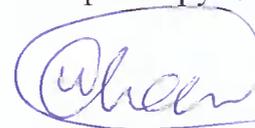


Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

На правах рукописи



Кастальский Иннокентий Алексеевич

АНАЛИЗ СИГНАЛОВ СЕТЕВОЙ АКТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ
И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В УСТРОЙСТВАХ
НЕЙРОИНТЕРФЕЙСА

01.04.03 – Радиофизика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук,
Казанцев Виктор Борисович

Нижегород – 2017

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	4
Обзор литературы.....	14
1. Многоканальная регистрация электрофизиологических сигналов клеток мозга	14
2. Популяционная (сетевая) сигнализация в нейронных культурах.....	17
3. Динамические модели нейронов и нейронных сетей <i>in silico</i>	20
4. Синаптическая пластичность.....	26
5. Нейрогибридные и нейроморфные системы.....	28
6. Человеко-машинные интерфейсы: методы обработки сигналов и способы управления устройствами	31
7. Заключение по обзору литературы	37
Глава 1. Исследование колебательно-волновых паттернов пачечной активности в нейронных сетях культур гиппокампа <i>in vitro</i>	39
1.1. Материалы и методы	39
1.1.1. Регистрация и предварительный анализ сигнала	39
1.1.2. Детектирование сетевых разрядов	42
1.1.3. Анализ паттернов	44
1.2. Результаты	48
1.2.1. Анализ паттернов активации	48
1.2.2. Анализ внутренней структуры разряда	52
1.3. Интерпретация результатов	55
1.4. Заключение к главе 1	58
Глава 2. Разработка и исследование модели нейронной сети взаимодействующих импульсных осцилляторов с учётом действия механизма долговременной синаптической пластичности	59
2.1. Материалы и методы	59
2.1.1. Модель пластичной осцилляторной сети	59
2.1.2. Визуализация сети.....	63

2.2. Результаты	65
2.2.1. Динамика осцилляторной сети в автономном режиме	65
2.2.2. Синхронизация под внешним периодическим сигналом	67
2.3. Интерпретация результатов	71
2.4. Заключение к главе 2	74
Глава 3. Разработка методов обработки данных многоканальной электромиографической активности и их использование в устройствах нейроинтерфейса	75
3.1. Материалы и методы	75
3.1.1. Размещение электродов и регистрация сигнала	75
3.1.2. Обработка многоканального ЭМГ сигнала	77
3.1.3. Обработка сигнала в случае пропорционального управления	79
3.2. Результаты	83
3.2.1. Работа классификатора на основе гибридной нейронной сети.....	83
3.2.2. Способ гибридного командно-пропорционального управления	88
3.2.3. Нейроинтерфейс для управления персональным компьютером.....	94
3.3. Интерпретация результатов	98
3.4. Заключение к главе 3	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
Список использованных источников	104
Публикации автора по теме диссертации	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Интерес к исследованию механизмов работы мозга и созданию моделей нейроморфных динамических систем, выполняющих те или иные его функции, неуклонно растёт благодаря развитию вычислительных технологий и совершенствованию экспериментальных методик. Известно, что структуры мозга обладают феноменальными способностями по обработке информации различной модальности и решению нетривиальных когнитивных задач. При этом, максимальная частота физиологических ритмов, по некоторым оценкам, в норме не превышает 200 Гц [1,2], следствием чего является предельно низкое энергопотребление мозга. Кроме того, заложенные механизмы адаптации и пластичности позволяют обучаться и выполнять разноплановые задачи в фоновом режиме (координация движений, ходьба, речь и др.). Данные факторы указывают на превосходство нелинейных динамических систем, реализуемых в мозге в виде нейронных сетей, над традиционными цифровыми вычислениями и подчёркивают необходимость проведения междисциплинарных фундаментальных исследований на стыке биологии и физики, что в части генерации, распространения и преобразования сигналов требует применения методов и подходов радиофизики. Таким образом, в настоящее время исследование механизмов кодирования, передачи и обработки информации в живых системах является динамично развивающимся направлением. Примером таких систем могут служить сети взаимодействующих импульсных нейронных осцилляторов – клеток мозга, совокупная активность которых представляет собой нелинейную комбинацию электрических сигналов отдельных элементов. Считается, что подобная сетевая активность, формируемая в головном мозге, образует детерминированные колебательно-волновые паттерны, определяющие архитектуру исследуемой системы и её функциональные свойства [3-7]. Принципы генерации и распространения электрических сигналов в нейронных структурах до конца

неясны, а разработка новых методов обработки сигнализации биологических систем высокой размерности лежит в контексте актуальных задач современной радиофизики.

Перспективным направлением применения радиофизических методов в нейротехнологиях является разработка нейроинтерфейсов. Данное направление, безусловно, является одним из самых прогрессирующих на современном этапе развития науки и техники. Востребованность подобных гибридных систем продиктована необходимостью коммуникации человека с многочисленными электронно-вычислительными и робототехническими устройствами, в том числе и медицинского назначения. Среди актуальных задач здесь является исследование многоканальной нейромышечной активности человека, а также создание нейроинтерфейсных приложений, реализующих уникальные механизмы обработки данных высокой размерности. На актуальность темы также указывает повышенный интерес со стороны известных учёных со всего мира (M. Nicolelis, Duke University, USA; D. Farina, Imperial College London, UK; A.J. del-Ama, National Hospital for Spinal Cord Injury, Toledo, Spain; P. Parker & K. Englehart, University of New Brunswick, Canada; T.A. Johansen, Norwegian University of Science and Technology; M. Goldfarb, Vanderbilt University, USA; Y. Sankai, University of Tsukuba, Japan).

Предметом исследований в данной диссертационной работе являются многоканальные сигналы активности биологических систем. Головной мозг, состоящий из большого числа взаимодействующих клеток, является ярким примером источника многоканальных сигналов, где именно многомерный пространственно-временной паттерн обладает информационной и функциональной значимостью. С точки зрения нелинейной динамики нейрон представляет собой импульсный осциллятор, способный генерировать электрический разряд в ответ на воздействие выше определённого порога. Взаимодействуют нейроны посредством синаптических контактов, которые обеспечивают однонаправленную передачу сигнала. Функционирование одного элемента нейронной сети представляет собой последовательность электрических

импульсов. Совокупная спонтанная активность нейронной сети может быть представлена в виде пространственно-временного паттерна следующих друг за другом пачечных разрядов, характерных почти синхронной активацией большинства клеток сети с высокой частотой. Принято считать, что форма пачечных разрядов как индикатор отражает структурно-функциональное состояние нейронной сети. Однако, механизмы генерации сетевых событий в клеточных культурах в настоящее время детально не изучены и являются предметом активных дискуссий. Среди значимых работ можно выделить труды зарубежных (S.M. Potter, S. Marom, S. Martinoia & M. Chiappalone, M. Giugliano, W. Rutten, D. Plenz, R. Quiroga и др.) и российских учёных (К.В. Анохин, И.В. Мухина, В.Б. Казанцев, М.С. Бурцев). Исследования направлены на изучение кооперативных эффектов, лежащих в основе процессов обработки информации в мозге, например, обучения и памяти.

