Varfolomeev et al., 2019; Varfolomeev et al., 2021] нейроваскулярное сопряжение рассматривается как кинетика химических реакций на макроскопическом уровне, охватывая общую динамику сигнала без разрешения клеточных механизмов.

Биофизические модели нейроваскулярной единицы (НГВЕ) в работах авторов Farr, David, Dormanns, Kenny и др. последовательно наращивали описание сигнальных путей: в работе [Farr, David, 2011] предложена базовая архитектура с K^+- и ЕЕТ-сигнализацией, динамикой Ca^{2+} в астроците, электрофизиологией гладкомышечной клетки (ГМК) и механикой поперечных мостиков Хая – Мёрфи; в работе [Dormanns et al., 2015] добавлены путь оксида азота (NO) и вклад циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) через эндотелиальное взаимодействие; в работе [Kenny et al., 2018] включены каналы TRPV4 и расширено описание динамики Ca^{2+} в астроците; в [Mathias et al., 2018] реализован расчет BOLD по баллонной модели и обеспечена возможность моделирования спайковой, пачечной активности и корковой распространяющейся депрессии.

Совместно перечисленные выше модели прослеживают сигнальную цепь от синаптического выделения глутамата через кальциевую сигнализацию астроцита, электрофизиологию ГМК, механику поперечных мостиков, гемодинамику сосуда до оксигенации гемоглобина. К родственным многомасштабным моделям относятся модели Уитхофта и Карниадакиса [Witthoft, Karniadakis, 2012] и Стена и др. [Sten et al., 2023]. Последняя воспроизводит овершут BOLD за счет взаимодействия нейронных путей (NO, PGE2, NPY), но работает на более высоком уровне абстракции сосудистой системы, не разрешая ионные каналы ГМК и динамику поперечных мостиков. Физиологически обоснованные гемодинамические модели, такие как P-DCM [Havlicek et al., 2015], воспроизводят овершут через механизмы нейронной адаптации и сосудистого разобщения, но не прослеживают сигнал через отдельные ионные каналы и сократительную динамику. В рамках линии Фарра – Дэвида – Дорманнса – Кенни Матиас и др. [Mathias et al., 2018] моделировали отклик BOLD на короткие (10 с) стимулы в режимах спайковой, пачечной активности и корковой распространяющейся депрессии (валидация по данным бочонковой коры крысы), получая задержанный пик BOLD (~ 15 с) без быстрого перехода «овершут – плато»; путь ЕЕТ-управляемой вазодилатации в их гемодинамической цепи не был активен, а прямоугольные стимулы длительностью 20–30 с, где проявляется среднестимульное падение сигнала, не рассматривались.

Актуальная на данный момент модель НГВЕ, построенная на основе работ [Farr, David, 2011; Dormanns et al., 2015; Mathias et al., 2018; Kenny et al., 2018] и дополненная клеточной динамикой объема [Loshkarev, Postnov, 2020; Loshkarev, Postnov, 2021] и модуляцией состояний «сон – бодрствование» [Loshkarev, Postnov, 2025], включает 72 обыкновенных дифференциальных уравнения (ОДУ), организованных в семь модулей: нейрон, синаптическая щель, внеклеточное пространство, астроцит, периваскулярное пространство, гладкомышечная/эндотелиальная клетка, стенка сосуда. Несмотря на довольно подробное описание сигнальных путей на клеточном уровне, модель неудовлетворительно воспроизводит ключевые особенности реакции на стимул: во время устойчивой нейронной стимуляции сигнал BOLD кратковременно достигает пика +5,7 %, а затем падает до −5 % ниже базового уровня в процессе продолжающейся стимуляции. Такое поведение предсказанного сигнала BOLD существенно ограничивает применимость данной модели для интерпретации данных фМРТ.

Данная работа вносит вклад в решение описанной выше проблемы по двум взаимодополняющим направлениям.

Во-первых, выявлена причина нефизиологичного поведения модели в плане снижения BOLD-сигнала. Как оказалось, критичным является отсутствие модельного описания прямого пути вазодилатации ЕЕТ → ГМК. А именно, исходная модель вычисляет астроцитарные ЕЕТ и их влияние на воротный механизм BK-каналов [Farr, David, 2011], однако не содержит члена связи, через который ЕЕТ снижали бы цитозольную концентрацию Ca^{2+} в ГМК, — экспериментально установленного пути, при котором ЕЕТ активируют каналы TRPV4, вызывая локальные кратковременные повышения Ca^{2+} и кальциевые искры через рианодиновые рецепторы (RyR), что активирует BK_{Ca}-каналы и гиперполяризует мембрану, закрывая потенциалзависимые каль-

циевые каналы (VOCC) и снижая глобальный Ca_i [Earley et al., 2005; Institoris et al., 2022]. Для модельного представления этого каскада вводятся феноменологический член связи EET → Ca_i ($J_{EET,i}$, уравнение (1)), а также фильтр метаболической инерции первого порядка (τ_{CMRO_2}, уравнение (2)) и четыре коррекции параметров, обоснованные литературными данными, что обеспечивает улучшенную калибровку модели с устойчивым плато BOLD-сигнала и корректным постстимульным его снижением.

Во-вторых, выполнено систематическое вычислительное исследование, включающее 30 экспериментов и около 165 расчетных случаев, которое выявило, что ускорение динамики поперечных мостиков само по себе обеспечивает каноническое время достижения пика BOLD (6,8 с), а усиление вклада каналов KIR приводит уровень в конце стимуляции к наблюдаемому значению; дополнительных модификаций уравнений модели не потребовалось. Расчеты на сетке из 16 условий стимуляции (32 расчета для двух конфигураций модели) показали, что полученная форма отклика сохраняется при длительностях 10–30 с и токах I = 0,018–0,022 мА см$^{-2}$.

Для удобства читателя в табл. 1 собраны основные термины и сокращения, используемые в работе.

Таблица 1. Основные термины и сокращения, используемые в работе

Термин	Определение
Сигнал BOLD	Blood-oxygen-level-dependent — сигнал фМРТ, чувствительный к соотношению окси- и дезоксигемоглобина в локальном объеме ткани мозга
фМРТ	Функциональная магнитно-резонансная томография
Нейроваскулярное сопряжение	Механизм связи между активностью нейронов и локальным мозговым кровотоком
НГВЕ	Нейроглиоваскулярная единица — функциональный комплекс из нейронов, астроцитов и клеток сосудистой стенки (эндотелиальных, гладкомышечных клеток и перицитов), совместно регулирующих мозговой кровоток
Овершут	Начальный пик гемодинамического отклика, превышающий последующее устойчивое плато
ГМК	Гладкомышечная клетка стенки артериолы, регулирующая просвет сосуда
EET	Эпоксиэйкозатриеновые кислоты — вазоактивные метаболиты, производимые астроцитом
KIR	Калиевый канал внутреннего выпрямления на мембране ГМК, реагирующий на периваскулярный K^+
CICR	Кальций-индуцированное высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточного депо
ECS, SC, AC, PVS, SMC, EC, LU, ER, SR	Компартменты модели на схеме: внеклеточное пространство, синаптическая щель, астроцит, периваскулярное пространство, гладкомышечная клетка (ГМК), эндотелиальная клетка, просвет сосуда, эндоплазматический и саркоплазматический ретикулум
NE	Норадреналин: нейромодулятор, поступающий из норадренергических варикозностей
Gt	Глиотрансмиттер, высвобождаемый астроцитом
CBF / CBV	Церебральный кровоток / объем церебральной крови
$CMRO_2$	Скорость церебрального метаболизма кислорода
HbR	Дезоксигемоглобин: нормированное содержание дезоксигемоглобина в венозном компартменте баллонной модели
Поперечные мостики	Актин-миозиновые мостики, обеспечивающие сокращение ГМК (модель Хая – Мёрфи)

Описание модели

Обзор

Исходная модель НГВЕ [Kenny et al., 2018; Mathias et al., 2018; Dormanns et al., 2015; Farr, David, 2011; Loshkarev, Postnov, 2020; Loshkarev, Postnov, 2021; Loshkarev, Postnov, 2025] объединяет семь компартментов в систему из 72 ОДУ с более чем 300 параметрами; в настоящей работе система расширена до 73 ОДУ за счет введения переменной метаболической инерции $\mathrm{CMRO}_{2,n}$ (уравнение (2)). Моделируемая сигнальная цепь описывает действие стимулирующего тока на нейрон (динамика типа Ходжкина – Хаксли, мембранные потенциалы сома/аксон и дендрит, 14 воротных переменных, концентрации ионов), ионный обмен в синаптической щели, кальциевую сигнализацию астроцита (IP_3-опосредованное высвобождение Ca^{2+}, насосы SERCA, продукция EET), электрофизиологию ГМК (VOCC, $\mathrm{BK}_{\mathrm{Ca}}$, KIR-каналы, CICR), механику поперечных мостиков в рамках модели Хая – Мёрфи [Hai, Murphy, 1988], динамику радиуса сосуда и, наконец, CBF и сигнал BOLD через гемодинамическую подмодель «баллон – виндкессель».

В рассматриваемой модели нейрон представлен двумя компартментами (сома/аксон и дендрит) с 14 воротными переменными для нескольких типов ионных каналов; именно выброс K^+ при спайковой активности служит первым звеном сигнальной цепи, ведущей к вазодилатации [Filosa et al., 2006; Attwell et al., 2010]. Структуру модели иллюстрирует рис. 1. Полная система ОДУ с начальными условиями представлена в дополнительных материалах (файл supplementary.pdf).

Ниже кратко перечислены элементы модели, уравнения которых были модифицированы или необходимы для понимания результатов данной работы. Полные выкладки и более детальное описание приведены в дополнительных материалах; здесь выписаны только два уравнения, вводимые в настоящей работе.

