

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ  
УРАВНЕНИЯ  
И

ПРОЦЕССЫ УПРАВЛЕНИЯ

N.2, 2025

Электронный журнал,  
рег. Эл № ФС77-39410 от 15.04.2010  
ISSN 1817-2172

<http://diffjournal.spbu.ru/>  
e-mail: [jodiff@mail.ru](mailto:jodiff@mail.ru)

Компьютерное моделирование  
динамических и управляемых систем

**Управление мультистабильностью посредством дополнительного ионного канала в модифицированной модели Шермана-Ринцеля**

Багаутдинова Э.Р.<sup>1,\*</sup>, Станкевич Н.В.<sup>1,\*\*</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский университет  
«Высшая школа экономики» – Нижний Новгород

\* [bagautdinovaer@mail.ru](mailto:bagautdinovaer@mail.ru)  
\*\* [stankevichnv@mail.ru](mailto:stankevichnv@mail.ru)

**Аннотация.** Исследуется динамика моделей панкреатических бета-клеток – система Шермана-Ринцеля и ее модификация, учитывающая дополнительный ионный канал. Исследование проведено методом нульклин, методом карт динамических режимов и построения бифуркационных диаграмм. Обсуждается возможность управления различными динамическими режимами и мультистабильностью с помощью параметров дополнительного ионного канала. Исследована зависимость изменения области мультистабильности от параметров, определены условия стабилизации состояния равновесия. Показано, что дополнительный ионный канал приводит к появлению мультистабильности между устойчивым состоянием равновесия и пачечным аттрактором, таким же как и в оригинальной модели. В случае, когда равновесие не стабилизировано, в модифицированной системе появляются новые типы пачечной колебательной активности.

**Ключевые слова:** модели панкреатических бета клеток, ионные каналы, управление, мультистабильность, пачечные и спайковые колебания

## 1. Введение

Пачечно-спайковая динамика широко распространена в различных биофизических процессах [1-4]. Такой тип динамики является характерным для нейронов, панкреатических  $\beta$ -клеток, кардиомиоцитов и т.д. В основе функционирования данных клеток лежит формализм Ходжкина-Хаксли [5], который описывает динамику электрического потенциала клеточной мембраны в контексте транспорта ионов калия, кальция, хлора и натрия через ионные каналы мембраны.

Характерным атрибутом таких моделей является мультистабильность – сосуществование нескольких динамических режимов при одних и тех же параметрах, но в различных областях фазового пространства [6-8]. С физиологической точки зрения для нейронных моделей мультистабильность может играть как положительную, так и отрицательную роль [9-14]. Например, в случае таких заболеваний, как эпилепсия или болезнь Паркинсона, которые связаны с формированием паттернов патологической синхронной активности нейронов, наличие мультистабильных состояний помогает рассинхронизовать такие паттерны.

Нейроно-подобные модели могут демонстрировать различные типы мультистабильности [15-17]. Так в работе [15] описаны шесть типов мультистабильности в модели нейрона пиявки, когда сосуществуют принципиально разные динамические режимы. К одному из наиболее редко встречающихся в моделях типу мультистабильности относится мультистабильность между устойчивым состоянием равновесия и пачечным аттрактором. В работах [18-19] предложена и исследована модификация модели Шермана-Ринцеля, в которой бистабильность между пачечным аттрактором и устойчивым состоянием равновесия возникает в результате учета дополнительного ионного канала. Для данной модели показано, что устойчивое состояние равновесия имеет малый бассейн притяжения и при воздействии шумов для появления переключений требуется специфический источник шума [20-21]. Несмотря на данное свойство, которое делает мультистабильное состояние равновесия вырожденным для данной системы, оно может проявляться в ансамбле, и даже становиться доминирующим [22].

В рамках данной работы мы фокусируемся на исследовании модифицированной модели Шермана-Ринцеля при вариации параметров, отвечающих за свойства дополнительного ионного канала. Работа построена следующим образом: в разделе 2 представлено описание модели Шермана-Ринцеля и ее модификации, описаны основные свойства и параметры дополнительного ионного канала, учтенного в модификации. В разделе 3 представлены результаты исследования локальной устойчивости состояния равновесия. Проведено исследование пространства параметров прямым интегрированием, ориентированным на визуализацию бистабильных автоколебательных аттракторов. В разделе 4 мы обсудим характерные режимы колебательной активности модифицированной модели, возникающие в результате учета дополнительного ионного канала. В заключении кратко представлены основные результаты исследования и перспективы использования модели.

## 2. Объект исследования: модель Шермана-Ринцеля и ее модификация

В качестве отправной точки в [18] была использована модель Шермана-Ринцеля, предложенная в [23-24]. Данная модель базируется на формализме Ходжкина-Хаксли и описывает динамику потенциала клеточной мембраны панкреатической  $\beta$ -клетки:

$$\begin{aligned}\tau \dot{V} &= -I_{Ca}(V) - I_K(V, n) - I_S(V, S), \\ \tau \dot{n} &= \sigma(n_\infty(V) - n), \\ \tau_S \dot{S} &= S_\infty(V) - S.\end{aligned}\tag{1}$$

Здесь динамическая переменная  $V$  представляет собой мембранный потенциал,  $n$  и  $S$  интерпретируются как вероятностные характеристики открытия ионных каналов, при этом переменная  $n$  соответствует быстрому калиевому каналу, а  $S$  - это медленная переменная в системе, которая может описывать концентрацию ионов кальция в клетке. Функции  $I_{Ca}(V)$ ,  $I_K(V, n)$  и  $I_S(V, S)$  определяют три трансмембранных тока, возникающих при прохождении различных ионов через мембрану системы, следующим образом:

$$I_{Ca}(V) = g_{Ca} m_\infty(V)(V - V_{Ca}),\tag{2}$$

$$I_K(V, n) = g_K n (V - V_K),$$

$$I_S(V, S) = g_S S (V - V_K),$$

Параметры  $g_{Ca}$  и  $g_K$  представляют собой проводимости ионных каналов кальция и калия, соответственно;  $V_{Ca}$  и  $V_K$  - это потенциалы Нернста (пороговые значения потенциалов для активации ионного канала). Функции  $m_\infty(V)$ ,  $n_\infty(V)$ , и  $S_\infty(V)$  описывают активационные функции различных ионных каналов:

$$f_\infty(V) = [1 + \exp \frac{V_f - V}{\theta_f}]^{-1}, \quad (3)$$

В таблице 1 приведены значения параметров, при которых в модели (1) реализуется пачечный аттрактор (рис. 1а). Характерная постоянная времени  $\tau$  для мембранного потенциала определяется емкостью мембраны и соответствующей электрической проводимостью. При фиксированных временных масштабах ( $\tau = 0.02$  и  $\tau_S = 0.35$ ) отношение  $k_S = \tau / \tau_S$  довольно мало, что обеспечивает наличие в системе быстро-медленной динамики. Таким образом, быстрая динамика в системе реализуется переменными  $V$  и  $n$ , медленная – переменной  $S$ .