На основе методов анализа данных и выявленных статистических закономерностей разрабатываются динамические модели, позволяющие описать процессы генерации и распространения сигналов в клеточных сетях мозга. Модели взаимодействующих нейронных осцилляторов могут быть использованы для проведения виртуальных экспериментов с контролируемыми параметрами динамических систем. Значимые результаты в данной области исследований были получены в работах как зарубежных, так и отечественных ученых (J. Rinzel, H.D.I. Abarbanel, L.F. Abbot, R.R. Llinas, E.M. Izhikevich, J. Kurths, I. Segev, M. Tsodyks, М.И. Рабинович, В.Д. Шалфеев, В.Н. Белых, В.И. Некоркин, Г.В. Осипов, В.В. Матросов, В.Г. Яхно, В.Б. Казанцев, А.С. Дмитриев, Б.П. Безручко, Д.Э. Постнов, А.Е. Храмов, А.А. Короновский, Л.П. Шильников, Р.М. Борисюк, Д.А. Смирнов). Наиболее известными и хорошо изученными нелинейными эффектами коллективной динамики таких систем являются синхронизация колебаний (регулярных и хаотических) автогенераторных систем, формирование паттернов активности, регуляризация и хаотизация колебаний в ансамблях и другие эффекты [8-11].

Многоканальные сигналы активности как центральной, так и периферической нервной системы человека успешно используются для управления исполнительными устройствами. Разрабатываются и реализуются новые способы нейрорегуляции [12,13]. Главное преимущество данного подхода в отличие от полностью роботизированных решений заключается в использовании неограниченных ресурсов мозга для решения нетривиальных задач, таких как: координация движений, поддержание равновесия и др. В частности, при управлении антропоморфными робототехническими устройствами (экзоскелет, экзопротез, промышленный / игровой манипулятор) пользователь как полноценный участник контура управления, способен самостоятельно координироваться и планировать траекторию движения, снимая существенную нагрузку на бортовую вычислительную систему устройства. Это становится возможным благодаря вовлечению механизмов пластичности в структурах мозга. Считается также, что наличие биологического канала обратной связи позволит достичь эффекта «очувствления» оператором внешнего устройства, что принципиально важно в разработке интеллектуальных экзопротезов и дистанционно пилотируемых устройств.

Наиболее качественным и пригодным для нейрорегуляции биоинформационным сигналом на сегодняшний день является электромиографическая (ЭМГ) активность мышц, представляющая собой интегральное электрическое поле, которое создают импульсные генераторы – двигательные единицы. Они включают мотонейрон и иннервируемые его аксоном мышечные волокна. Нервные импульсы, идущие от мотонейрона, посредством нервно-мышечного синапса вызывают сокращения определенной группы мышечных волокон. Таким образом, суперпозиция стохастических импульсных генераторов формирует ЭМГ сигнал.

Принципы анализа коллективной согласованной активности двигательных единиц в настоящее время модернизируются в связи с прогрессом в области сенсорных технологий [14,15]. Многоканальная регистрация поверхностной ЭМГ

становится доступным способом детектирования миоэлектрических сигналов и построения на их основе устройств нейроинтерфейса [15,16].

Данная диссертационная работа посвящена исследованию сетевых импульсных событий в культурах гиппокампа *in vitro*, роли элементов-инициаторов в формировании структуры пачечных разрядов и взаимосвязи эволюции колебательно-волновых паттернов с синаптическими перестройками в модели сети с долговременной синаптической пластичностью STDP (от англ. "spike timing dependent plasticity" – пластичность, зависящая от времён следования импульсов). Исследована синхронная сетевая сигнализация, а также сигналы ЭМГ на предмет выявления и классификации информативных паттернов. Предложенные методы статистической радиофизики для обработки экспериментальных данных высокой размерности были применены в разработке устройств нейроинтерфейса, что составляет прикладной аспект работы.

Цель работы

Целью данной работы является исследование многоканальных сигналов активности нелинейных биологических систем и разработка методов их применения в устройствах нейроинтерфейса.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие

ключевые задачи:

- исследование взаимосвязи функциональной импульсной активности биологической нейронной сети с её архитектурой;
- исследование ключевых элементов сети – нейронов-«хабов», ответственных за генерацию пачечных разрядов и формирование кластеров функциональной активности;
- исследование структурно-функциональных перестроек в нейронной сети с синаптической пластичностью в результате стереотипной электрической стимуляции нейронов-«хабов»;

- разработка классификатора сигналов за счёт использования импульсных нейронных осцилляторов и нейросетевых алгоритмов обработки миоэлектрических данных высокой размерности;
- разработка гибридного командно-пропорционального способа управления исполнительными устройствами с помощью нейромышечных сигналов для устройств нейроинтерфейса.

Научная новизна диссертационной работы заключается в разработке новых методов обработки многоканальных данных высокой размерности и новых технологий их использования в устройствах нейроинтерфейса. Из важнейших **научных результатов** можно выделить следующие:

1. Установлена взаимосвязь функциональной импульсной активности биологических нейронных сетей в культурах гиппокампа *in vitro* с их структурной (пространственной) организацией. Архитектура синаптических связей, достигая в процессе пластичных изменений гомеостатического равновесия, определяет устойчивые наборы рисунков пачечной сигнализации. Показано существование «доминирующих» наборов колебательно-волновых паттернов распространения возбуждения по сети.

2. Предложена новая модель импульсной нейронной сети с долговременной синаптической пластичностью по правилу STDP. Показано существование нейронов-«хабов», ответственных за генерацию синхронных разрядов и формирование кластеров функциональной активности нейронной сети.

3. Установлено, что в результате структурно-функциональных преобразований, вызванных действием механизма долговременной синаптической пластичности STDP и стереотипной электрической стимуляции нейронов-«хабов», расширяется частотный диапазон синхронизации вызванных нейросетевых разрядов. Таким образом, синаптическая пластичность STDP «стабилизирует» относительную фазу ответа на стимул и повышает робастность сети в целом как нелинейной динамической системы.

4. Показано повышение эффективности классификации паттернов высокой размерности в результате использования импульсных нейронных осцилляторов и

нейросетевых алгоритмов для обработки данных нейромышечной активности в приложении к задачам разработки устройств нейроинтерфейса.

5. Впервые разработан нейроинтерфейс с гибридным командно-пропорциональным способом управления на основе регистрации и декодирования многоканальных нейромышечных сигналов. Нейроинтерфейс реализован в виде аппаратно-программного комплекса.

Научная обоснованность и достоверность результатов, полученных в диссертации, подтверждается согласованностью результатов компьютерного моделирования с экспериментальными данными исследований биологических нейронных культур мозга. Достоверность изложенных в диссертационной работе результатов подтверждается сопоставлением с результатами исследований отечественных и зарубежных авторов в данной области, а также научной экспертизой на конференциях и при публикации материалов в рецензируемой научной печати.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные исследования сетевой активности биологических нейронных культур гиппокампа *in vitro* могут способствовать развитию теории передачи информации в головном мозге и быть использованы при создании нейроморфных приложений (нейрокомпьютинг, нейроаниматы, нейроимпланты и др.).

Предложенная математическая модель сети взаимодействующих нейронных осцилляторов позволяет симулировать импульсную сигнализацию живых нервных тканей, интерпретировать результаты нейрофизиологических исследований. Также, модель позволяет проводить виртуальные эксперименты с нейронной сетью, изучать механизмы структурно-функциональных перестроек, свойства адаптации и пластичности.