Путь EET-управляемой вазодилатации представляет собой многоступенчатый каскад, в котором эпоксиэйкозатриеновые кислоты, производимые астроцитом, активируют ионные каналы мембраны клеток стенки кровеносного сосуда, что приводит к его расширению и, соответственно, усилению кровотока [Earley et al., 2005; Dabertrand et al., 2013]. EET — один из нескольких производимых астроцитом медиаторов, управляющих кровотоком [Girouard et al., 2010; Institoris et al., 2022]. В модели этот путь обеспечивает длительную вазодилатацию при продолжительной нейронной активности, дополняя другие механизмы. Для модельного описания этого пути вводится феноменологический член связи EET $\rightarrow \mathrm{Ca}_i$, заданный функцией Хилла с коэффициентом $n = 2$:

$$J_{\mathrm{EET},i} = G_{\mathrm{EET},i}\frac{\mathrm{eet}_k^2}{\mathrm{eet}_k^2 + K_{\mathrm{EET},i}^2}, \tag{1}$$

где $G_{\mathrm{EET},i}$ — эффективный коэффициент связи (мкМ c^{-1}), $K_{\mathrm{EET},i} = 0{,}9$ мкМ — эффективная концентрация полуактивации, eet_k — концентрация EET в астроците. Слагаемое $J_{\mathrm{EET},i}$ вычитается из правой части уравнения баланса цитозольного Ca^{2+} в ГМК (см. дополнительные материалы).

Калиевый канал внутреннего выпрямления (KIR) на мембране гладкомышечной клетки сосуда реагирует на рост внеклеточной концентрации калия и обеспечивает быстрый (по сравнению с EET-управляемым) путь вазодилатации.

Сокращение сосуда описывается моделью поперечных мостиков Хая – Мёрфи с четырьмя состояниями [Hai, Murphy, 1988], описывающей динамику доли свободных фосфорилированных, прикрепленных фосфорилированных и прикрепленных дефосфорилированных мостиков. Доля прикрепленных мостиков определяет активное напряжение стенки сосуда, от которого зависит его радиус.

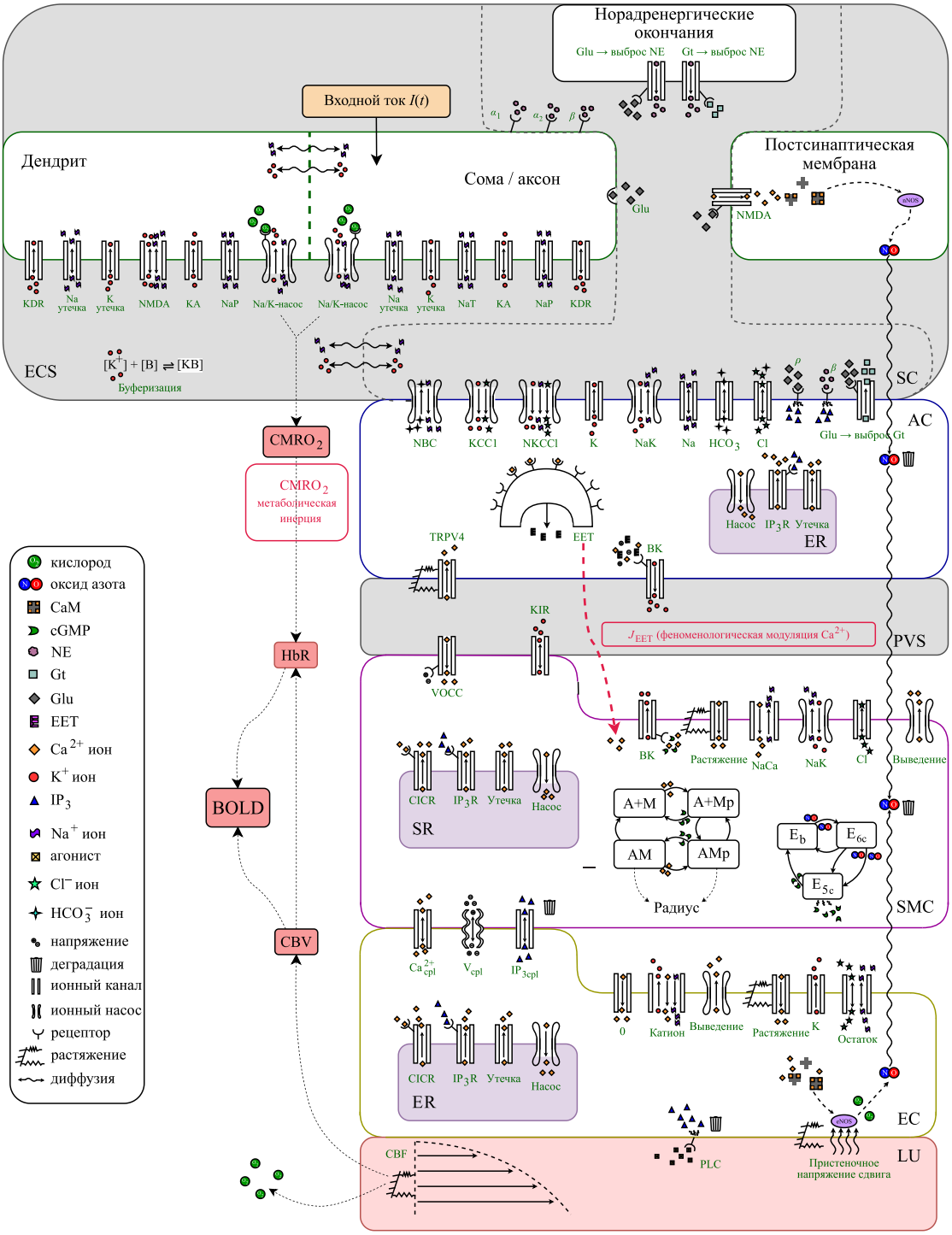


Рис. 1. Схема модели нейроглиоваскулярной единицы. Блоки модели соответствуют пути сигнала от нейронного стимула через кальциевую сигнализацию астроцита и электрофизиологию гладкомышечной клетки до радиуса сосуда и выходного сигнала BOLD. Стрелки указывают направление распространения сигнала. Красным выделены две структурные модификации, вводимые в настоящей работе: путь EET-управляемой вазодилатации (астроцит → ГМК; феноменологический член J_{EET} в балансе Ca^{2+} ГМК) и фильтр метаболической инерции $CMRO_2$. Модель содержит 73 ОДУ; в основном тексте представлены только ключевые уравнения, полная система — в дополнительных материалах. Стрелки «Glu → выброс NE» и «Gt → выброс NE» означают, что глутамат и глиотрансмиттер способствуют выбросу норадреналина, а не выделяются вместе с ним. В расчетах настоящей работы рецептор-опосредованные норадренергические пути неактивны. Расшифровка сокращений — в табл. 1

Зависимость церебрального кровотока от радиуса сосуда задается степенным соотношением с показателем 4, нормированным на референтные значения [Mathias et al., 2018].

Венозная баллонная модель связывает CBV, дезоксигемоглобин (HbR) и BOLD. Величина сигнала BOLD рассчитывается по формуле, предложенной в [Buxton et al., 2004].

Метаболическая инерция. По окончании эпизода высокой активности нейрона требуются некоторое время и метаболические ресурсы на восстановление ионных градиентов, рециркуляцию нейромедиаторов и пополнение запасов гликогена [Hua et al., 2011; van Zijl et al., 2012]. Мы описываем этот процесс уравнением фильтра низких частот первого порядка, применяемого к мгновенному отношению $\frac{\mathrm{CMRO_2}}{\mathrm{CMRO_{2,init}}}$:

$$\frac{d\,\mathrm{CMRO}_{2,n}}{dt} = \frac{\frac{\mathrm{CMRO_2}}{\mathrm{CMRO_{2,init}}} - \mathrm{CMRO}_{2,n}}{\tau_{\mathrm{CMRO_2}}}, \tag{2}$$

где $\mathrm{CMRO}_{2,n}$ — безразмерная фильтрованная нормированная скорость метаболизма кислорода. В исходной модели Кенни/Матиаса этот фильтр отсутствует; его использование предложено в настоящей работе для замедления отклика метаболизма на стимул.

Калибровка параметров

Значение $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ на каждом этапе подбиралось эмпирически, как и остальные параметры калибровки; вместе с тем его влияние на форму сигнала BOLD имеет ясный механизм. В уравнении баланса деоксигемоглобина (см. дополнительные материалы) слагаемое $\mathrm{CMRO}_{2,n}$ играет роль источника (генерация HbR), а второе слагаемое — роль стока (вымывание HbR венозным кровотоком). От $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ зависит только источник; сосудистая ветвь (CBF, CBV) параметрически от $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ не зависит. Тем самым $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ определяет лишь то, насколько быстро метаболический источник HbR отслеживает изменение кровотока. При $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ = 20 с (этап I) источник нарастает медленно и отстает от быстрого увеличения кровотока: HbR вымывается сильнее, а сигнал BOLD оказывается завышенным. Уменьшение до $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ = 8 с (этап II) приближает скорость метаболического источника к скорости сосудистого отклика и восстанавливает корректные амплитуды пика и плато.

Значение $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ подобрано по форме модельного отклика, а не выведено из независимых данных. Отметим лишь, что оно согласуется по порядку величины с характерными временами постстимульного восстановления ионных градиентов [van Zijl et al., 2012], которыми и определяется сохраняющееся после стимула потребление кислорода.