Таблица 1. Параметры модели (1) и (6)

$\tau = 0.02 \text{ c}$	$\tau_S = 35 \text{ c}$	$\sigma = 0.93$	
$g_{Ca} = 3.6$	$g_K = 10.0$	$g_S = 4.0$	$g_{K2} = 0.12$
$V_{Ca} = 25.0 \text{ мВ}$	$V_K = -75.0 \text{ мВ}$		
$\theta_m = 12.0 \text{ мВ}$	$\theta_n = 5.6 \text{ мВ}$	$\theta_S = 10.0 \text{ мВ}$	$\theta_p = 1.0 \text{ мВ}$
$V_m = -20.0 \text{ мВ}$	$V_n = -16.0 \text{ мВ}$	$V_S = -35.0 \text{ мВ}$	$V_p = -47.0 \text{ мВ}$

Можно записать стационарное решение системы (1) и получить уравнения быстрого и медленного многообразия системы, так называемые нульклина. На рис. 1а представлены быстрая и медленная нульклина, их пересечение дает состояние равновесия системы (1). От параметра  $V_S$  зависима только функция медленного многообразия, изменение данного параметра приводит к сдвигу функции вдоль оси  $S$  и соответственно перемещению состояния равновесия. В работе [18] данный параметр был выбран таким образом, чтобы состояние равновесия было дистанцировано от аттрактора системы

В [18] была предложена модификация модели (1), при которой возможно возникновение мультистабильности между состоянием покоя и пачечным аттрактором. Чтобы добиться стабилизации состояния равновесия, в [18] был учтен дополнительный ионный канал калия, который локально изменяет нульклин быстрой переменной в непосредственной близости от точки равновесия. Следовательно, стабилизированное состояние равновесия не оказывает сильного влияния на аттрактор в модели. Предлагаемая форма калиевого тока описывается следующим уравнением:

$$I_{K2}(V) = g_{K2} p_\infty(V) (V - V_K), \quad (4)$$

где функция, характеризующая новый ионный канал определена следующим образом:

$$p_\infty(V) = [\exp \frac{(V_p - V)}{\theta_p} + \exp \frac{-(V_p - V)}{\theta_p}]^{-1}. \quad (5)$$

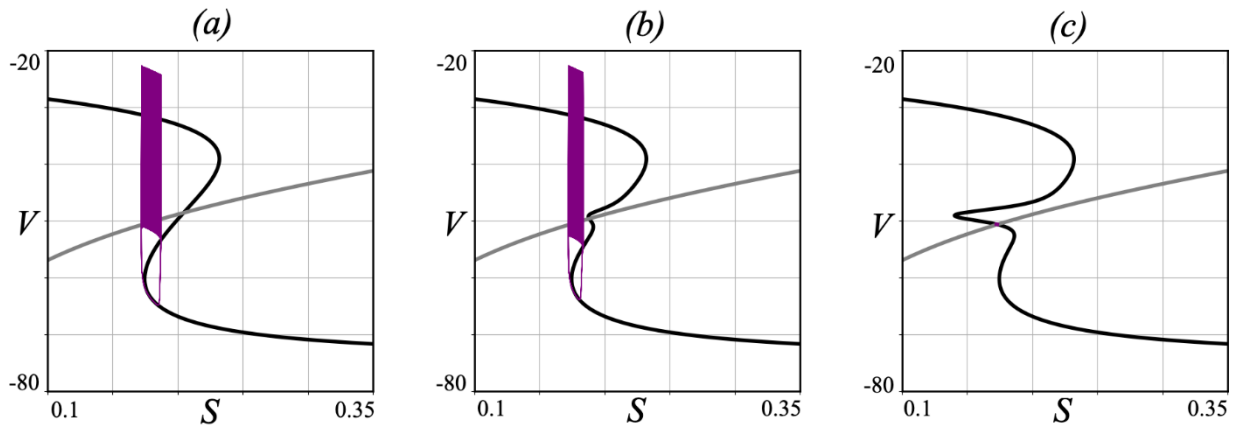


Рис. 1. Нульклина быстрого и медленного многообразия оригинальной модели Шермана-Ринцеля (1) и ее модификации (6) и проекции фазовых портретов на плоскость  $(S, V)$ . Параметры оригинальной модели (1) указаны в Табл.1, параметры дополнительного ионного канала:  $\theta_p = 1$ ,  $V_p = -49$ ; (a)  $g_{K2} = 0$  – оригинальная модель; (b)  $g_{K2} = 0.12$ ; (c)  $g_{K2} = 0.5$

Новый ионный канал аддитивно добавляется к уже учтенным каналам, тогда уравнение динамики потенциал мембраны клетки, с учетом нового ионного канала выглядит следующим образом:

$$\tau \dot{V} = -I_{Ca}(V) - I_K(V, n) - I_{K2}(V) - I_S(V, S), \quad (6)$$

остальные динамические переменные в модели остаются такими же как в (1). Новый ионный канал, характеризуется тремя параметрами:  $g_{K2}$ ,  $V_p$ ,  $\theta_p$ , из них  $V_p$  и  $\theta_p$  непосредственно отвечают за форму функции, характеризующую дополнительный ионный канал. На рис.2а представлены графики функции (5) для различных значений параметров  $V_p$ ,  $\theta_p$ . Данная функция имеет колоколообразную форму: единственный глобальный максимум равный 0.5 при  $V = V_p$ ; при  $V \rightarrow \pm\infty$ ,  $p_\infty(V) \rightarrow 0$ . Параметр  $V_p$  определяет положение максимума функции, таким образом, данный параметр будет определять положение локального изменения на быстрой нульклин. Параметр  $\theta_p$  определяет ширину ненулевого интервала функции. При  $\theta_p \rightarrow 0$  функция вырождается в мгновенный импульс, при этом максимум ее всегда остается одинаковым. Таким образом, параметр  $\theta_p$  определяет ширину локального изменения нульклина. Интенсивность локального изменения нульклина будет определяться параметром  $g_{K2}$ , который характеризует свойства проводимости нового ионного канала. В работе [18] было показано, что автоколебательная динамика системы при достаточно больших значениях параметра  $g_{K2}$  разрушается, при пересечении нульклиной аттрактора (рис.1с), при этом остается единственное устойчивое состояние равновесия. Для того, чтобы сохранить автоколебательную динамику в системе, мы зафиксировали параметр  $g_{K2}$  достаточно малым ( $g_{K2} = 0.12$  или  $0.2$ ) и построили набор нульклин, для различных значений параметров  $V_p$ ,  $\theta_p$  (Рис.2b и 2с, соответственно).

Для малых значений параметра  $\theta_p$  нульклина имеет резкий перегиб, что приводит к тому, что изменения на нульклин происходят в очень небольшом интервале. При этом возможно появление новых состояний равновесия в результате седло-узловой бифуркации, а также могут существенно изменяться собственные значения состояния равновесия. В Таблице 2 представлены координаты состояний равновесия, их собственные значения и типы. Типы состояния равновесия обозначены следующими буквами:  $N(m, n)$  - узел,  $F(m, n)$  - фокус,  $S(m, n)$  – седло, где  $m, n$  – размерности устойчивого и неустойчивого многообразия состояния равновесия, соответственно. Также в таблице показано расстояние между состоянием равновесия в оригинальной модели и модифицированной (р).