Предложенные методы анализа многоканальных сигналов сетевой активности нелинейных динамических систем показали свою эффективность и могут быть использованы при разработке информационно-программного обеспечения для лабораторий нейробиологического профиля, а также при

создании систем управления исполнительными устройствами на основе биоэлектрической активности нервной системы человека. Подобный нейроинтерфейс может найти применение в робототехнике, при создании устройств интеллектуального ассистирования и биомедицинских приложений (комплексы для реабилитации, экзоскелеты, экзопротезы, промышленные манипуляторы, игровые устройства и др.).

Важнейшие результаты выполненной работы могут быть использованы в образовательном процессе для студентов и аспирантов физических и биологических специальностей при разработке новых спецкурсов и лабораторных практикумов.

Положения, выносимые на защиту

1) В пачечной электрической активности биологических нейронных сетей обнаружены «доминирующие» наборы колебательно-волновых паттернов распространения сигнала, соответствующие пространственной организации синаптических связей.

2) В биологически реалистичной модели сети импульсных нейронных осцилляторов с динамически меняющейся архитектурой связей, определяемой долговременной синаптической пластичностью, формируются клетки-«хабы», определяющие пространственно-временную структуру многоканальных сигнальных последовательностей импульсов.

3) Использование долговременной синаптической пластичности в нейронных сетях расширяет частотный диапазон синхронизации нейросетевых разрядов в ответ на стереотипную электрическую стимуляцию нейронов-«хабов».

4) Использование импульсных нейронных осцилляторов и нейросетевых алгоритмов для обработки высокоразмерных данных нейромышечной активности повышает эффективность классификатора сигналов в приложении к задачам разработки устройств нейроинтерфейса.

5) Нейроинтерфейс на основе регистрации и декодирования нейромышечных сигналов позволяет реализовать гибридное командно-

пропорциональное управление внешними исполнительными устройствами (манипуляторами).

Публикации и апробация результатов

Результаты работы опубликованы в журналах: The European Physical Journal – Special Topics (2016), Sensors (2015), Frontiers in Computational Neuroscience (2011), Lecture Notes in Computer Science (2015), Современные технологии в медицине (2015), Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (2013). По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, включая 6 статей в международных журналах и журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК, 3 статьи в научных сборниках, 2 патента на изобретение, 19 статей в трудах конференций.

Основные результаты диссертации докладывались на российских и международных конференциях, включая: 10th FENS Forum of Neuroscience (Copenhagen, Denmark, 2016), 8th FENS Forum of Neuroscience (Barcelona, Spain, 2012), Volga Neuroscience Meeting (Санкт-Петербург – Нижний Новгород, 2016), Monte Verita' Workshop on the Frontiers in Neuroengineering (Ascona, Switzerland, 2010), XXI съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010), XVI научная школа «Нелинейные волны» (Нижний Новгород, 2012), III International symposium "Topical problems of Biophotonics" (Санкт-Петербург – Нижний Новгород, 2011), Всероссийская конференция «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях» (Нижний Новгород, 2011), Форум молодых учёных Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского (Нижний Новгород, 2013), международная научная конференция и молодежная школа «На пути к нейроморфному интеллекту: эксперименты, модели и технологии» (Нижний Новгород, 2011), Всероссийская молодежная школа БиоН (Москва, 2010), XIV-XIX научные конференции по радиофизике (Нижний Новгород, 2010-2015), 15-17 Нижегородские сессии молодых ученых (Нижний Новгород, 2010-2012); а также на семинарах кафедры теории колебаний и автоматического регулирования радиофизического факультета, кафедры нейротехнологий биологического факультета, Института биологии и биомедицины ННГУ.

Исследования, результаты которых вошли в диссертационную работу, выполнялись при поддержке: грантов РФФИ №№ 16-29-08437-офи-м, 13-04-12041-офи-м, 13-02-01223-а, 11-04-12144-офи-м, 09-02-92611-КО_а, 08-02-00724-а; государственного задания № 8.2487.2017/ПЧ; проектов ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (№№ 8055, 14.132.21.1663, 14.В37.21.1203, 14.В37.21.1073); проектов ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России» (№№ 14.581.21.0011, 14.578.21.0094, 14.578.21.0107, 14.575.21.0031, 16.512.11.2136); грантов РФФИ №№ 15-12-10018, 14-11-00693; гранта Правительства РФ под руководством ведущих учёных № 11.G34.31.0012; программы МКБ Президиума РАН; программы повышения конкурентоспособности ННГУ среди ведущих мировых научно-образовательных центров (соглашение № 02.В.49.21.0003).

Личный вклад автора

Основные результаты диссертационной работы получены лично автором. В совместных публикациях автор принимал непосредственное участие в постановке, решении задачи и в обсуждении результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация содержит 125 страниц, включая 38 рисунков, 4 таблицы, 188 наименований цитируемой литературы, 30 научных публикаций по теме диссертации (из них 6 статей в реферируемых изданиях).

Обзор литературы

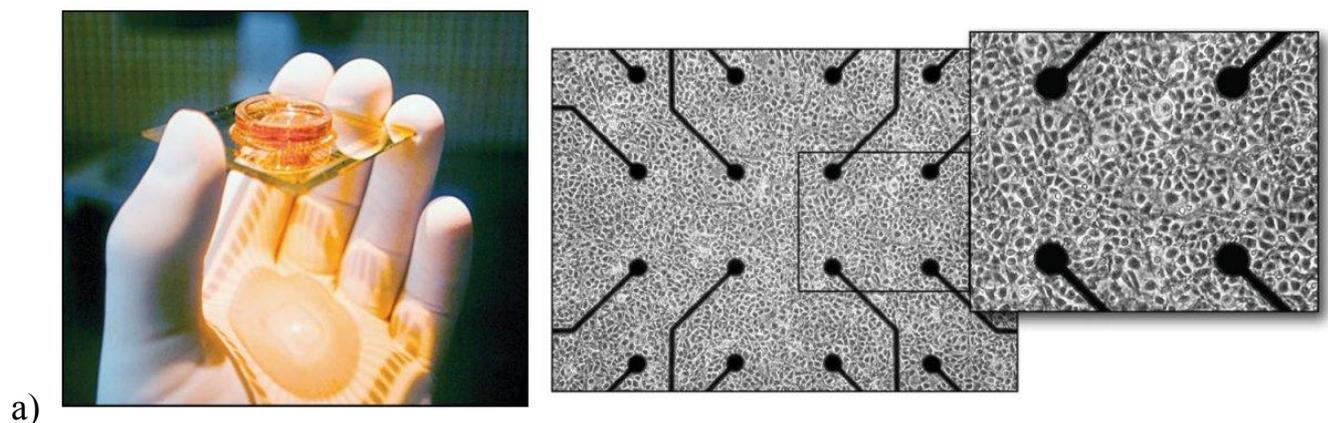
1. Многоканальная регистрация электрофизиологических сигналов клеток мозга

В последние годы нейронные культуры *in vitro* привлекают все больший интерес как биологическая модель пластичности и обработки информации на сетевом уровне. Высокая организация и способность выполнять множество функций одновременно требует от динамической системы наличия механизмов саморегуляции и обеспечения устойчивости (робастности). К одним из таких относится пачечный характер электрической активности. По своей природе основные сигнальные клетки, нейроны, являются электровозбудимыми, а активность нейронной культуры выражается в коллективной электрической сигнализации, которая может быть записана с помощью микроэлектродов. При проведении электрофизиологических экспериментов на живых тканях мозга немаловажным фактором является набор используемых подходов для регистрации данных. Устройства многоканальной внеклеточной регистрации электрических сигналов – мультиэлектродные матрицы (от англ. "multielectrode arrays", MEA), на сегодняшний день широко распространены в качестве надежного инструмента нейрофизиологических исследований. С их помощью могут быть исследованы различные аспекты пространственно-временной сигнализации нейронных культур *in vitro* как в части поддержания гомеостаза, так и кодирования информации.