Сводка параметров

В таблице 2 приведены ключевые параметры модели в трех конфигурациях: исходной [Kenny et al., 2018], калиброванной (этап I настоящей работы) и финальной (этап II). Изменения относятся к двум качественно разным типам. Во-первых, в модель введены два *новых члена*, отсутствующих в исходной модели: феноменологический член связи EET → Ca_i в уравнении баланса Ca^{2+} ГМК (уравнение (1)) с параметрами $G_{\mathrm{EET},i}$ (калибруется) и $K_{\mathrm{EET},i}$ = 0,9 мкМ (фиксирован) и уравнение метаболической инерции потребления кислорода (уравнение (2)), вводящее новую переменную состояния $\mathrm{CMRO}_{2,n}$ (постоянная времени $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$), то есть дополнительное ОДУ. Во-вторых, для нескольких уже присутствующих в модели параметров уточнены значения (*параметрические калибровки*). Таким образом, переход от исходной модели к калиброванной — это не только подбор числовых значений, но и качественное (структурное) расширение модели.

Таблица 2. Ключевые параметры модели в трех конфигурациях. Параметры новых членов модели вынесены в верхнюю группу (прочерк в столбце «Исходная» означает, что в исходной модели соответствующего члена нет); нижняя группа — калибровки значений уже существующих параметров. Калиброванная конфигурация соответствует подключенным пути EET и метаболической инерции; финальная конфигурация дополнительно учитывает усиление KIR и ускорение динамики поперечных мостиков для воспроизведения овершута. Литературные источники обосновывают физиологически значения параметров

Параметр	Исходная	Калиброванная	Финальная	Обоснование
Параметры новых членов модели (в исходной модели отсутствуют)				
$G_{\mathrm{EET},i}$ (мкМ с$^{-1}$), уравнение (1)	—	0,03	0,035	[Earley et al., 2005]
$K_{\mathrm{EET},i}$ (мкМ), уравнение (1)	—	0,9	0,9	[Earley et al., 2005]
$\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ (с), уравнение (2)	—	20	8	[Hua et al., 2011]
Параметрические калибровки (изменение значений существующих параметров)				
$\mathrm{SC}_{\mathrm{coup}}$	11,5	4,0	6,0	[Ventura, Harris, 1999]
C_i (мкМ с$^{-1}$)	55	15	15	[Dabertrand et al., 2013]
d	0,4	0,3	0,3	[Ito et al., 2003]
τ_{MTT} (с)	3	6	3	[Ibaraki et al., 2007]
$F_{\mathrm{KIR},i}$	750	750	**1500**	эмпирическая калибровка, механизм [Filosa et al., 2006]
w_{Mech}	1,7	1,7	**3,2**	[Hai, Murphy, 1988]

Методы

Численное решение

Модель реализована на языке Python 3.11 в виде авторской программы с использованием библиотек NumPy и SciPy [Virtanen et al., 2020]; специализированные готовые пакеты для модели НГВЕ не применялись. Корректность реализации проверена воспроизведением опубликованных результатов исходной модели [Kenny et al., 2018]. Система из 73 ОДУ интегрировалась методом обратного дифференцирования (backward differentiation formula, BDF), реализованным в функции `scipy.integrate.solve_ivp`, с адаптивным внутренним шагом и контролем локальной погрешности (относительная точность 10^{-6}); максимальный шаг ограничивался величиной $\Delta t_{\max} = 0{,}1$ с. Интервал моделирования составлял $t \in [0, 350]$ с, момент начала стимуляции — $t = 100$ с. Один расчет занимал около 12 минут на одном процессорном ядре. Метод BDF выбран за его устойчивость при работе с жесткой системой, обусловленной сочетанием быстрых воротных переменных Ходжкина – Хаксли (характерное время ~ 1 мс) и медленных гемодинамических переменных (характерное время ~ 10 с): неявная схема BDF с адаптивным контролем погрешности позволяет интегрировать такие системы без потери устойчивости.

Протокол стимуляции

Входной стимул представлял собой прямоугольный импульс тока $I(t)$, подаваемый на компартмент сомы/аксона нейрона:

$$I(t) = I_{\mathrm{strength}} \cdot \Pi\left(t - t_0,\, t_0 + T_{\mathrm{stim}}\right),$$

где I_{strength} — амплитуда тока (по умолчанию 0,020 мА см$^{-2}$), $t_0 = 100$ с — момент включения, T_{stim} — длительность стимула, Π — прямоугольная импульсная функция. В стандартной парадиг-

ме калибровки использовалось $T_{\text{stim}} = 20$ с; в исследовании овершута и при проверке диапазона условий применялись $T_{\text{stim}} \in \{10, 20, 30, 50\}$ с и $I_{\text{strength}} \in \{0{,}016; 0{,}018; 0{,}020; 0{,}022\}$ мА см$^{-2}$.

Критерии качества сигнала BOLD

Для систематической оценки поведения модели из каждого расчета извлекались следующие метрики:

- *амплитуда пика*: максимальное относительное превышение BOLD над базовым уровнем;
- *время достижения пика*: время от начала стимуляции до пика (целевой диапазон: 5–8 с [Shen et al., 2008]);
- *амплитуда плато*: средний уровень BOLD за последние 5 с стимуляции (целевой диапазон: +1–5 % [Buxton et al., 2004]);
- *соотношение овершута*: $\frac{V_{\text{peak}} - V_{\text{plateau}}}{V_{\text{plateau}}} \cdot 100\,\%$ (целевое значение: $> 20\,\%$ [Shen et al., 2008]);
- *глубина постстимульного снижения*: минимум BOLD ниже базового уровня после окончания стимула (целевой диапазон: $-0{,}5 \ldots -2\,\%$ [Hua et al., 2011]);
- *время восстановления*: время от точки максимального снижения до возврата в пределы ±0,2 % от базового уровня (ориентировочно ~ 28 с [Hua et al., 2011]).

Методика параметрического исследования

Исследование проводилось в два этапа. Этап I (калибровка) включал 11 систематических переборов, последовательно охватывающих связь «нейрон – астроцит», динамику кальция в ГМК и параметры баллонной модели. В каждом переборе изменялись один или два параметра при фиксированных остальных; получаемая форма BOLD оценивалась по указанным выше метрикам. Оптимизация направлялась скалярной целевой функцией, сочетающей взвешенные отклонения от всех целевых значений. Этот этап позволил предложить шесть модификаций управляющих параметров, улучшающих соответствие BOLD-сигнала критериям качества.

Этап II (овершут) состоял из 30 экспериментов в пяти раундах, в которых систематически варьировались параметры, влияющие на временное разделение быстрого (K^+/KIR) и медленного (EET) путей вазодилатации. Всего выполнено около 165 индивидуальных расчетов, суммарное время вычислений составило около 33 часов.

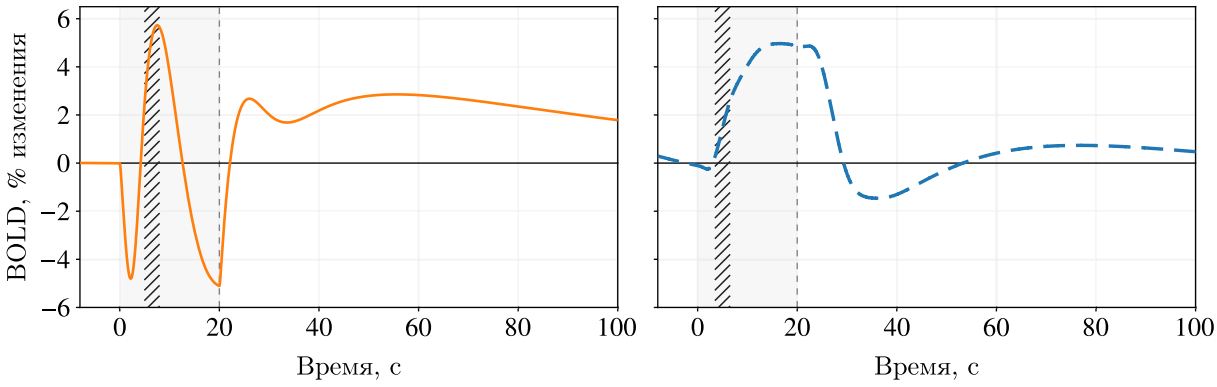
Результаты

Калибровка: устранение патологического снижения BOLD

Исходная модель НГВЕ [Kenny et al., 2018; Mathias et al., 2018] с параметрами $\text{SC}_{\text{coup}} = 11{,}5$, $C_i = 55$, $G_{\text{EET},i} = 0$, $\tau_{\text{CMRO}_2} = 0$, $d = 0{,}4$, $\tau_{\text{MTT}} = 3$ на устойчивую стимуляцию длительностью 20 с при $I = 0{,}020$ мА см$^{-2}$ дает форму отклика BOLD, которая не соответствует данным экспериментов: сигнал кратковременно достигает пика +5,7 % при ~ 7,5 с, затем падает до −5 % ниже базового уровня, тогда как стимуляция еще продолжается, как показано на рис. 2.

Это противоречит данным фМРТ-исследований, согласно которым BOLD остается на повышенном уровне в течение всей стимуляции [Hua et al., 2011; Buxton et al., 2004].

Прослеживание причинно-следственных связей по цепи нейроваскулярного сопряжения указывает на следующий механизм. Радиус сосуда достигал пика +5,4 %, после чего снижался до +1,9 % в ходе стимуляции. Поскольку CBF пропорционален R^4, это приводило к падению CBF от +23 % на пике до +7,6 %. В исходной модели присутствовали два пути вазодилатации.