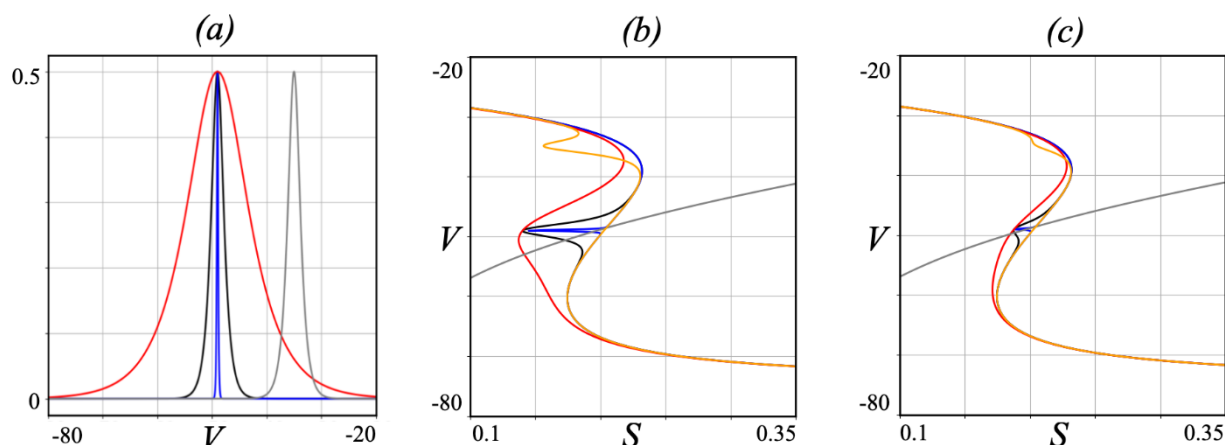


Рис. 2. График нелинейной характеристики нового ионного канала (a) и нульклины модифицированной системы (b)  $g_{K2}=0.5$ ; (c)  $g_{K2}=0.12$  для различных параметров,  $V_p=-49$ ,  $\theta_p=1.0$  (черный цвет);  $V_p=-49$ ,  $\theta_p=5.0$  (красный цвет);  $V_p=-49$ ,  $\theta_p=0.1$  (синий цвет);  $V_p=-35$ ,  $\theta_p=1.0$  (серый цвет)

Таблица 2. Значения координат состояния равновесия ( $V_{EP}$ ,  $n_{EP}$ ,  $S_{EP}$ ), его собственных значений ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ), тип для модели (7) при изменении параметров ионного канала.  $\rho$  - расстояние между состоянием равновесия в оригинальной модели и состоянием равновесия в модифицированной.

$g_{K2}$	$\theta_p$	$V_p$	$V_{EP}$	$n_{EP}$	$S_{EP}$	Собственные значений ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ )	Тип	Расстояние, $\rho$
0	-	-	-48.578	0.00297	0.2046	(23.139, -41.833, 0.090)	S(1,2)	0
0.12	0.1	-49	-49.143	0.00268	0.1956	(-330.425, -47.516, -0.036)	N(3,0)	0.5651
0.12	0.5	-49	-49.452	0.00254	0.1908	(-48.709±i16.282, -0.068)	F(3,0)	0.8741
0.12	1	-49	-49.628	0.00246	0.1880	(-18.534, -37.186, -0.178)	N(3,0)	1.0501
0.12	5	-49	-49.835	0.00237	0.1849	(18.409, -42.686, 0.010)	S(1,2)	1.2572
0.12	10	-49	-49.849	0.00237	0.1847	(20.283, -42.803, 0.087)	S(1,2)	1.2712
0.2	0.1	-49	-49.189	0.00266	0.1948	(-419.595, -47.266, -0.034)	N(3,0)	0.6111
0.2	0.5	-49	-49.649	0.00245	0.1877	(-81.479, -53.893, -0.052)	N(3,0)	1.0711
0.2	1	-49	-49.982	0.00231	0.1827	(-42.197±i14.907, -0.078)	F(3,0)	1.4042
0.2	5	-49	-50.652	0.00205	0.1729	(11.691, -42.944, 0.156)	S(1,2)	2.0742
0.2	10	-49	-50.74	0.00202	0.1717	(17.141, -43.307, 0.095)	S(1,2)	2.1623

Таким образом, при выбранных параметрах в оригинальной модели Шермана-Ринцеля имеет место седло с двумерным неустойчивым многообразием. Учет нового ионного канала приводит к стабилизации состояния равновесия, соответственно, состояние равновесия должно сначала трансформироваться из седла в седло-фокус с двумерным неустойчивым многообразием, а затем стабилизироваться в результате бифуркации Андронова-Хопфа. Сразу после бифуркации состояние будет фокус и уже с ростом параметра может трансформироваться в устойчивый узел. Как отмечалось выше, возможно появление дополнительных состояний равновесия, однако, их трансформации будут проходить такой же путь, т.к. в результате седло-узловой бифуркации рождается седло и узел. Собственные значения равновесия, показанные в таблице 2, подтверждают описанные трансформации, собственные значения сильно отличаются от тех, что были в оригинальной модели, при этом состояние равновесия смещается от оригинального на небольшое расстояние. С ростом параметра  $\theta_p$  мы видим смену типа точки с узла на фокус, а затем его дестабилизацию. По своему значения собственные числа постепенно сходятся к оригинальной

модели, при этом расстояние между состоянием равновесия оригинальной и модифицированной модели с ростом параметра  $\theta_p$  увеличивается.

### 3. Локальная устойчивость состояния равновесия

Как отмечалось выше в результате изменения нульклины происходит стабилизация состояния равновесия в модели (7). Стабилизация происходит в результате бифуркации Андронова-Хопфа, которую можно легко получить с помощью пакетов для численного бифуркационного анализа. В рамках данной работы мы использовали пакет XPPAUT [25].

На рис.3 представлен набор двухпараметрических бифуркационных диаграмм, где изображены линии бифуркации Андронова-Хопфа состояния равновесия для различных значений параметра  $\theta_p$ . Хорошо видно, что порог стабилизации по параметру  $g_{K2}$  при  $\theta_p \rightarrow 0$  также стремится к нулю. При этом минимум функции относительно параметра  $V_p$ , будет стремиться к координате состояния равновесия: при  $\theta_p \rightarrow 0$ ,  $\min(l_{AH}) \rightarrow V_{EP}$ . Линия бифуркации Андронова-Хопфа резко нарастает для  $V_p > V_{EP}$  и более плавно нарастает для  $V_p < V_{EP}$ . В линейной аппроксимации коэффициент роста данной функции в 6.5 раз больше для  $V_p > V_{EP}$ . Таким образом функция имеет достаточно несимметричную форму. С увеличением параметра  $\theta_p$ , порог стабилизации растет, минимальная точка линии бифуркации Андронова-Хопфа смещается по плоскости параметров в соответствии с кривой, нарисованной на рис.3 пунктиром. При этом линия бифуркации Андронова-Хопфа становится более симметричной и плавной. Для больших значений параметра  $\theta_p$  в используемых нами масштабах бифуркационная линия вырождается почти в константу, однако, увеличение масштаба позволяет четко диагностировать минимум.