Интерес к подобного рода системам возник в конце 60-х годов прошлого века с созданием первых образцов металлических электродов и исследованием их свойств [21]. Позднее были впервые продемонстрированы результаты работ на мультиэлектродных массивах MEA [22]. Они состояли из микроэлектродов из покрытого платиной золота, внедренных в стеклянную подложку. Устройство позволяло параллельно регистрировать спонтанные полевые потенциалы культур кардиомиоцитов. Только в 80-х годах были разработаны массивы из

32-х электродов, способные регистрировать электрофизиологическую активность клеток живых нейронных сетей [23,24]. МЭА позволяют проводить долговременную (на сегодняшний день – более 3 месяцев [25]) регистрацию сигналов нейронов благодаря своей неинвазивности, но в то же время позволяют применять внешнюю стимуляцию посредством электродов в качестве обратной связи и обучения [26-28]. Значительный вклад в области регистрации электрофизиологической активности и изучения многоканальных сигналов нейронов был сделан в работах лабораторий под руководством: П. Фромгерц [29,30], Ш. Маром [5,31], С. Поттер [4,32,33], С. Мартинойя и М. Киаппалоне [3,34] (рисунок 1).

На сегодняшний день существуют системы, позволяющие записывать от единиц и десятков до нескольких тысяч каналов одновременно, в частности: 64, 252, 4096 и даже 26 400 электродов [35]. При регистрации массив электродов обычно задействуется полностью [36-38], однако в некоторых случаях применяется способ записи с выборочных электродов [39]. В первом случае можно добиться высокого пространственного разрешения, но неизбежен высокий уровень шума и возможна избыточность данных, а второй метод предполагает использование разреженной матрицы регистрирующих элементов.



а)

Рисунок 1 – Культура клеток коры головного мозга крысы на 7-й день развития *in vitro*, выращенная на 60-электродной матрице Multichannel Systems (Ройтлинген, Германия) (а).

Активная площадь $\sim 1 \text{ мм}^2$, содержит около 50 тыс. нейронов. Взято из источника [33].

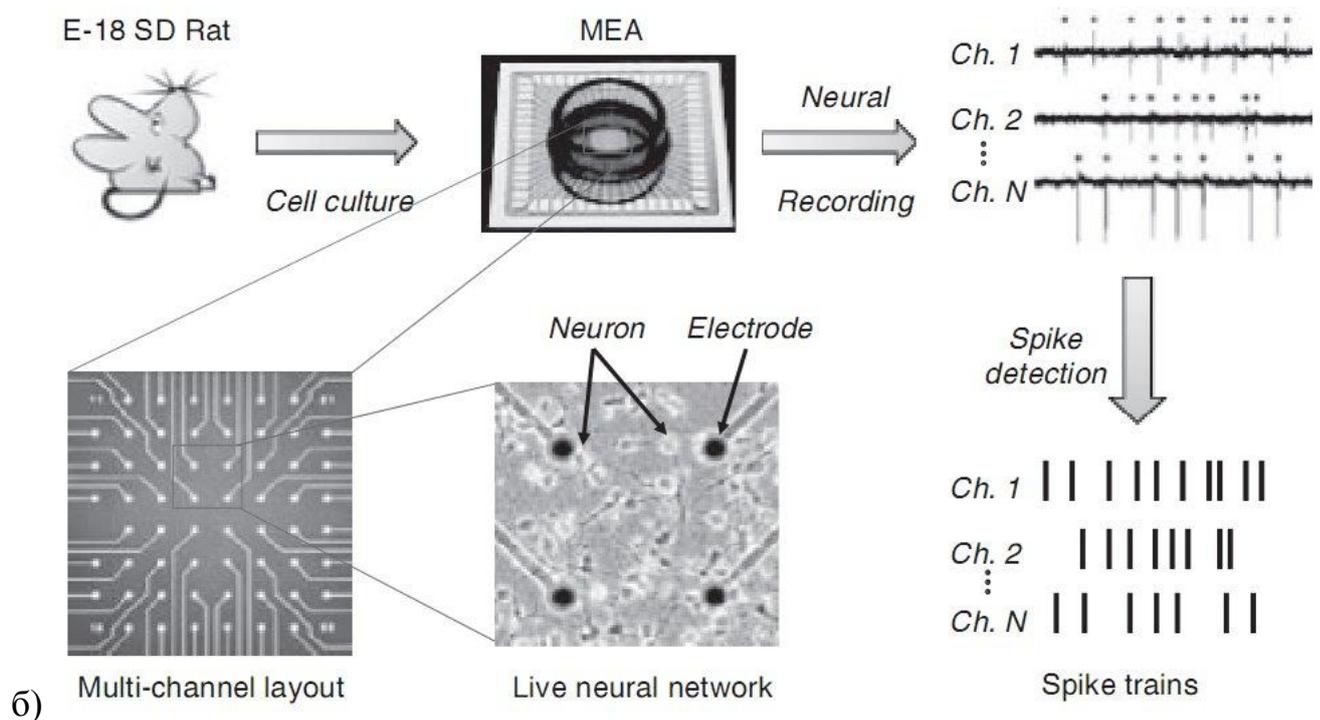


Рисунок 1 (продолжение) – Схема процедуры проведения эксперимента и обработки данных: размещение культуры клеток на MEA, многоканальная запись сигнала, детектирование внеклеточных потенциалов действия – импульсов (б). Взято из источника [40].

Существует множество инструментов и экспериментальных методик по регистрации активности клеток. Они включают как *in vitro* [41,42], так и *in vivo* [43,44] многоканальное детектирование сигналов нейронных популяций с возможностью внеклеточной стимуляции одного или нескольких электродов массива. Стоит отметить, что последние достижения позволяют в настоящее время реализовать регистрацию и стимуляцию сотен / тысяч электродов [45-47] совместно с оптическим каналом (например, посредством применения алмазных электродов [48,49]).

Несмотря на последние достижения аппаратных реализаций MEA как высокой плотности, так и с использованием высокотехнологичных материалов (в том числе и углеродных нанотрубок [50]), более практичными и коммерчески доступными вариантами являются MEA, состоящие из 64-х металлических электродов, покрытых платиной. В зависимости от плотности клеток в культуре на каждый электрод могут наводиться потенциалы от 5 до 30 нейронов на разном удалении. С одной стороны это оказывает существенное влияние на форму

сигнала, но с другой позволяет детектировать события на фоне шума с большей достоверностью, чем при использовании сверхвысокоплотных зондов. Существуют актуальные методики сепарирования интегрального сигнала каждого электрода на отличающиеся по форме группы похожих импульсов (так называемые алгоритмы "spike sorting") [51-53], которые позволяют разделить вклады отдельных нейронов в тот или иной канал регистрации. Однако, при анализе популяционной активности культур *in vitro* и оценке коррелированности сигнализации в большинстве случаев достаточно детализации в несколько десятков клеток.