(а) Исходная модель (б) Калиброванная модель

Рис. 2. Отклик BOLD исходной (а) и калиброванной (б) моделей при I = 0,020 мА см$^{-2}$ и длительности стимула 20 с. В исходной модели (SC_{coup} = 11,5, C_i = 55, без EET и метаболической инерции) сигнал кратковременно достигает пика +5,7 % при ∼7,5 с, а затем падает до −5 % во время продолжающейся стимуляции. Калиброванная модель поддерживает устойчивое плато +5,0 % с постстимульным снижением −1,46 % и плавным восстановлением к базовому уровню, однако ее пик приходится на 16,5 с — далеко за пределами целевого диапазона; устранение этого расхождения и составило второй этап работы. Затененная область — период стимуляции (t = 0–20 с). Время отсчитывается от начала стимуляции (t = 0). Штриховкой показан целевой диапазон времени достижения пика (5–8 с) [Shen et al., 2008]. Наблюдаемая в исходной модели форма сигнала BOLD с выраженным спадом во время стимуляции не соответствует экспериментальным данным [Hua et al., 2011; Buxton et al., 2004]

K^+/KIR-канальный отклик является быстрым (характерное время нарастания ∼2 с), но кратковременным: периваскулярный K^+ достигает максимума и затем снижается, так что отклик адаптируется за ∼10 с. Второй — путь NO/цГМФ (медленный, но насыщенный в рабочей области функции Хилла с пренебрежимо малым динамическим диапазоном). Путь длительной вазодилатации отсутствовал.

Это согласуется с бимодальной функциональной гиперемией, наблюдавшейся Institoris и др. [Institoris et al., 2022], показавшими, что ранняя дилатация не зависит от астроцитарного Ca^{2+}, тогда как устойчивая дилатация требует астроцит-опосредованной сигнализации — с вовлечением EET и NMDA-рецепторов в поздний компонент. K^+/KIR-путь, продемонстрированный как механизм быстрой вазодилатации в срезах мозга [Filosa et al., 2006], обеспечивает быстрый компонент в текущей реализации модели. *In vivo* в нейроваскулярное сопряжение вносят вклад многие медиаторы, включая NO, простагландины и 20-HETE [Attwell et al., 2010].

В ходе вычислительных экспериментов перебор по значениям параметров $K_{m,\mathrm{mlcp}}$, R_{decay}, кинетическим параметрам астроцита, τ_{TAT} и γ_{O_2} не позволял устранить среднестимульное падение сигнала, поскольку динамика радиуса сосуда оставалась практически одинаковой при всех вариациях параметров. Был сделан вывод о необходимости расширения структуры модели.

В итоге внесены две структурные модификации. Во-первых, добавлен путь вазодилатации EET → ГМК (уравнение (1)) с $G_{\mathrm{EET},i}$ = 0,03 мкМ с$^{-1}$, обеспечивающий длительную вазодилатацию, управляемую астроцитарным кальцием. Коэффициент Хилла n = 2 отражает крутизну многоступенчатого каскада, $K_{\mathrm{EET},i}$ = 0,9 мкМ согласуется с субмикромолярной активностью EET в ГМК артериол [Earley et al., 2005]. Во-вторых, введена метаболическая инерция (уравнение (2)) с $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ = 20 с, отражающая сохранение постстимульного метаболического спроса, связанного с восстановлением работы Na^+/K^+-АТФазы [van Zijl et al., 2012].

Через систематические переборы (11 этапов) внесены четыре дополнительные параметрические коррекции. В итоге:

- коэффициент SC_{coup} уменьшен с 11,5 до 4,0 (в пределах диапазона, оцененного по морфометрии синаптической щели гиппокампа [Ventura, Harris, 1999; Kenny et al., 2018]), что снизило амплитуду пика BOLD с +15 % до +5,5 %;

- константа скорости CICR C_i уменьшена с 55 до 15 мкМ $с^{-1}$, что устранило патологические колебания CICR; это снижение согласуется с наблюдениями, что ГМК церебральных паренхиматозных артериол демонстрируют преимущественно Ca^{2+}-волны, а не искры [Dabertrand et al., 2013];

- показатель Грубба установлен равным $d = 0{,}3$ на основании измерений методом ПЭТ у человека ($d = 0{,}29$ [Ito et al., 2003]) и оптической визуализации у грызунов ($d \approx 0{,}3$ [Jones et al., 2001]);

- среднее время прохождения увеличено до $\tau_{MTT} = 6$ с (выше ПЭТ-измеренного диапазона ~ 3–5 с [Ibaraki et al., 2007], что выбрано для замедления фильтра HbR); это избирательно снизило переходный пик BOLD, не затронув устойчивое плато, и позволило преодолеть границу Парето между амплитудой пика и формой сигнала.

Калиброванная модель (рис. 2, *б*) в стандартных условиях ($I = 0{,}020$, длительность стимула — 20 с) обеспечивает устойчивое плато BOLD +5,0 % с постстимульным снижением −1,46 % и плавным восстановлением к базовому уровню. Сигнал BOLD более не падает во время стимуляции: плато поддерживается на уровне +5,0 % в течение всей 20-секундной стимуляции в отличие от падения до −5 % в исходной модели. Постстимульное снижение улучшилось с −5,1 % (артефакт на окончании стимула) до −1,46 % (физиологическое постстимульное снижение). В ходе калибровки замечено, что параметр τ_{CMRO_2} контролирует уровень плато во время стимуляции, но не глубину постстимульного снижения. В модели снижение может иметь преимущественно сосудистое происхождение: овершут Ca_i в ГМК, вызванный остаточным IP_3 и усилением через CICR, может приводить к активной вазоконстрикции после окончания стимула.

Овершут: воспроизведение канонической формы BOLD

В калиброванной модели отсутствует начальный овершут BOLD: пик при 16,5 с представляет собой монотонный подъем, а не кратковременный скачок, превышающий плато. В экспериментах отклик BOLD обычно характеризуется кратковременным пиком в первые 5–8 с, превышающим устойчивое плато [Shen et al., 2008; Buxton et al., 2004].

Систематическое исследование, включающее 30 экспериментов в пяти раундах, выявило механизм генерации овершута. В раунде 1 (6 экспериментов) установлено, что изменение параметров SC_{coup}, τ_{TAT}, τ_{CMRO_2} и C_i само по себе не позволяет получить овершут из 15-секундного подъема CBF: многоступенчатый каскад нейроваскулярного сопряжения вносит суммарную задержку порядка ~ 15 с, что препятствует временному расхождению между HbR и CBV.

Ключевое наблюдение раунда 3 позволило переформулировать задачу: в калиброванной модели уже присутствовал «скрытый» овершут — пик BOLD при 16,5 с превышал устойчивое плато на 30 %. Овершут существовал, неверным было лишь время его достижения. Поэтому дальнейшее исследование было направлено на ускорение подъема CBF, а не на создание нового механизма овершута.

Полное факторное сравнение 2×2 ($F_{KIR,i} \in \{750; 1500\}$, $w_{Mech} \in \{1{,}7; 3{,}2\}$; $I = 0{,}020$ мА $см^{-2}$, стимул — 20 с) показывает, что ускорение динамики поперечных мостиков само по себе обеспечивает каноническое время достижения пика (6,8 с уже при $F_{KIR,i} = 750$); усиление KIR для этого не требуется, но именно оно приводит уровень в конце стимуляции к наблюдаемому значению (с +4,6 % до +3,5 %) и тем самым формирует отношение овершута. Кривые и полная таблица метрик приведены в дополнительных материалах.

Усиление проводимости каналов KIR ($F_{\mathrm{KIR},i}$: 750 → 1500). Увеличение масштабирующего коэффициента KIR разделяет время подъема CBF и его амплитуду. При $\mathrm{SC}_{\mathrm{coup}} = 6$ амплитуда пика BOLD сохранялась на уровне ~ 4,7–5,2 % при изменении $F_{\mathrm{KIR},i}$ = 750–2750, тогда как время пика сокращалось с 12,2 с до 9,2 с. Отметим, что $F_{\mathrm{KIR},i}$ — не измеряемая проводимость канала, а приведенный масштабирующий коэффициент KIR-потока; исходное значение 750 также не является результатом измерения [Dormanns et al., 2015]. Значение $F_{\mathrm{KIR},i}$ = 1500 получено эмпирической калибровкой по форме отклика BOLD. Экспериментальные данные подтверждают сам механизм K^+-зависимой активации KIR в ГМК церебральных артериол [Filosa et al., 2006], но не задают численное значение этого коэффициента. Установлен верхний предел $F_{\mathrm{KIR},i} \leqslant 1750$: при больших значениях KIR-обусловленный базальный тонус подавляет длительную EET-опосредованную дилатацию, вызывая среднестимульное падение сигнала.

Ускорение динамики поперечных мостиков (w_{Mech}: 1,7 → 3,2). Оставшаяся временная задержка связана с двухшаговой цепью: вынос Ca_i (~ 4,5 с, биофизическая константа) и отсоединение поперечных мостиков (~ 3,5 с при w_{Mech} = 1,7, настраиваемая). При w_{Mech} = 3,2 временная постоянная «защелкнутых» мостиков снижается с 5,9 с до 3,1 с, а пик BOLD смещается с 10,8 с на 6,8 с — в целевом диапазоне 5–8 с. Параметры Хая – Мёрфи изначально были подогнаны по данным гладких мышц сонной артерии свиньи [Hai, Murphy, 1988]; динамика поперечных мостиков церебральных артериол, вероятно, отличается.

Совместный эффект этих двух параметрических изменений показан на рис. 3.