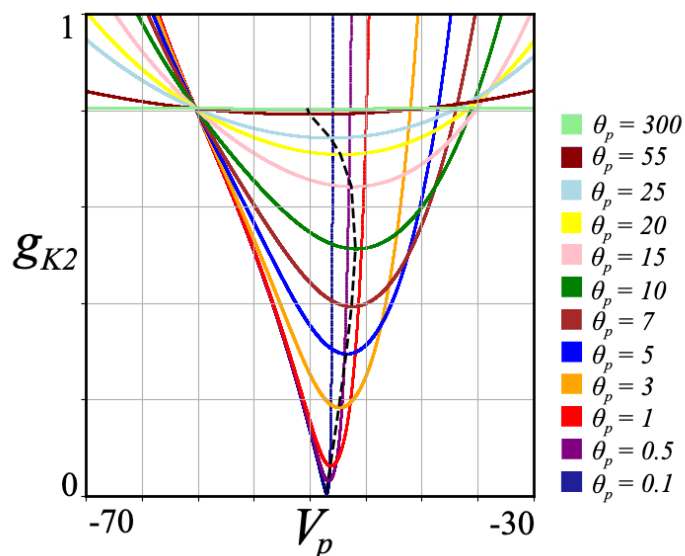


Рис. 3. Двухпараметрические бифуркационные диаграммы для линии бифуркации Андронова-Хопфа состояния равновесия для различных значений параметра  $\theta_p$ , остальные параметры соответствуют Табл.1. Пунктиром отмечена линия, соединяющая минимумы линий бифуркации Андронова-Хопфа

Линия бифуркации Андронова-Хопфа определяет порог стабилизации состояния равновесия. Однако, наличие данной бифуркации не гарантирует в системе мультистабильности. Так, например, ее не будет, если бифуркация Андронова-Хопфа является суперкритической, также возможны другие нелокальные бифуркации, которые приведут к разрушению мультистабильного аттрактора. Для локализации области мультистабильности мы построили карты динамических режимов для некоторых значений параметра  $\theta_p$ . При этом принципиально важным был выбор наследования начальных условий. Стартуя с  $g_{K2}=0$ , когда



система соответствует оригинальной модели, мы попадали на автоколебательный аттрактор. Увеличивая параметр  $g_{K2}$ , мы наследовали начальные условия, т.е. для каждого нового значения параметра мы использовали начальные условия, которые были последними для предыдущего значения параметра. Таким образом, мы протягивали аттрактор по параметру, и даже если в системе локально состояние равновесия стало устойчивым, но имеет небольшой бассейн притяжения, дистанцированный от бассейна автоколебательного аттрактора, то мы оставались на автоколебательном аттракторе.

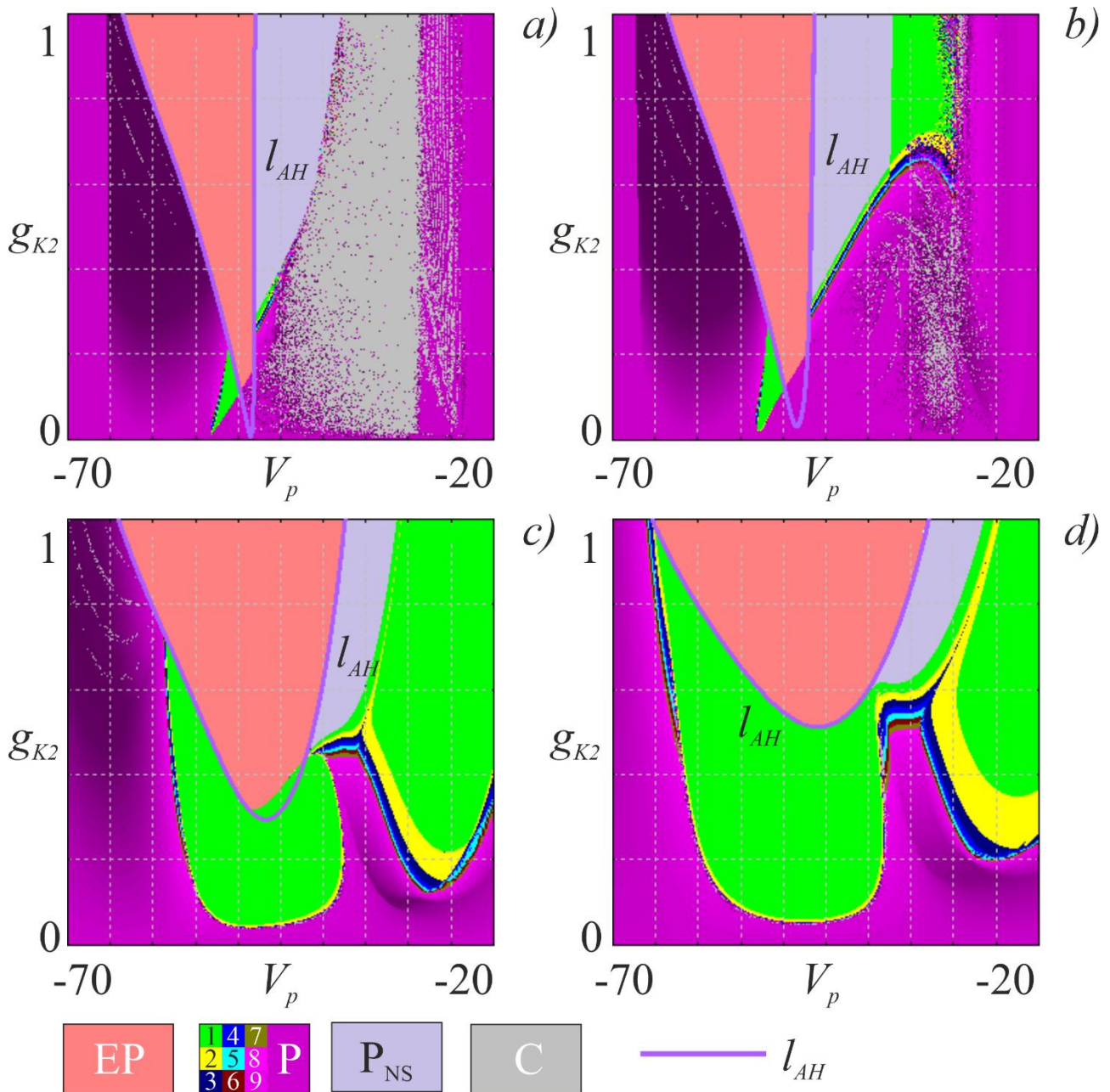


Рис. 4. Карты динамических режимов модели (7), для различных значений параметра  $\theta_p$ :  
а)  $\theta_p=0.1$ ; б)  $\theta_p=0.5$ ; в)  $\theta_p=5.0$ ; г)  $\theta_p=10.0$ , остальные параметры соответствуют Табл.1.

На рис. 4 представлен набор карт динамических режимов, на которых также отмечена линия бифуркации Андронова-Хопфа состояния равновесия ( $l_{AH}$ ). Карты строились следующим образом: для каждой точки плоскости параметров определялся период автоколебаний в сечении Пуанкаре плоскостью  $n=0.02$ , в соответствии с которым точка на плоскости окрашивалась в тот или иной цвет. Внизу на рис.4 представлена палитра, она выбиралась таким образом, чтобы можно было определить пачечные колебания. Период

режима отвечает количеству спайков в пачке. Малопериодные колебания мы обозначали различными контрастными цветами, а начиная с периода 8 использовали градиент фиолетового цвета от светлого к темному, чтобы видеть, где наблюдается увеличение и уменьшение числа спайков в пачке (характерные для нейронных моделей бифуркации добавления периода). Серым цветом отмечены точки, где период режима больше максимально определяемого (в наших численных экспериментах максимальный период равен 120), такие режимы мы считали непериодическими (хаотическими или квазипериодическими). Отметим, что такие режимы также могут быть периодическими с большим периодом.

На картах хорошо видно, что для малых значений параметра  $g_{K2}$  наблюдается пачечный аттрактор, соответствующий оригинальной модели, т.е. до определенного порога по  $g_{K2}$  дополнительный ионный канал не влияет на поведение системы. С увеличением  $g_{K2}$  можно выделить две основные области изменения динамики: 1) для  $V_p < V_{EP}$  появляется область периодических автоколебаний; 2) для  $V_p \approx V_{EP}$  на карте идентифицируется пачечный аттрактор, при этом стабилизируется состояние равновесия, т.е. появляется мультистабильность автоколебательных режимов и устойчивого состояния равновесия. Область бистабильности расположена в окрестности минимума линии бифуркации Андронова-Хопфа. С увеличением параметра  $\theta_p$  область мультистабильности сдвигается вместе с порогом стабилизации (рис. 4б, 4с). Для больших значений параметра  $\theta_p$  мультистабильность исчезает (рис. 4д).