2. Популяционная (сетевая) сигнализация в нейронных культурах

Клеточные культуры, выращиваемые на MEA, представляют собой нейронные ансамбли – группы клеток, которые обладают сходными статическими и динамическими характеристиками. Диссоциированные нейронные клетки в процессе развития *in vitro* образуют двумерную сеть, функционально связанную синапсами. В результате в нейронной сети формируется кластерная топология с относительно небольшим числом связей на нейрон. Существуют подходы по культивированию пространственных 3D сетей (например, [54]), которые, очевидно, являются более физиологичной моделью мозга, однако, они имеют множество ограничений и сложны в реализации. Было доказано, что и в 2D случае культуры сохраняют фундаментальные свойства исходной живой ткани и пространственные распределения типов клеток [31]. Также, было отмечено сходство между динамикой нейронных сетей *in vitro* и популяций клеток *in vivo* при выполнении сенсорных, двигательных или когнитивных задач [55].

Следствием процессов метаболизма и информационного обмена в нейронных ансамблях является спонтанная асинхронная электрическая сигнализация. Она представляет собой высокочастотные последовательности импульсов. Длительность одиночного события составляет порядка нескольких миллисекунд. Частотные характеристики сигнализации изменяются с возрастом культуры [56,57]. Начиная со второй недели культивирования импульсы, как

правило, группируются в пачечные разряды. Такой синхронный режим активности сохраняется на протяжении всей жизни культуры и может свидетельствовать о зрелости сети [3,55,58-61] (рисунок 2). Пачечная сигнализация наблюдается как в гиппокампальных [7], так и в кортикальных культурах [58] и сходны с картинами активности клеток *in vivo*, лишенных афферентных стимулов или патологий, подобных эпилепсии.

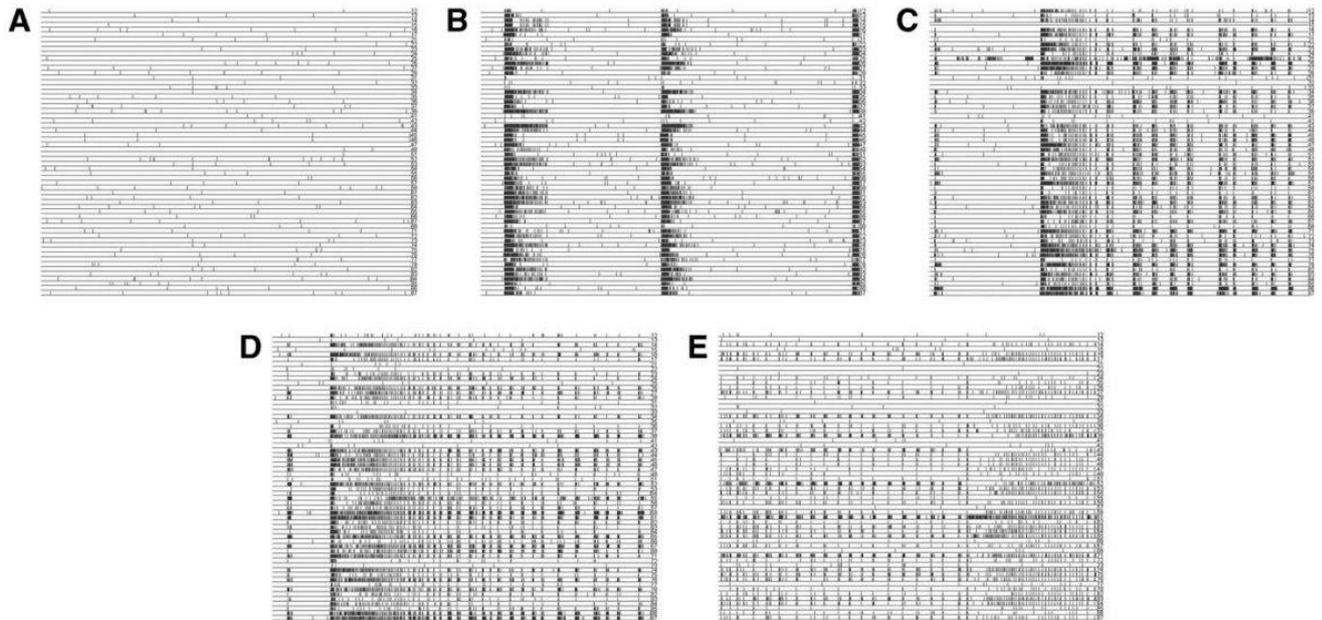


Рисунок 2 – Растровые диаграммы активности культуры *in vitro* на разных стадиях развития. А – 7 день, В – 14, С – 21, D – 28, Е – 35. По горизонтали отложено время, по вертикали – номер электрода. Каждая точка соответствует времени детектирования импульса на соответствующем электроде. Продолжительность всех записей составляет 60 с. Вертикальные полосы указывают на синхронные популяционные разряды. Взято из источника [3].

Коллективная импульсная активность широко исследуется в связи со множеством различных приложений, включая лечение заболеваний [62-64], обучение в нейронных сетях [5,27,28,31], обработка сигналов на сетевом уровне [65-67] и многие другие. Многочисленные исследования активности нейронных культур *in vitro*, выращенных на МЕА, выявили, что в процессе развития они демонстрируют высокую вариабельность характеристик импульсной динамики [4,56]. При этом средняя продолжительность распространения популяционных событий по сети составляет от 0.5 до 2 секунд. В то же время было отмечено, что популяционный разряд состоит из строго определённых пространственно-

временных импульсных последовательностей. Было обнаружено статистически значимое сходство паттернов в разрядах, что было показано с помощью корреляционного критерия [68], частотных характеристик импульсных последовательностей [69] и паттернов активации, совокупности времён импульсов, инициирующих сетевой разряд [70]. В последнем случае было обнаружено наличие «мотивов» среди паттернов активации и показано, что такие события могут воспроизводиться с миллисекундной точностью [40,70-73] (рисунок 3). Это направление стало особенно актуальным в изучении клеточных механизмов обучения, когда было установлено, что имеет место изменение мотивов при низкой частоте электрической стимуляции [74].