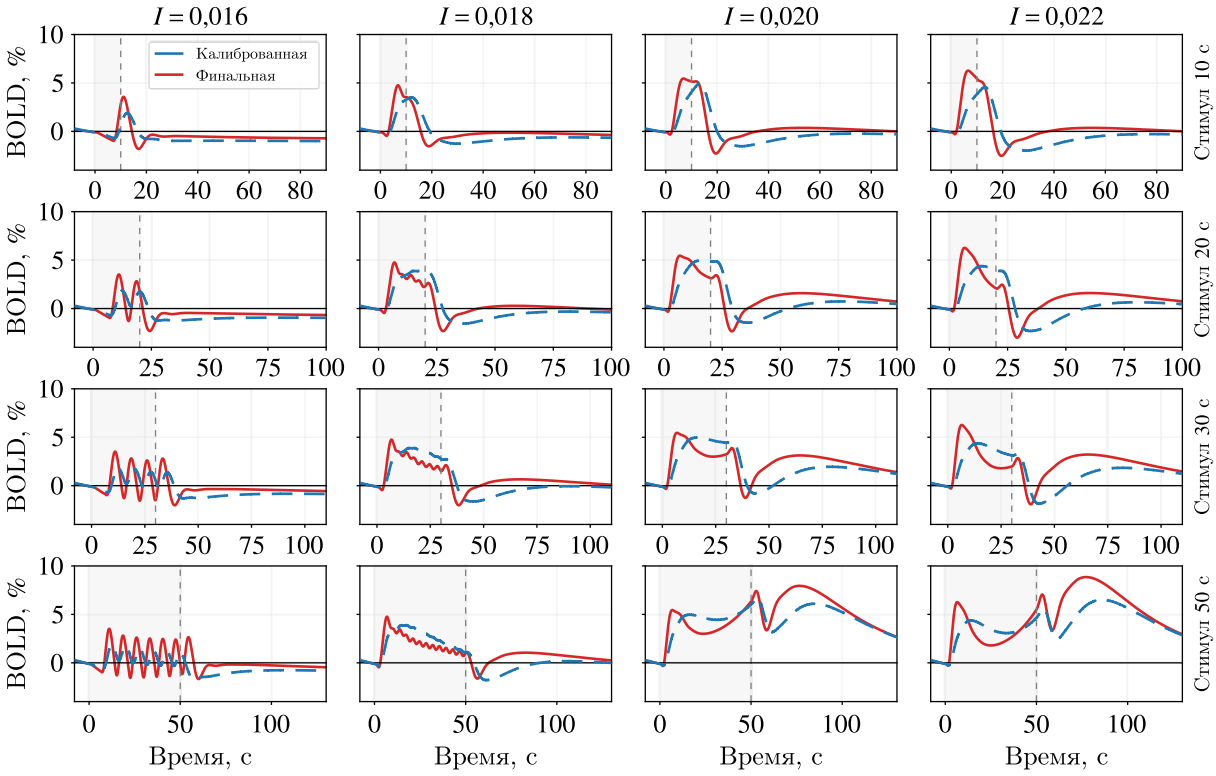


Рис. 3. Сравнение откликов BOLD для двух конфигураций модели по всему исследованному диапазону условий стимуляции: четыре длительности стимула (строки: 10, 20, 30, 50 с) и четыре входных тока (столбцы: I = 0,016; 0,018; 0,020; 0,022 мА см$^{-2}$). Пунктирная синяя линия — калиброванная модель (устойчивое плато, овершут отсутствует). Красная линия — финальная модель (канонический овершут, плато и постстимульное снижение). В диапазоне токов I = 0,018–0,022 мА см$^{-2}$ финальная модель воспроизводит канонический овершут. Затененные области — периоды стимуляции

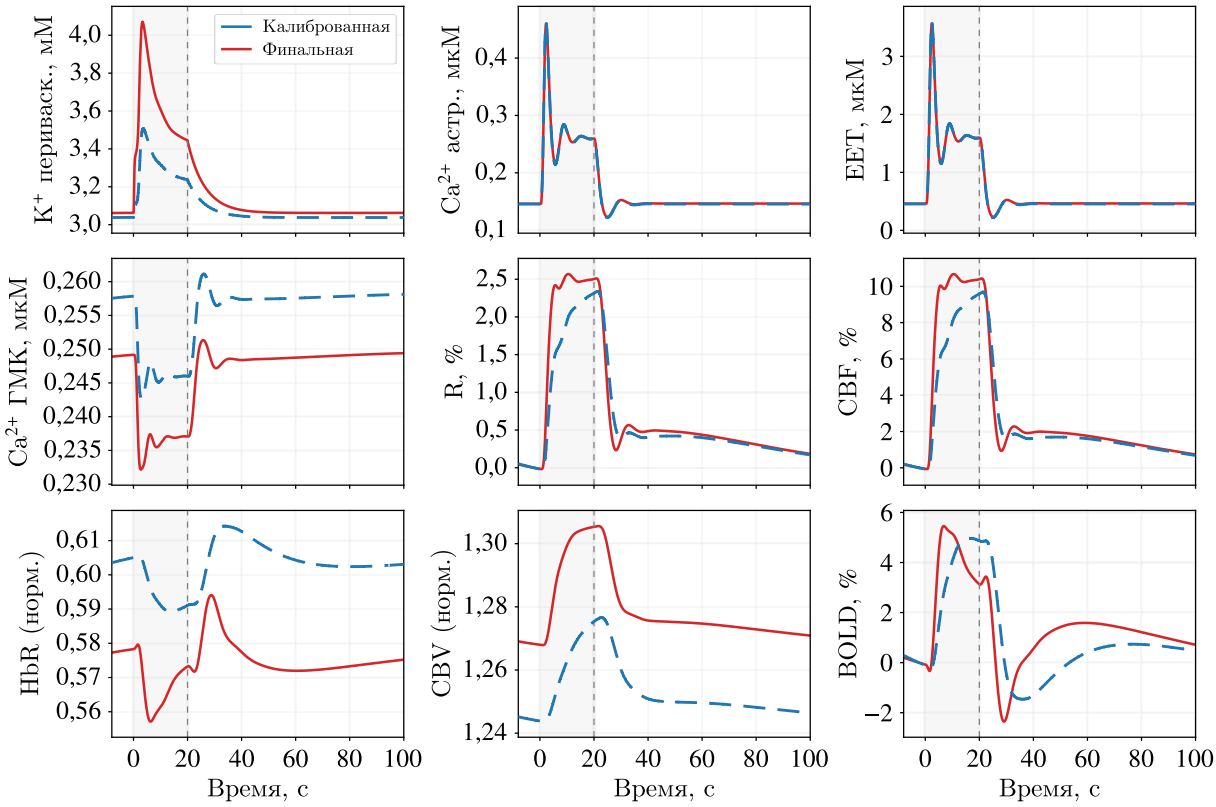


Рис. 4. Динамика девяти переменных модели при стандартных условиях (I = 0,020 мА см$^{-2}$, длительность стимула — 20 с) для калиброванной и финальной конфигураций. Панели прослеживают сигнал от периваскулярного K^+ (K_p, мМ) через Ca^{2+} астроцита, EET, Ca^{2+} ГМК, радиус сосуда, CBF, HbR и CBV до BOLD. Двухпутевая архитектура видна явно: быстрый K^+/KIR-путь (панель K_p) формирует начальный овершут, тогда как медленный EET-путь (панель EET) поддерживает устойчивое плато. Пунктирная синяя линия — калиброванная модель; красная линия — финальная модель

Сопоставление расчетной динамики переменных модели (рис. 4) иллюстрирует последовательность изменений, лежащую в основе овершута. Последовательность $K_p \rightarrow KIR/Ca_i \rightarrow R \rightarrow$ $\rightarrow$ CBF $\rightarrow$ HbR $\rightarrow$ BOLD позволяет предположить, что овершут формируется быстрым K^+/KIR-путем (характерное время $\sim$5–7 с), а устойчивое плато поддерживается медленным EET-путем (характерное время $>$30 с). Эти два пути действуют на принципиально различных временных масштабах, и их суперпозиция формирует переход «овершут – плато», определяющий каноническую форму BOLD.

В таблице 3 представлено количественное сравнение метрик BOLD для трех конфигураций.

Сохранение формы отклика при варьировании условий стимуляции и границы применимости модели

Финальную и калиброванную конфигурации рассчитывали при четырех длительностях стимула (10, 20, 30, 50 с) и четырех входных токах (I = 0,016; 0,018; 0,020; 0,022 мА см$^{-2}$) — 16 условий стимуляции для каждой конфигурации, всего 32 расчета. Цель этого этапа — ненезависимая экспериментальная валидация: целевые значения метрик уже использовались как критерий на этапе калибровки. Задача состояла в том, чтобы установить, в каких границах длительности и интенсивности стимула сохраняется полученная форма отклика.

Расчеты (рис. 5) позволили установить следующее.