На представленных картах также хорошо визуализируется вторая граница области мультистабильности (для больших значений параметра  $g_{K2}$ ), отвечающая нелокальной бифуркации, когда разрушается автоколебательный аттрактор, в результате в системе остается единственное устойчивое состояние равновесия.

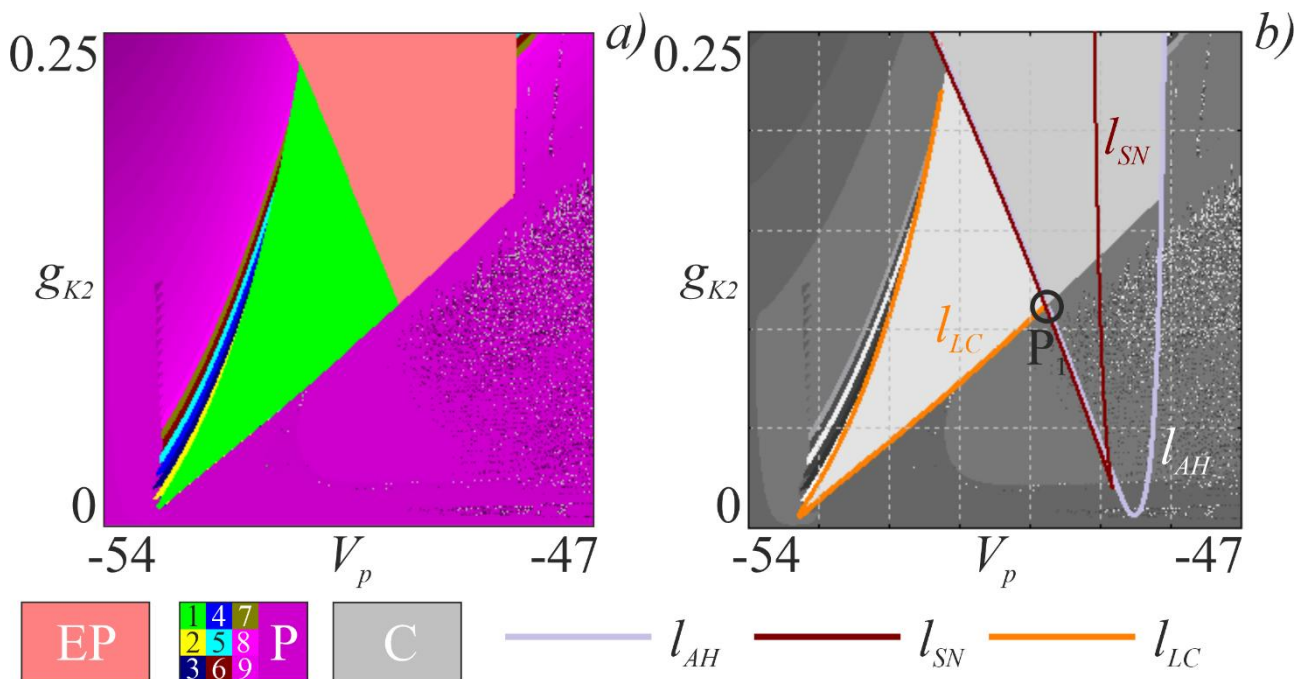


Рис. 5. а) Карта динамических режимов модели (7) и б) двухпараметрическая бифуркационная диаграмма.  $\theta_p=0.1$ , остальные параметры соответствуют Табл.1.  $l_{AH}$  – линия бифуркации Андронова-Хопфа;  $l_{SN}$  – линия бифуркации седло-узел состояний равновесия;  $l_{LC}$  – линия потери устойчивости предельного цикла

Для исследования бифуркационных сценариев возникновения и разрушения мультистабильности в системе мы рассмотрели более детально карту режимов и бифуркационные линии. На рис.5 представлен фрагмент карты режимов и также бифуркационная диаграмма с основными бифуркациями состояния равновесия и базового



предельного цикла периода 1, которые также получены в пакете для численного бифуркационного анализа ХРРАУТ. Таким образом, на рис.5b отмечены: линия бифуркации Андронова-Хопфа ( $l_{AH}$ ), в результате которой состояние равновесия теряет устойчивость; линия седло-узловой бифуркации ( $l_{SN}$ ), в результате которой в системе рождается пара дополнительных состояний равновесия; линия бифуркации потери устойчивости предельного цикла ( $l_{LC}$ ). Линия потери устойчивости предельного цикла в пакете ХРРАУТ идентифицируется как бифуркация удвоения периода (один из мультипликаторов цикла равен -1).

На карте хорошо диагностируется область мультистабильности устойчивого равновесия и пачечного аттрактора. Граница области мультистабильности определяется линией бифуркации Андронова-Хопфа, при этом также мы видим рождение двух дополнительных состояний равновесия. Данные равновесия появляются в результате дополнительных пересечений быстрой нульклина медленную, в результате изгиба. Таким образом, можно выделить два сценария развития мультистабильности: 1) для малых  $g_{K2}$  при изменении параметра  $V_p$  единственное состояние равновесия стабилизируется и затем теряет устойчивости в результате бифуркации Андронова-Хопфа; 2) для больших значений параметра  $g_{K2}$  сначала рождается пара дополнительных равновесий, затем одно из них стабилизируется, после чего в результате седло-узловой бифуркации два неустойчивых равновесия сливаются, и далее устойчивое равновесие претерпевает бифуркацию Андронова-Хопфа.

На рис.5 хорошо видно, что имеет место бифуркация ко-размерности 2, которая определяет область мультистабильности. Так можно видеть, что ниже точки  $P_1$  бифуркация Андронова-Хопфа – субкритическая, и имеет место мультистабильность. Выше точки  $P_1$  бифуркация Андронова-Хопфа – суперкритическая и в результате при выходе из области устойчивого равновесия рождается устойчивый предельный цикл периода 1. При этом мультистабильности не наблюдается, данная точка определяет вторую границу области мультистабильности. Область периода 1 отвечает устойчивым спайковым колебаниям. При отдалении от линии бифуркации Андронова-Хопфа хорошо видна смена динамических режимов с постепенным увеличением периода. Такого рода структуры типичны для быстро-медленных систем и называются бифуркациями добавления периода. Каскад таких бифуркаций может ассоциироваться с развитием пачечного аттрактора и катастрофой голубого неба [18, 26-29].

#### 4. Характерные временные реализации, различные типы колебательной активности

На картах динамических режимов можно отследить многообразие колебательной активности модели, возникающее в результате учета дополнительного ионного канала. По сути, стартуя из нуля по параметру  $g_{K2}$ , мы наблюдаем изменения в системе при постепенном увеличении параметра проводимости нового ионного канала, что соответствует росту локального перегиба на нульклине в различных ее областях. Для  $V_p \approx V_{EP}$  перегиб появляется в окрестности равновесия оригинальной модели, т.к. аттрактор оригинальной модели дистанционирован от равновесия, то есть возможность для развития мультистабильности. Вся области мультистабильности на картах окрашена фиолетовым цветом, однако, можно различить два периода в этой области: 24 и 23. Таким образом, пачечный оригинальный аттрактор сохраняется до какого-то значения параметра  $g_{K2}$ , затем происходят бифуркации уменьшения периода. На рис.6 представлены соответствующие временные реализации, где можно наблюдать типичную пачечную колебательную активность. Количество спайков в пачке для рис.6а на один больше, чем на рис.6б. Таким образом, мы видим, что данное изменение цвета на карте режимов отражает изменение типа аттрактора, а не особенности выбора секущей плоскости при построении сечения Пуанкаре.