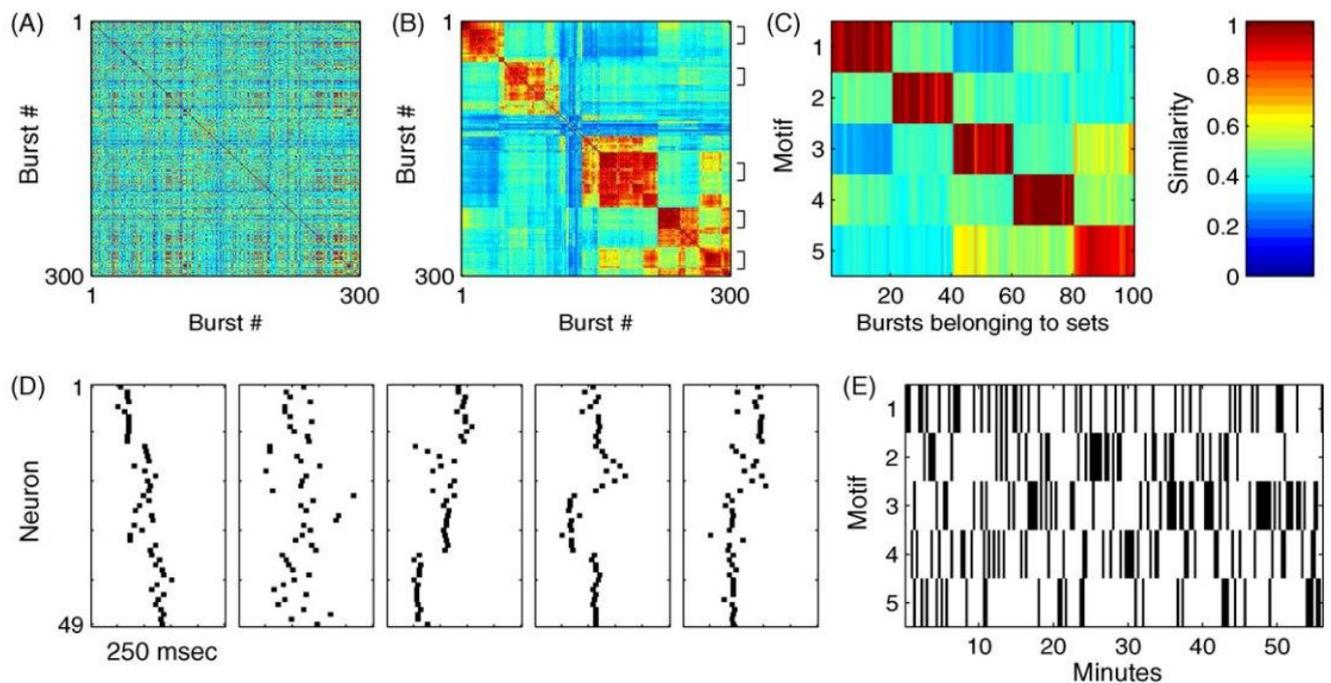


Рисунок 3 – Обработка сигнала и детектирование «мотивов» в импульсной активности нейронных культур. (A) – матрица попарного сходства паттернов активации, (B) – матрица, упорядоченная методом дендрограмм и 5 обнаруженных мотивов (скобками справа), (C) – сходство паттернов со средним по своему мотиву, (D) – рисунки распространения импульсов в паттернах активации, (E) – хронология генерации мотивов в культуре. Взято из источника [70].

Генерацию спонтанных популяционных разрядов можно интерпретировать как своего рода самоорганизованную критичность (т.е. нейронные лавинные разряды), как это было показано в опытах со срезами [75], а также на диссоциированных культурах [76]. В ходе возбуждения разряда, импульсы с

отдельных нейронов формируют лавины, что приводит к высокочастотному сетевому разряду. Такие лавины указывают на наличие строго определенной синаптической организации в клеточной сети на определенном этапе развития. Подобные исследования продемонстрировали возможность сопоставления топологической структуры клеточной сети с характером её активности, в том числе и формой генерируемых импульсных паттернов [77-79], что привело к развитию теоретических методов обработки данных высокой размерности [80,81].

Наличие функции стимуляции у регистрирующих электродов позволяет одновременно с мониторингом активности нейронов исследовать процессы адаптации и пластичности в мозге. В частности, было установлено, что вызванная активность культур *in vitro* приводит к снижению уровня внутренних гомеостатических процессов в случае применения обратной связи [64]. Также, в экспериментах со стимуляцией была показана возможность модуляции характеристик пачечных событий. В общем случае низкочастотная стереотипная электростимуляция позволяет синхронизовать моменты вызванных разрядов с периодическим стимулом с определенной задержкой [82,83], а более высокие частоты вызывают переход от синхронной активности к более разреженной сигнализации [62]. В частности, различные эксперименты *in vitro* показали, что пластичность по правилу Хэбба в форме долговременной потенциации и депрессии является основой многих моделей обучения и памяти [5,27,78,84].

3. Динамические модели нейронов и нейронных сетей *in silico*

На сегодняшний день в нейробиологии сложился комплекс устойчивых экспериментальных методик по изучению тех или иных функций мозга в контролируемых условиях. Однако, несмотря на высокую достоверность, они обладают существенными недостатками в виде высокой стоимости оборудования, комплектующих для проведения лабораторных экспериментов и необходимости строгого соблюдения протокола. Данный факт способствует смещению области интереса в сторону теоретических исследований, объектом изучения в которых являются математические модели клеток мозга, в частности нейронов. С

помощью синаптических связей нейроны могут объединяться в более сложные динамические системы – нейронные сети. Построение эквивалентных электрических схем со множеством вариаций, комбинирование элементами, проведение экспериментов *in silico* при бесконечных диапазонах изменения параметров, – все это способствует формированию фундаментального представления о природе исследуемых процессов и механизмов. В результате анализа модельных данных может быть исследована реакция динамической системы на внешние воздействия (к примеру, методы лекарственного скрининга), а также интерпретированы экспериментальные данные и предсказаны новые эффекты.

Нейроны считаются основными сигнальными клетками головного мозга и являются электровозбудимыми. Они состоят из тела клетки (сомы), множества дендритов и, как правило, одного аксона. Интегральный сигнал с дендритов при их достаточно высокой активности может активировать сому, в результате чего в области основания аксона (так называемого аксонного холмика) генерируется импульс, который распространяется к другим клеткам. Электрический импульс нейрона – потенциал действия – представляет собой единичное резкое отклонение мембранного потенциала клетки от потенциала покоя (порядка -70 мВ), вызванное деполяризацией клетки и прохождением ионных токов Na^+ и K^+ через её мембрану. Таким образом, с точки зрения радиофизики нейрон представляет собой импульсный осциллятор, способный генерировать электрический разряд в ответ на воздействие выше определённого порога.

Первой детализированной биофизической моделью нейрона, которая учитывает нелинейные процессы, связанные с переносом заряда, является модель Ходжкина-Хаксли [85], предложенная в 1952 году. Математическая модель 4-го порядка описывает динамику потенциала мембраны. Носителями заряда в модели являются ионы Na^+ , K^+ и Cl^- , транспорт которых через клеточную мембрану приводит к изменению её проводимости. Внешнее воздействие учитывается в виде суммы приложенного и синаптических токов.

Динамические режимы модели нейрона Ходжкина-Хаксли на сегодняшний день являются хорошо изученными и демонстрируют высокую степень сходства с сигналами, записанными методом электрофизиологии [8,86]. В частности, модель позволяет воспроизводить как возбудимый (устойчивое состояние равновесия, потенциал покоя), так и колебательный режим (генерацию нейроном импульсов с определённой частотой). Подобное сосуществование нескольких режимов свойственно многим мультистабильным системам в биологии. В данном случае нейрон выступает в роли генератора-триггера, меняющего своё состояние в ответ на внешний интегральный стимул.

Первая модель абстрактного порогового элемента была предложена еще в 1907 году Луи Лапиком, что намного раньше появления модели Ходжкина-Хаксли. Однако, как показывает практика, в вычислительной нейронауке в модельных экспериментах применяется как биофизический, так и феноменологический подход, и остаются актуальными оба направления.

На текущий момент самая крупная база данных включает более 1200 математических моделей нейронов, нейронных сетей и их компартментов [87]. Каждая из них описывает тот или иной феномен – динамический процесс, происходящий на клеточном или сетевом уровне.