Таблица 3. Метрики сигнала BOLD при I = 0,020 мА см$^{-2}$, длительности стимула 20 с для трех конфигураций модели. В финальной модели пик превышает плато (овершут), в калиброванной модели пик ≈ плато (овершут отсутствует). Глубина постстимульного снижения −2,36 % несколько превышает целевой диапазон

Метрика	Исходная	Калиброванная	Финальная	Целевой диапазон
Пик BOLD (%)	+5,7 (всплеск)	+5,0 (подъем)	+5,46 (овершут)	4–6
Время пика (с)	~ 7,5, затем падение	16,5	**6,8**	5–8
Плато (%)	−5 (падение)	+4,8	+4,0	3–4
Пик > плато?	нет (падение)	нет (подъем)	**да** (овершут)	да
Снижение (%)	−5,1 (артефакт)	−1,46	−2,36	−0,5 . . . − 2
Восстановление (с)	2	28	~ 11	~ 28
Пик CBF (%)	+13,8	+9,6	+11,4	—

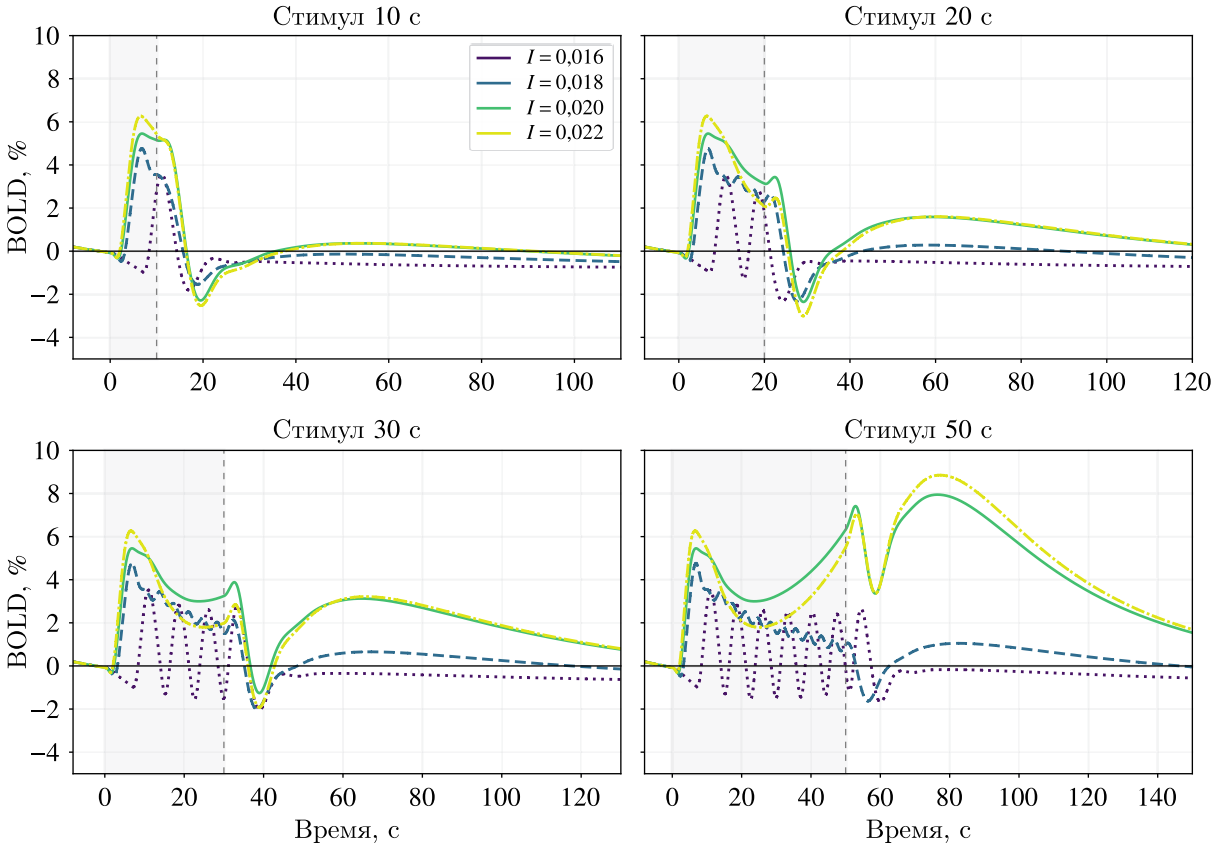


Рис. 5. Отклик BOLD финальной модели при четырех длительностях стимула (панели) и четырех входных токах (линии в каждой панели). Время достижения пика (6,6–6,8 с) не зависит от длительности стимула при I = 0,018–0,022 мА см$^{-2}$. Каноническая форма «овершут – плато – снижение» устойчива при 10–30 с. При 50 с (правая нижняя панель) после окончания стимула формируется патологический второй пик, превышающий начальный овершут. При I = 0,016 (точечные линии) — околопороговый режим (редкая импульсация). Затененная область — период стимуляции

Время достижения пика соответствует экспериментальному целевому диапазону. При I = 0,018–0,022 мА см$^{-2}$ пик BOLD наблюдается при 6,6–6,8 с во всех исследованных длительностях стимула (10, 20, 30 с), что попадает в экспериментальный диапазон 5–8 с [Shen et al., 2008; Buxton et al., 2004]. Время пика задается собственной временной постоянной быстрого

K^+/KIR-пути ($K_p \rightarrow$ KIR $\rightarrow v_i \rightarrow Ca_i \rightarrow$ поперечные мостики $\rightarrow R \rightarrow$ CBF), который завершает свое нарастание до окончания стимула при всех исследованных длительностях.

Амплитуда пика масштабируется входным током, а не длительностью. Для заданного значения I пик BOLD сохраняется в диапазоне +4,76–6,27 % при всех длительностях. Длительность стимула определяет только уровень плато и постстимульную динамику.

Начальный провал присутствует. Небольшой начальный провал (~ -1 %, длительность $\sim$ 1–2 с) наблюдается на начальном участке стимула во всех надпороговых кривых (рис. 5), что согласуется с физиологическим начальным провалом, традиционно связываемым с ранним извлечением кислорода до подъема CBF. Провал возникает естественным образом из сочетания фильтра метаболической инерции (τ_{CMRO_2}) и динамики баллонной модели, без специальной подгонки параметров.

Устойчивый рабочий диапазон. Форма овершута устойчива при I = 0,018–0,022 мА см$^{-2}$ и длительностях стимула 10–30 с. При I = 0,016 отклик BOLD качественно иной — с начальным отрицательным отклонением, без выраженного овершута и с заметными низкочастотными колебаниями. Причина в том, что при I = 0,016 мА см$^{-2}$ входной ток находится вблизи порога возбуждения и нейрон генерирует редкие (с частотой $\sim$ 5 Гц) спайки, которые вызывают дискретные выбросы K^+ в периваскулярное пространство и порождают заметные низкочастотные колебания гемодинамического отклика (видны на кривых I = 0,016, рис. 5). Таким образом, режим I = 0,016 отражает ожидаемую пороговую чувствительность модели и лежит за пределами рабочего диапазона (I = 0,018–0,022 мА см$^{-2}$).

Подчеркнем, что указанные колебания интерпретируются как свойство околопорогового режима нейронного блока модели, а не как экспериментально подтвержденное явление. Здесь «околопороговый» означает близость к порогу генерации потенциалов действия модельным нейроном, а $\approx$ 5 Гц — частоту его разрядов, а не частоту предъявления стимула, поэтому прямое сопоставление с экспериментами по зависимости BOLD от интенсивности стимула затруднено: в них анализируются скалярные характеристики усредненного по реализациям отклика. По частоте ($\approx$ 0,2–0,5 Гц) и по механизму эти колебания не совпадают с классической вазомоцией ($\approx$ 0,1 Гц) [Mateo et al., 2017]. Данный режим исключен из заявленной области применимости и используется как проверка пороговой чувствительности модели.

Патологический второй пик при стимуле 50 *с.* При 50-секундной стимуляции в обеих конфигурациях модели после окончания стимула формируется второй пик BOLD, превышающий начальный K^+/KIR-овершут, что инвертирует каноническую форму «овершут – плато – снижение». Это ранее существовавшее ограничение динамики Ca_k в модели астроцита, не связанное с финальной конфигурацией: медленный EET-путь накапливается до уровней, достаточных для вторичной волны дилатации. Расчеты указывают на приблизительно линейное накопление Ca_k с длительностью стимула ($\sim$ 0,25 мкМ при 10 с, $\sim$ 0,35 мкМ к моменту окончания 50-секундного стимула), что в итоге превосходит переходный K^+/KIR-компонент и нарушает баланс двух путей.

Калиброванная модель не воспроизводит овершут. В 16 тестовых условиях калиброванная модель демонстрирует монотонный подъем со временем пика 10–17 с, причем пик никогда не превышает плато. Полный факторный расчет показывает, что ускорение динамики поперечных мостиков само по себе обеспечивает каноническое время достижения пика; усиление KIR для этого не требуется, но приводит уровень в конце стимуляции к наблюдаемому значению и тем самым формирует отношение овершута.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют предположить, что канонический овершут BOLD в рассматриваемой биофизической модели НГВЕ формируется суперпозицией двух путей вазодилатации, действующих на разных временных масштабах: быстрого K^+/KIR-пути ($\sim$ 5–7 с), обеспе-

чивающего начальный переходный отклик, и медленного EET-пути (> 30 с), поддерживающего устойчивое плато. Такой двухвременной механизм отличается от объяснений овершута в других модельных системах. Многомасштабная модель Стена и др., валидированная по экспериментальным данным нескольких биологических видов, воспроизводит форму отклика через взаимодействие нейронных путей (быстрая NO-опосредованная дилатация, более медленный PGE2-путь, поддерживающий сигнал, и еще более медленный NPY-путь, определяющий постстимульное снижение) в рамках трехкомпартментной сосудистой модели Виндкесселя (артериолы – капилляры – венулы), связанной с моделью формирования сигнала BOLD [Sten et al., 2023], не включая в рассмотрение ионные каналы и динамику поперечных мостиков, которые формируют предшествующий отклик CBF. Настоящая работа работает на дополняющем уровне рассмотрения: вместо подгонки весов путей к экспериментальным данным BOLD она прослеживает овершут до конкретных биофизических механизмов — проводимости KIR, кинетики поперечных мостиков и EET-опосредованного снижения Ca^{2+} (ур. (1)), — выявляя через 30 экспериментов параметрические режимы, формирующие каждую особенность канонического отклика BOLD.