Для  $V_p < V_{EP}$  локальный перегиб сдвигается ниже по быстрой нульклине и расположен ниже медленной нульклина, соответственно перегиб смещается ближе к аттрактору и для меньших значений параметра  $g_{K2}$  достигает аттрактора, при этом состояние равновесия неустойчиво. При достижении порога по  $g_{K2}$  берстовый аттрактор разрушается, при этом сохраняются устойчивые спайковые колебания, которые расположены на перегибе быстрой нульклина (рис.7а, 7б).

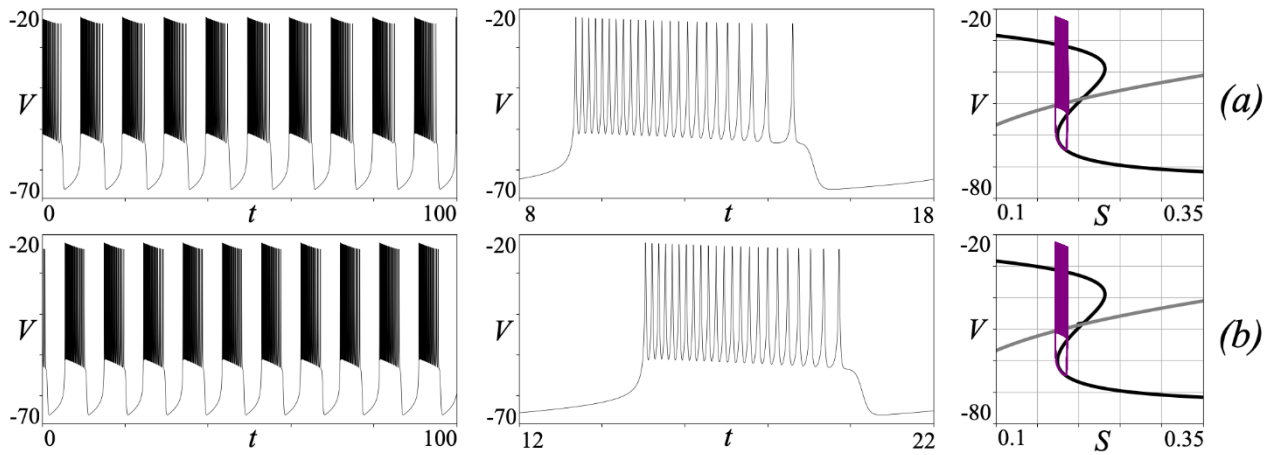


Рис. 6. Характерные временные ряды колебательной активности модели (7) для мультистабильного состояния с устойчивым равновесием.  $V_p = -48.5$ ,  $\theta_p = 0.1$ , а)  $g_{K2} = 0.015$ ; б)  $g_{K2} = 0.05$ , остальные параметры соответствуют Табл.1. Первый и второй столбец – временной ряд и его увеличенный фрагмент; третий столбец – нульклина модели и проекция аттрактора.

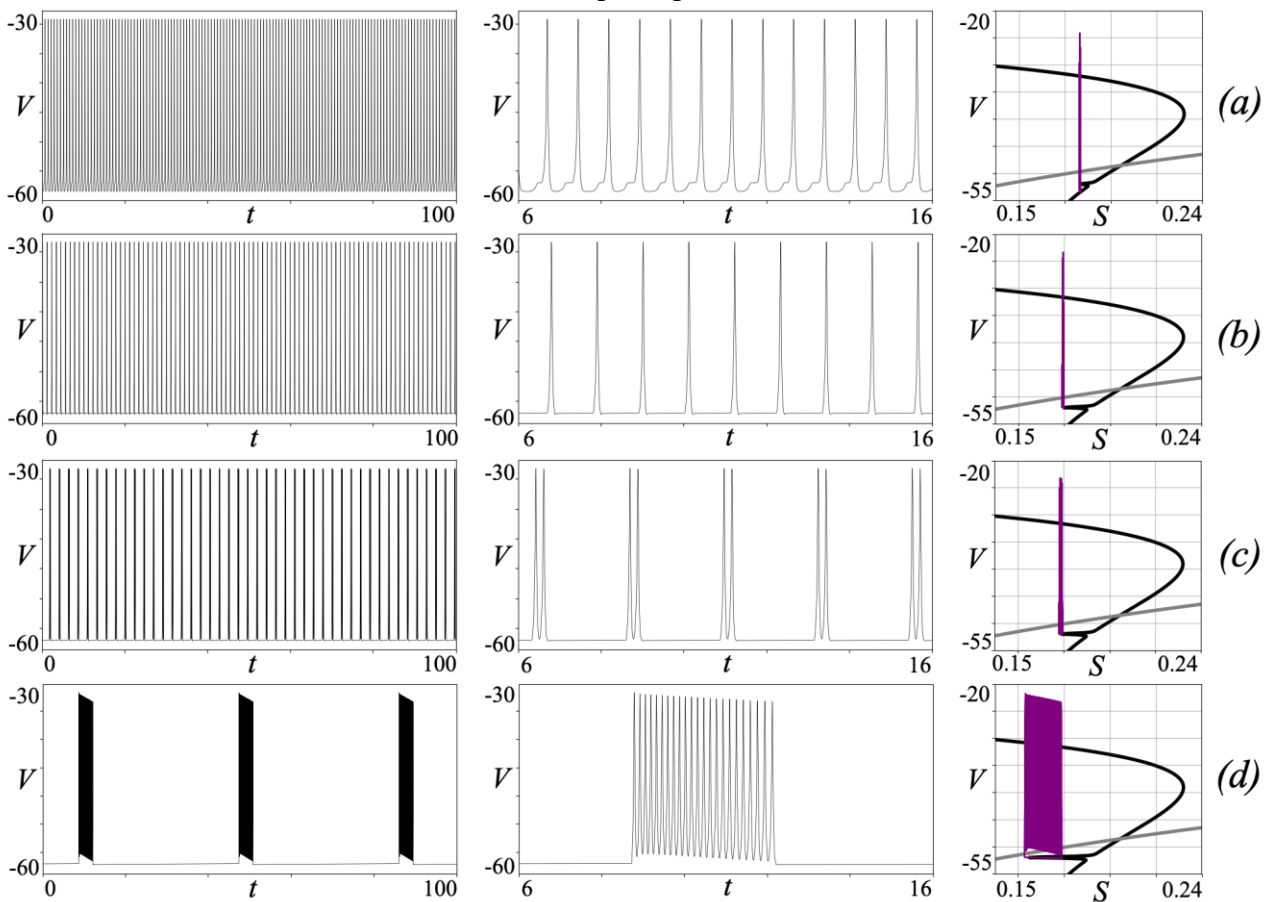


Рис. 7. Новый тип пачечной колебательной активности, возникший в результате учета дополнительного ионного канала,  $V_p = -52.0$ ,  $\theta_p = 0.1$  а)  $g_{K2} = 0.043$ ; б)  $g_{K2} = 0.1$ ; в)  $g_{K2} = 0.1085$ ; д)  $g_{K2} = 0.23$ , остальные параметры соответствуют Табл.1. Первый и второй столбец – временной ряд и его увеличенный фрагмент; третий столбец – нульклина модели и проекция аттрактора.