Среди упрощенных феноменологических моделей для построения сложных нейронных систем *in silico* можно выделить следующие.

Универсальная модель порогового нейрона «integrate-and-fire» (от англ. «накопление и срабатывание») [88] описывается дифференциальным уравнением первого порядка, в котором скорость изменения потенциала клетки пропорциональна входному току. При достижении заданного порога регистрируется импульс, и потенциал сбрасывается до остаточного значения. При всей своей простоте модель имеет существенные недостатки. К примеру, при достаточно большом токе на входе частота испускаемых импульсов начинает превышать физиологически допустимый порог и приводит к её неограниченному росту. Ограничение достигается путем введения рефрактерного периода, определяющего минимальный интервал между потенциалами действия. Также, не

учитывается транспорт ионов через мембрану – диффузионные токи утечки. В результате вышеперечисленных допущений нейрон может накапливать и сохранять подпороговый заряд бесконечно долго, что является неправдоподобным, при этом остается неясным механизм генерации импульса.

Пороговый нейрон «leaky integrate-and-fire» (с утечками) лишен недостатка предыдущей модели по части хранения заряда. Большая вычислительная эффективность способствовала широкому применению данной модели при изучении нелинейной динамики ансамблей нейронных осцилляторов. В частности, исследования показали существование режима захвата фазы при синусоидальном характере внешнего тока [89], а также необходимость введения в модель механизма частотной адаптации [90-92], реализующей тонкую подстройку времён появления импульсов.

Модель ФитцХью-Нагумо [93,94] представляет собой более сложную систему уравнений – второго порядка, и воспроизводит основные свойства волн возбуждения в нейроне Ходжкина-Хаксли. Детальный подход к описанию динамики мембранного потенциала позволяет воспроизводить механизм активации и деактивации нейрона как порогового импульсного генератора. Он может находиться как в возбужденном состоянии, так и совершать возвратно-поступательные движения в фазовом пространстве параметров. Устойчивое состояние равновесия, соответствующее первому случаю, в результате действия внешнего тока претерпевает смену устойчивости (бифуркация Андронова-Хопфа) с рождением устойчивого предельного цикла, выход на который придаёт фазовой динамике осциллирующий характер. Траекториям в фазовом пространстве свойственно наличие участков быстрых и медленных движений.

Динамика модели является хорошо изученной, а сама модель нередко используется для построения взаимодействующих ансамблей нейронных осцилляторов. К примеру, были исследованы процессы синхронизации в результате нелинейного внешнего электрического воздействия [95] (рисунок 4), разработаны методы оценки топологии нейронных связей по эволюции мембранных потенциалов нейронов [96], выявлены и исследованы

гетероклинические контуры в фазовом пространстве нейронной сети, отвечающие за её метастабильную динамику [97].

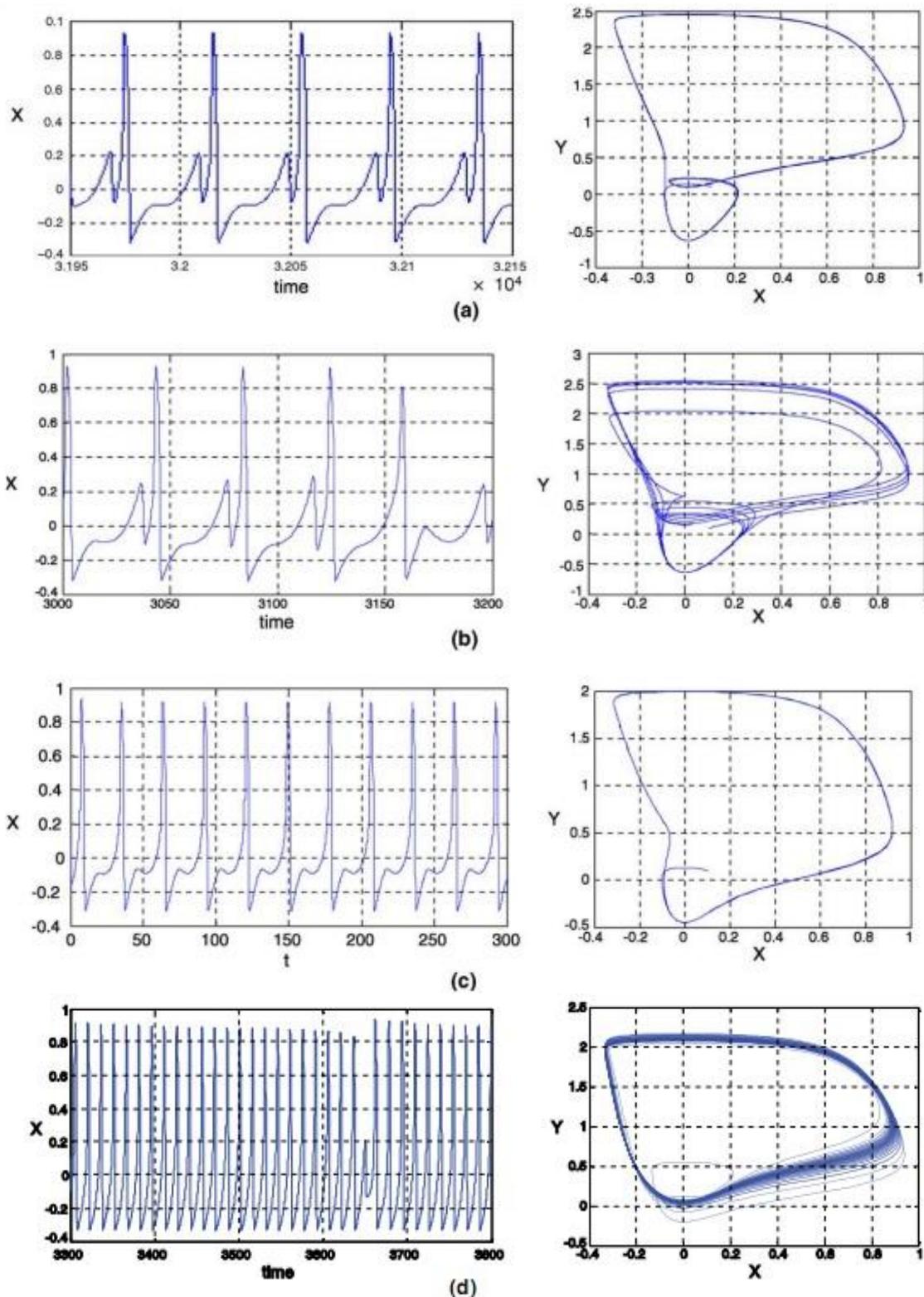


Рисунок 4 – Динамические режимы сигнализации нейронов, основанных на модели ФитцХью-Нагумо: (a) – периодические осцилляции мембранного потенциала с частотой 25 Гц, (b) – квазипериодические 25.1 Гц, (c) – периодические 35 Гц, (d) – хаотические осцилляции 67 Гц.