Выявленная здесь двухпутевая архитектура согласуется с экспериментально установленной парадигмой бимодального нейроваскулярного сопряжения по данным Institoris и др. [Institoris et al., 2022] и прямого сопряжения «нейрон – артериола» по данным Zhang и др. [Zhang et al., 2024]. Быстрое выделение K^+ при разряде нейронов активирует KIR-каналы на ГМК в течение 2–3 с (видно на панели K_p рис. 4), тогда как астроцит-опосредованная EET-сигнализация развивается на временах 10–30 с по мере накопления Ca_k. Временное разделение между этими путями, усиленное зависимостью R^4 CBF от радиуса сосуда, порождает гемодинамический овершут.

Подход Варфоломеева и др. [Varfolomeev et al., 2019; Varfolomeev et al., 2021], рассматривающий нейроваскулярное сопряжение как кинетику химических реакций на макроскопическом уровне, описывает общую динамику BOLD, но не разрешает клеточные механизмы, которые могут формировать овершут. Настоящий биофизический подход является дополняющим: он позволяет предположить, что овершут может быть следствием специфической динамики ионных каналов (воротный механизм KIR) и кинетики сократительных белков (цикл поперечных мостиков), действующих на других временных масштабах, нежели кальциевая сигнализация астроцита. Подобную информацию трудно получить из кинетических моделей, работающих на более высоком уровне абстракции.

Постстимульный подъем EET (повышение BOLD на +2–3 % через ~ 30 с после окончания стимула, вызванное медленным выведением астроцитарного Ca_k с характерным временем ~ 30–60 с) представляет собой известное ограничение. Однако этот подъем является ранее существовавшим свойством модели астроцита: калиброванная конфигурация (без параметров для овершута) демонстрирует тот же подъем при длительности стимула 30 с. Более того, величина подъема оказалась инвариантной ко всем исследованным параметрам нижестоящих уровней (w_{Mech} = 1,7–3,2, $\tau_{\mathrm{CMRO_2}}$ = 8–20 с, τ_{MTT} = 2–3 с, $F_{\mathrm{KIR},i}$ = 750–2750), что указывает на необходимость модификаций IP_3/Ca^{2+}-динамики астроцита для его устранения, например введения явного механизма деградации EET, не зависящего от Ca_k.

Следует отметить несколько ограничений. Степенная зависимость CBF от радиуса сосуда представляет собой идеализированную локальную аппроксимацию: оно не учитывает перераспределение давления в сосудистой сети при локальной дилатации и зависимость кажущейся вязкости крови от диаметра микрососуда. Снижение скорости CICR (C_i: 55 → 15 мкМ $с^{-1}$) и масштабирование динамики поперечных мостиков (w_{Mech}: 1,7 → 3,2) представляют собой феноменологические корректировки, мотивированные различиями между типами мышечной ткани, а не прямыми измерениями на церебральных артериолах. Область применимости модели ограничена: стимулы длительностью более ~ 30 с вызывают насыщение EET в обеих конфигура-

циях модели, что ограничивает применимость блоковыми парадигмами длительностью 10–30 с. Постстимульное восстановление происходит быстрее, чем обычно наблюдается экспериментально, что, возможно, связано с ускоренной динамикой поперечных мостиков. Перспективные направления дальнейшей работы включают: (i) расширение области применимости на стимулы длительностью более 30 с, при которых насыщение EET в настоящее время нарушает отклик BOLD; (ii) устранение постстимульного подъема EET (избыток +2–3 % BOLD при ∼ 30 с после окончания стимула); (iii) эффекты сетевого масштаба при связывании нескольких НВЕ.

Отдельного внимания заслуживает перспектива применения методов машинного обучения и автоматизированной оптимизации к задаче подбора параметров модели. Модель НГВЕ содержит более 300 параметров, и систематическое вычислительное исследование, выполненное в настоящей работе (30 экспериментов, ∼ 165 расчетов), охватывает лишь малую часть параметрического пространства. Задачу естественно сформулировать как обратную задачу идентификации параметров механистической модели по форме наблюдаемого отклика [Gonçalves et al., 2020] и решать методами байесовской оптимизации [Shahriari et al., 2016] или эволюционных стратегий. Поскольку один прямой расчет занимает ∼ 12 мин, ускорить поиск позволяет обучение суррогатной модели (нейросетевого эмулятора) на множестве уже выполненных расчетов, в том числе в парадигме физически информированных нейронных сетей [Raissi et al., 2019]. Более амбициозное направление — построение замкнутого автоматизированного цикла, в котором итеративно подбираются как значения параметров, так и структура модели: от прямого извлечения управляющих уравнений из данных [Brunton et al., 2016] до управляемого большими языковыми моделями цикла «предложение → автоматическая оценка → уточнение» [Romera-Paredes et al., 2024; Yang et al., 2024]. Существенным преимуществом детальной биофизической модели является возможность привлечения экспериментальных данных не только по конечному сигналу BOLD, но и по промежуточным звеньям сигнальной цепи (динамика CBF, радиуса сосуда, концентраций Ca^{2+}), что позволяет формулировать задачу как многокритериальную и значительно сужает допустимую область параметров. Следует, однако, подчеркнуть, что проведенный в настоящей работе анализ был направлен не только на достижение нужной формы сигнала, но и на выявление конкретных биофизических механизмов (EET-путь, динамика KIR и поперечных мостиков), ответственных за каждую особенность отклика, — информацию, которую автоматическая оптимизация сама по себе не предоставляет.

Заключение

Существующие версии биофизической модели нейроглиоваскулярной единицы позволяют проследить, как электрическая активность нейронов превращается в измеряемый сигнал BOLD, однако предсказывают физиологически некорректную форму отклика: вместо устойчивого повышения сигнала во время стимуляции BOLD кратковременно нарастал, а затем падал ниже базового уровня. В настоящей работе показано, что причиной этого является неполнота модели, а именно — отсутствие в модели пути устойчивой вазодилатации, опосредованного эпоксиэйкозатриеновыми кислотами (EET).

Дополнив модель двумя структурными элементами — действием EET на концентрацию кальция в гладкомышечной клетке и фильтром метаболической инерции потребления кислорода, а также уточнив значения нескольких параметров по литературным данным, удалось устранить нефизиологичное падение сигнала и воспроизвести устойчивое плато BOLD с корректным постстимульным снижением. Далее, систематическое вычислительное исследование (30 экспериментов, около 165 расчетов) показало, что ускорение динамики поперечных мостиков само по себе обеспечивает каноническое время достижения пика, тогда как усиление вклада калиевых каналов внутреннего выпрямления (KIR) для этого не требуется, но приводит уровень в конце

стимуляции к наблюдаемому значению и тем самым формирует отношение овершута. Таким образом, овершут в модели возникает как суперпозиция двух путей вазодилатации, действующих на разных временных масштабах: быстрого K^+/KIR-перехода, формирующего начальный пик, и медленного EET-пути, поддерживающего плато.

Модель проверена на сетке из 16 условий стимуляции (32 расчета для двух конфигураций) в установленной области применимости (I = 0,018–0,022 мА см$^{-2}$, длительность стимула — 10–30 с). Инвариантность времени достижения пика относительно длительности стимула (6,6–6,8 с) указывает на то, что овершут отражает собственный гемодинамический механизм модели, а не артефакт, зависящий от параметров стимула. Среди перспективных направлений дальнейшей работы — модификация кальциевой динамики астроцита для устранения постстимульного подъема EET, расширение области применимости на стимулы длительностью более 30 с, объединение нескольких нейроглиоваскулярных единиц в сетевую модель для интерпретации данных фМРТ на уровне вокселей, а также автоматизация подбора параметров модели методами машинного обучения.

Список литературы (References)

Attwell D., Buchan A. M., Charpak S., Lauritzen M., MacVicar B. A., Newman E. A. Glial and neuronal control of brain blood flow // Nature. — 2010. — Vol. 468. — P. 232–243.

Brunton S. L., Proctor J. L., Kutz J. N. Discovering governing equations from data by sparse identification of nonlinear dynamical systems // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2016. — Vol. 113, No. 15. — P. 3932–3937.

Buxton R. B., Uludag K., Dubowitz D. J., Liu T. T. Modeling the hemodynamic response to brain activation // NeuroImage. — 2004. — Vol. 23, Suppl. 1. — P. S220–S233.

Buxton R. B., Wong E. C., Frank L. R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model // Magnetic Resonance in Medicine. — 1998. — Vol. 39, No. 6. — P. 855–864.

Dabertrand F., Nelson M. T., Brayden J. E. Ryanodine receptors, calcium signaling, and regulation of vascular tone in the cerebral parenchymal microcirculation // Microcirculation. — 2013. — Vol. 20. — P. 307–316.

Davis T. L., Kwong K. K., Weisskoff R. M., Rosen B. R. Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1998. — Vol. 95, No. 4. — P. 1834–1839.

Dormanns K., van Disseldorp E. M. J., Brown R. G., David T. Neurovascular coupling and the influence of luminal agonists via the endothelium // Journal of Theoretical Biology. — 2015. — Vol. 364. — P. 49–70.

Earley S., Heppner T. J., Nelson M. T., Brayden J. E. TRPV4 forms a novel Ca^{2+} signaling complex with ryanodine receptors and BK_{Ca} channels // Circulation Research. — 2005. — Vol. 97. — P. 1270–1279.

Farr H., David T. Models of neurovascular coupling via potassium and EET signalling // Journal of Theoretical Biology. — 2011. — Vol. 286. — P. 13–23.

Filosa J. A., Bonev A. D., Straub S. V., Meredith A. L., Wilkerson M. K., Aldrich R. W., Nelson M. T. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain // Nature Neuroscience. — 2006. — Vol. 9, No. 11. — P. 1397–1403.

Friston K. J., Mechelli A., Turner R., Price C. J. Nonlinear responses in fMRI: the balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics // NeuroImage. — 2000. — Vol. 12, No. 4. — P. 466–477.