С ростом  $g_{K2}$  между спайковыми колебаниями появляются интервалы, где разность потенциалов мембраны клетки близка к константе. Далее наблюдается серия бифуркаций добавления периода, когда количество спайков между стадиями в окрестности константы увеличивается (рис.7с). Таким образом, формируется новая пачечная колебательная активность (рис.7d). С ростом  $g_{K2}$  растет не только количество спайков, но и интервал состояния покоя. По достижении перегиба нульклины медленного многообразия, аттрактор разрушится, в результате пересечения нульклин появятся два дополнительных состояния равновесия и одно из них стабилизируется.

Для  $V_p > V_{EP}$  локальный перегиб сдвигается вверх по быстрой нульклине, отдаляясь от аттрактора. Таким образом, по параметру  $g_{K2}$  имеется достаточно большой интервал, где колебательная активность остается пачечной и близка к оригинальной модели (рис. 8а). При достаточно больших  $g_{K2}$  происходит влипание берстового аттрактора в нульклину быстрого многообразия, соответствующую перегибу. На временных реализациях появляется интервал, где разность потенциалов близка к константе. Траектория проходит вдоль перегиба нульклины и срывается на нижнюю ветку многообразия. Таким образом, формируется колебательная пачечная активность с дополнительными интервалами состояния покоя (рис.8б). С ростом  $g_{K2}$  количество спайков уменьшается (рис.8с). И затем аттрактор трансформируется в предельный цикл, близкий к релаксационным колебаниям.

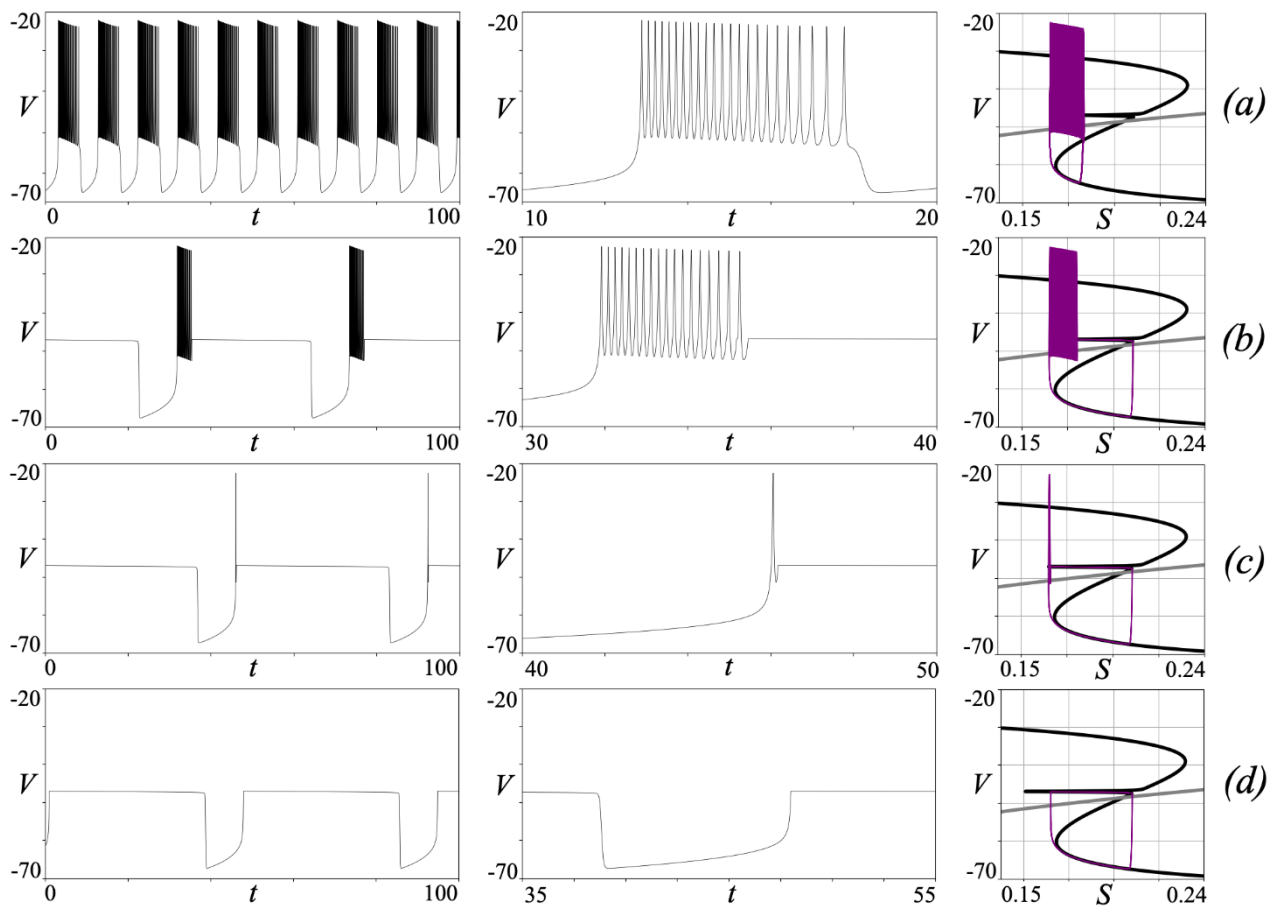


Рис. 8. Новый тип пачечной колебательной активности, возникший в результате учета дополнительного ионного канала,  $V_p = -47.0$ ,  $\theta_p = 0.1$  а)  $g_{K2} = 0.2$ ; б)  $g_{K2} = 0.23$ ; в)  $g_{K2} = 0.31$ ; д)  $g_{K2} = 0.4$ , остальные параметры соответствуют Табл.1. Первый и второй столбец – временной ряд и его увеличенный фрагмент; третий столбец – нульклины модели и проекция аттрактора.

## 5. Заключение

В работе проведено исследование модифицированной модели Шермана-Ринцеля. Модификация модели была произведена посредством учета нового дополнительного ионного канала, характеризующегося тремя параметрами, в зависимости от которых локально изменялась нульклина быстрого многообразия модели. Параметры ионного канала контролируют место, глубину и ширину локального изменения. В результате модификации в системе возможна стабилизация состояния равновесия и мультистабильность. В работе проведено исследование областей стабилизации равновесия и мультистабильности в пространстве параметров. Показано, что для возникновения мультистабильности локальное изменение нульклина должно находиться возле состояния равновесия оригинальной системы. Чем уже локальное изменение, тем меньше порог стабилизации равновесия. Область мультистабильности расположена возле минимума линии стабилизации. С ростом параметра, определяющего ширину локального изменения нульклина, порог стабилизации растет, область мультистабильности сдвигается в сторону больших значений параметров и исчезает.

Проведено детальное исследование особенностей колебательной активности модифицированной модели в случае небольшой ширины локального изменения нульклина. Внутри области устойчивого равновесия мультистабильная колебательная активность представлена типичными для оригинальной модели пачечными колебаниями. В случае отсутствия стабилизации новый ионный канал изменяет пачечный аттрактор системы и приводит к формированию отличных типов пачечной колебательной активности. Таким образом, модифицированная модель демонстрирует большее многообразие типов пачечной колебательной активности. Таким модели могут использоваться для верификации сложных биофизических моделей [30].