Girouard H., Bonev A. D., Hannah R. M., Meredith A., Aldrich R. W., Nelson M. T. Astrocytic endfoot Ca^{2+} and BK channels determine both arteriolar dilation and constriction // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2010. — Vol. 107, No. 8. — P. 3811–3816.

Gonçalves P. J., Lueckmann J.-M., Deistler M., Nonnenmacher M., Öcal K., Bassetto G., Chintaluri C., Podlaski W. F., Haddad S. A., Vogels T. P., Greenberg D. S., Macke J. H. Training deep neural density estimators to identify mechanistic models of neural dynamics // eLife. — 2020. — Vol. 9. — P. e56261.

Grubb R. L., Raichle M. E., Eichling J. O., Ter-Pogossian M. M. The effects of changes in $PaCO_2$ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time // Stroke. — 1974. — Vol. 5, No. 5. — P. 630–639.

Hai C. M., Murphy R. A. Cross-bridge phosphorylation and regulation of latch state in smooth muscle // American Journal of Physiology – Cell Physiology. — 1988. — Vol. 254, No. 1. — P. C99–C106.

Havlicek M., Roebroeck A., Friston K., Gardumi A., Ivanov D., Uludag K. Physiologically informed dynamic causal modeling of fMRI data // NeuroImage. — 2015. — Vol. 122. — P. 355–372.

Hillman E. M. C. Coupling mechanism and significance of the BOLD signal: a status report // Annual Review of Neuroscience. — 2014. — Vol. 37. — P. 161–181.

Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // The Journal of Physiology. — 1952. — Vol. 117, No. 4. — P. 500–544.

Hua J., Stevens R. D., Huang A. J., Pekar J. J., van Zijl P. C. M. Physiological origin for the BOLD poststimulus undershoot in human brain: vascular compliance versus oxygen metabolism // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. — 2011. — Vol. 31, No. 7. — P. 1599–1611.

Ibaraki M., Ito H., Shimosegawa E., Toyoshima H., Ishigame K., Takahashi K., Kanno I., Miura S. Cerebral vascular mean transit time in healthy humans: a comparative study with PET and dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. — 2007. — Vol. 27, No. 2. — P. 404–413.

Ilyin O. V. Modeling of one-dimensional nonlinear pulse waves in elastic vessels based on lattice Boltzmann equations // Computer Research and Modeling. — 2019. — Vol. 11, No. 4. — P. 707–722.

Institoris A., Vandal M., Peringod G., Catalano C., Tran C. H., Yu X., Visser F., Breiteneder C., Molina L., Khakh B. S., Nguyen M. D., Thompson R. J., Gordon G. R. Astrocytes amplify neurovascular coupling to sustained activation of neocortex in awake mice // Nature Communications. — 2022. — Vol. 13. — P. 7872.

Ito H., Kanno I., Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies // Annals of Nuclear Medicine. — 2005. — Vol. 19, No. 2. — P. 65–74.

Ito H., Kanno I., Ibaraki M., Hatazawa J., Miura S. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. — 2003. — Vol. 23, No. 6. — P. 665–670.

Jones M., Berwick J., Johnston D., Mayhew J. Concurrent optical imaging spectroscopy and laser-Doppler flowmetry: the relationship between blood flow, oxygenation, and volume in rodent barrel cortex // NeuroImage. — 2001. — Vol. 13, No. 6. — P. 1002–1015.

Kenny A., Plank M. J., David T. The role of astrocytic calcium and TRPV4 channels in neurovascular coupling // Journal of Computational Neuroscience. — 2018. — Vol. 44, No. 1. — P. 97–114.

Koenigsberger M., Sauser R., Bény J. L., Meister J. J. Effects of arterial wall stress on vasomotion // Biophysical Journal. — 2006. — Vol. 91. — P. 1663–1674.

Krüger G., Kleinschmidt A., Frahm J. Dynamic MRI sensitized to cerebral blood oxygenation and flow during sustained activation of human visual cortex // Magnetic Resonance in Medicine. — 1996. — Vol. 35, No. 6. — P. 797–800.

Leontiev O., Buxton R. B. Reproducibility of BOLD, perfusion, and $CMRO_2$ measurements with calibrated-BOLD fMRI // NeuroImage. — 2007. — Vol. 35, No. 1. — P. 175–184.

Logothetis N. K. What we can do and what we cannot do with fMRI // Nature. — 2008. — Vol. 453. — P. 869–878.

Logothetis N. K., Pauls J., Augath M., Trinath T., Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal // Nature. — 2001. — Vol. 412. — P. 150–157.

Longden T. A., Dabertrand F., Koide M. et al. Capillary K^+-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow // Nature Neuroscience. — 2017. — Vol. 20, No. 5. — P. 717–726.

Loshkarev R. I., Postnov D. E. Differences in predicted BOLD response due to different neuro-glia-vascular unit states during sleep and wakefulness: a computational study // European Physical Journal – Special Topics. — 2025. — DOI: 10.1140/epjs/s11734-025-02103-y

Loshkarev R. I., Postnov D. E. Opening the BBB could disable neurovascular coupling: the quantitative mathematical model prediction // Proc. SPIE 11459, Saratov Fall Meeting 2019: Computations and Data Analysis: from Nanoscale Tools to Brain Functions. — 2020. — P. 114590H.

Loshkarev R. I., Postnov D. E. Toward minimalistic model of cellular volume dynamics in neurovascular unit // Mathematics. — 2021. — Vol. 9, No. 19. — P. 2407.

Mateo C., Knutsen P. M., Tsai P. S., Shih A. Y., Kleinfeld D. Entrainment of arteriole vasomotor fluctuations by neural activity is a basis of blood-oxygenation-level-dependent "resting-state" connectivity // Neuron. — 2017. — Vol. 96, No. 4. — P. 936–948.e3.

Mathias E. J., Kenny A., Plank M. J., David T. Integrated models of neurovascular coupling and BOLD signals: Responses for varying neural activations // NeuroImage. — 2018. — Vol. 174. — P. 69–86.

Ogawa S., Lee T. M., Kay A. R., Tank D. W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1990. — Vol. 87, No. 24. — P. 9868–9872.

Raissi M., Perdikaris P., Karniadakis G. E. Physics-informed neural networks: a deep learning framework for solving forward and inverse problems involving nonlinear partial differential equations // Journal of Computational Physics. — 2019. — Vol. 378. — P. 686–707.

Romera-Paredes B., Barekatain M., Novikov A., Balog M., Kumar M. P., Dupont E., Ruiz F. J. R., Ellenberg J. S., Wang P., Fawzi O., Kohli P., Fawzi A. Mathematical discoveries from program search with large language models // Nature. — 2024. — Vol. 625, No. 7995. — P. 468–475.

Shahriari B., Swersky K., Wang Z., Adams R. P., de Freitas N. Taking the human out of the loop: a review of Bayesian optimization // Proceedings of the IEEE. — 2016. — Vol. 104, No. 1. — P. 148–175.

Shen Q., Ren H., Duong T. Q. CBF, BOLD, CBV, and $CMRO_2$ fMRI signal temporal dynamics at 500-msec resolution // Journal of Magnetic Resonance Imaging. — 2008. — Vol. 27, No. 3. — P. 599–606.

Sten S., Podéus H., Sundqvist N., Elinder F., Engström M., Cedersund G. A quantitative model for human neurovascular coupling with translated mechanisms from animals // PLoS Computational Biology. — 2023. — Vol. 19, No. 1. — P. e1010818.

Uludag K. Physiological modeling of the BOLD signal and implications for effective connectivity: a primer // NeuroImage. — 2023. — Vol. 277. — P. 120249.

van Zijl P. C. M., Hua J., Lu H. The BOLD post-stimulus undershoot, one of the most debated issues in fMRI // NeuroImage. — 2012. — Vol. 62, No. 2. — P. 1092–1102.

Varfolomeev S. D., Bykov V. I., Semenova N. A., Tsybenova S. B. Dynamics of the multipathway regulation of the vasodilator BOLD effect induced by a nerve impulse: a kinetic model of the neurovascular coupling process // ACS Chemical Neuroscience. — 2021. — Vol. 12, No. 12. — P. 2202–2208.

Varfolomeev S. D., Semenova N. A., Bykov V. I., Tsybenova S. B. Kinetics of chemical processes in the human brain: modeling of the BOLD fMRI signal // Doklady Physical Chemistry. — 2019. — Vol. 488. — P. 125–128.

Vazquez A. L., Masamoto K., Kim S. G. Dynamics of oxygen delivery and consumption during evoked neural stimulation using a compartment model and CBF and tissue P_{O_2} measurements // NeuroImage. — 2008. — Vol. 42, No. 1. — P. 49–59.

Ventura R., Harris K. M. Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes // Journal of Neuroscience. — 1999. — Vol. 19, No. 16. — P. 6897–6906.

Virtanen P., Gommers R., Oliphant T. E. et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python // Nature Methods. — 2020. — Vol. 17, No. 3. — P. 261–272.

Westcott E. B., Jackson W. F. Heterogeneous function of ryanodine receptors, but not IP3 receptors, in hamster cremaster muscle feed arteries and arterioles // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. — 2011. — Vol. 300, No. 5. — P. H1616–H1630.

Witthoft A., Karniadakis G. E. A bidirectional model for communication in the neurovascular unit // Journal of Theoretical Biology. — 2012. — Vol. 311. — P. 80–93.

Yang C., Wang X., Lu Y., Liu H., Le Q. V., Zhou D., Chen X. Large language models as optimizers // International Conference on Learning Representations (ICLR). — 2024.

Zhang D., Ruan J., Peng S. et al. Synaptic-like transmission between neural axons and arteriolar smooth muscle cells drives cerebral neurovascular coupling // Nature Neuroscience. — 2024. — Vol. 27. — P. 232–248.