## Благодарности

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда No 20-71-10048-П (<https://rscf.ru/en/project/20-71-10048/>) (разделы 1, 2, 3, Заключение). Анализ временных рядов выполнен в рамках реализации стратегического проекта НИУ ВШЭ «Устойчивый мозг: нейрокогнитивные технологии адаптации, обучения, развития и реабилитации человека в изменяющейся среде» (раздел 4).

## Литература

- [1] Izhikevich E. M. Neural excitability, spiking and bursting // International Journal of Bifurcation and Chaos. 2000. V. 10, No. 06. P. 1171-1266.
- [2] Coombes S., Bressloff P. C. Bursting: the genesis of rhythm in the nervous system. World Scientific. 2005. 420 p.
- [3] Izhikevich E. M. Dynamical systems in neuroscience. MIT Press. 2007. 464 p.
- [4] Rorsman P., Ashcroft F. M. Pancreatic  $\beta$ -cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men // Physiological Reviews. 2018. Vol. 98, No. 1. P. 117-214.
- [5] Hodgkin L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // Journal of Physiology. 1952. Vol. 117. P. 500–544.
- [6] Wang X., Kuznetsov N. V., Chen G. Chaotic systems with multistability and hidden attractors. Cham, Switzerland: Springer. 2021. 672 p.
- [7] Cymbalyuk G. Multistability in Neurodynamics: Overview. Encyclopedia of Computational Neuroscience. 2022. 85 p.
- [8] Pisarchik A. N., Hramov A. E. Multistability in Physical and Living Systems. Cham: Springer, 2022. 424 p.
- [9] Heyward P., Ennis M., Keller A., Shipley M.T. Membrane bistability in olfactory bulb mitral cells // Journal of Neuroscience. 2001. V. 21, No. 14. P. 5311–5320.
- [10] Pomerening J. R., Sontag E. D., Ferrell J. E. Building a cell cycle oscillator: Hysteresis and bistability in the activation of Cdc2 // Nat. Cell Biology. 2003. V. 5, No. 4. P. 346–351.

- [11] Loewenstein Y., Mahon S., Chadderton P., Kitamura K., Sompolinsky H., Yarom Y., Häusser M. Bistability of cerebellar Purkinje cells modulated by sensory stimulation // *Nat. Neuroscience*. 2005. V. 8, No. 2. P. 202–211.
- [12] Kelso J. A. S. Multistability and metastability: understanding dynamic coordination in the brain // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2012. V. 367. P. 906–918.
- [13] Jiruska P., de Curtis M., Jefferys J. G. R., Schevon C. A., Schiff S. J., Schindler K. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses // *The Journal of Physiology*. 2013. V. 591, No. 4. P. 787–797.
- [14] Miron-Shahar Y., Kantelhardt J. W., Grinberg A., Hassin-Baer S., Blatt I., Inzelberg R., Plotnik M. Excessive phase synchronization in cortical activation during locomotion in persons with Parkinson's disease // *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019. V. 65. P. 210–216.
- [15] Malashchenko T., Shilnikov A., Cymbalyuk G. Six types of multistability in a neuronal model based on slow calcium current // *PLoS One*. 2011. V. 6, No. 7. P. e21782.
- [16] Ngouonkadi E. B. Megam, Fotsin H. B., Fotso P. L., Tamba V. K., Cerdeira H. A. Bifurcations and multistability in the extended Hindmarsh–Rose neuronal oscillator // *Chaos, Solitons & Fractals*. 2016. V. 85. P. 151–163.
- [17] Shirahata T. Numerical study of the bistability of a mathematical model of neocortical pyramidal neurons // *Applied Mathematical Sciences*. 2018. V. 12, No. 3. P. 105–114.
- [18] Stankevich N., Mosekilde E. Coexistence between silent and bursting states in a biophysical Hodgkin-Huxley-type model // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2017. V. 27, No. 12.
- [19] Stankevich N., Bagautdinova E. The simplest neuron models with bistability occurring as a result of accounting new ion channels // In: 2022 6th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA). 2022. P. 266–269.
- [20] Stankevich N., Mosekilde E., Koseska A. Stochastic switching in systems with rare and hidden attractors // *The European Physical Journal Special Topics*. 2018. V. 227. P. 747–756.
- [21] Bagautdinova E., Stankevich N., Shchegoleva N. Oscillatory activity induced by noise in Hodgkin-Huxley-type model with stable steady state // In: 2023 7th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA). 2023. P. 25–28.
- [22] Stankevich N., Koseska A. Cooperative maintenance of cellular identity in systems with intercellular communication defects // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2020. V. 30, No. 1.
- [23] Sherman A., Rinzel J., Keizer J. Emergence of organized bursting in clusters of pancreatic beta-cells by channel sharing // *Biophysical Journal*. 1988. V. 54. P. 411–425.
- [24] Sherman A., Rinzel J. Rhythmogenic effects of weak electrotonic coupling in neuronal models // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1992. V. 89. P. 2471–2474.
- [25] Ermentrout B. *Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems: A Guide to XPPAUT for Researchers and Students*// SIAM, Philadelphia, 2002. V. 14.
- [26] Shilnikov A., Cymbalyuk G. Transition between tonic-spiking and bursting in a neuron model via the blue-sky catastrophe // *Physical Review Letters*. 2005. V. 94. P. 048101.
- [27] Shilnikov A. Complete dynamical analysis of a neuron model // *Nonlinear Dynamics*. 2012. V. 68. P. 305–328.
- [28] Barabash N., Levanova T., Stasenko S. Rhythmogenesis in the mean field model of the neuron–glial network // *The European Physical Journal Special Topics*. 2023. V. 232, No. 5. P. 529–534.
- [29] Barabash N., Levanova T., Smirnov L. Blue sky catastrophe in the phenomenological model of neuron-astrocyte interaction // *Chaos*. 2024. (accepted)
- [30] Ishbulatov Y.M., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Mironov S.A., Gridnev V.I., Shvartz V.A., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., Simonyan M.A. Mathematical modeling of the cardiovascular autonomic control in healthy subjects during a passive head-up tilt test // *Scientific Reports*. 2020. V. 10, No 1. P. 16525.



## **Multistability control via an additional ion channel in the modified Sherman-Rinzel model**

Bagautdinova E.R.<sup>1,\*</sup>, Stankevich N.V.<sup>1,\*\*</sup>

<sup>1</sup>HSE University, Nizhny Novgorod

\*bagautdinovaer@mail.ru

\*\*stankevichnv@mail.ru

**Abstract.** The dynamics of pancreatic beta-cell models: the Sherman-Rinzel system and its modification that takes into account an additional ion channel, are investigated. The study is carried out by the nullcline method, the method of chart of dynamical regimes and the construction of bifurcation diagrams. The possibility of controlling different dynamical modes and multistability with parameters of the additional ion channel is discussed. The dependence of the change in the multistability region on the parameters is investigated, and the conditions for stabilization of the equilibrium state are determined. It is shown that the additional ion channel leads to the appearance of multistability between the stable equilibrium state and the bursting attractor, the same as in the original model. In the case when the equilibrium is not stabilized, new types of bursting oscillatory activity appear in the modified system.

**Keywords:** pancreatic beta cell models, ion channels, control, multistability, bursting and spiking oscillations

**Acknowledgements** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No 20-71-10048 (<https://rscf.ru/en/project/20-71-10048/>). The time series analysis was performed within the framework of the strategic project of the HSE University «Human Brain Resilience: Neurocognitive Technologies for Adaptation, Learning, Development and Rehabilitation in a Changing Environment» (Section 4).