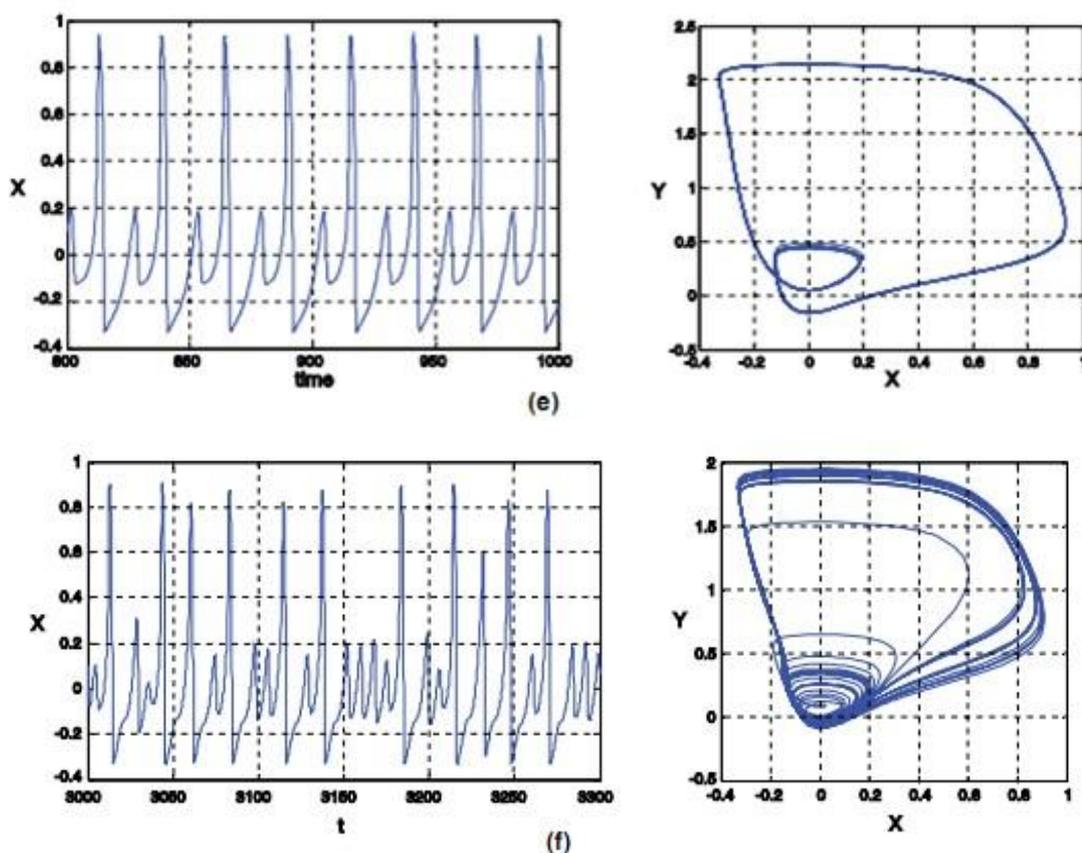


Рисунок 4 (продолжение) – (e) – 2-периодические осцилляции 78 Гц, (f) – хаотические с частотой 129 Гц. Взято из источника [95].

Модель Мориса-Лекара [99] является редуцированной моделью Ходжкина-Хаксли, которая также хорошо описывает процесс генерации импульса (потенциал действия). Одна из её особенностей заключается в наличии возможности описывать влияние на возбудимость мембраны колебаний калиевой и кальциевой проводимостей. Недостатком является то, что в рамках динамической модели с двухмерным фазовым пространством динамику нейрона невозможно описать детально (например, в режиме хаотических колебаний) [100].

Исследования с применением модели и данные активности таламокортикальных срезов показали согласованность результатов и наличие схожих эффектов, в том числе подтверждена гипотеза о выполнении клетками функций временного и частотного кодирования информации при синхронных нейросетевых разрядах [101]. В экспериментах с клеточными культурами было обнаружено повышение синхронности импульсов в конце пачечных разрядов [102]. В работе также проведено моделирование, объясняющее возникновение

синхронности истощением синаптических ресурсов (в природе данные феномены характерны для эпилепсии).

Таким образом, моделирование нейронных систем *in silico* является важной составляющей фундаментальных исследований, способствует формированию глубинного представления об организации и принципах работы таких систем. Изучение различных явлений в нейронных сетях, таких как синхронизация, позволяет дополнять и совершенствовать теоретическую базу для дизайна экспериментальных исследований на стыке нейробиологии и радиофизики.

Как известно, процессы синхронизации в нейронных сетях мозга играют важную роль в обработке информации. В частности, они лежат в основе формирования ритмов мозга, способствующих кодированию следов памяти, планированию моторных задач, навигации в пространстве и реализации других когнитивных функций [1,102-104]. Отклонение от нормы в процессах синхронизации, как правило, связано с патологическими процессами [105]. На клеточном уровне синхронность между парой нейронов или в небольшой группе элементов может отражать формирование функционально связанных ансамблей, что включает в себя структурные изменения в межнейронных соединениях. Это свойство связей широко известно как синаптическая пластичность.

4. Синаптическая пластичность

Принято считать, что синаптическая пластичность является ключевым клеточным механизмом обучения и памяти в головном мозге. Экспериментальное обнаружение синаптической пластичности, зависящей от времён следования импульсов (от англ. "spike timing dependent plasticity", STDP) [106,107], и развитие данной теории способствовало широкому вовлечению в исследования вычислительной нейробиологии. Было предложено множество моделей, объясняющих различные экспериментальные результаты (рисунок 5) и преодолевающих разрыв между динамикой нейронов и синапсов, пластичностью и обработкой информации [20,108-114]. Моделирование на сетевом уровне

объяснило, каким образом механизм STDP может влиять на популяционную динамику [115,116].

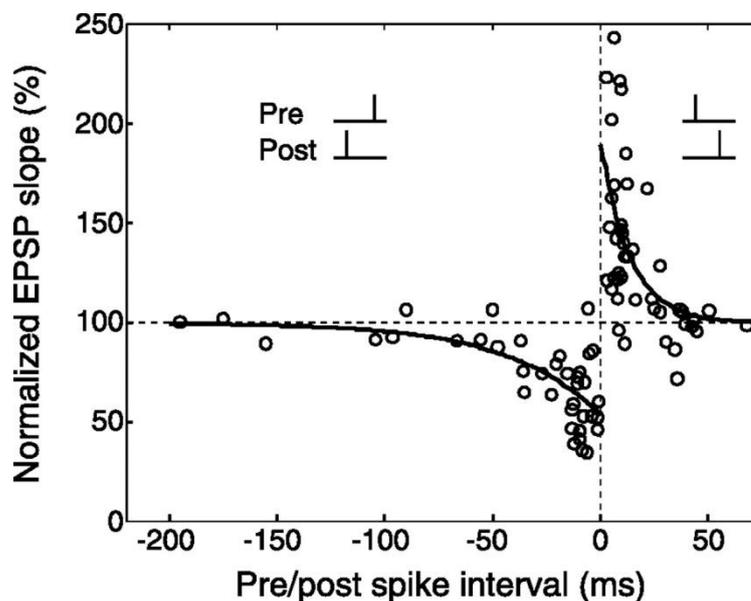


Рисунок 5 – Зависимость амплитуды возбуждающего постсинаптического потенциала от времен следования импульсов на пре- и постсинаптическом нейронах – правило изменения силы связи. Точками обозначены экспериментальные наблюдения, аппроксимированные кривой.

Синаптическая связь усиливается, если событие на пресинапсе предшествует событию на постсинапсе, и наоборот. Взято из источника [110].

Тем не менее, взаимосвязь между синаптической пластичностью и синхронизацией в настоящее время мало изучена. Последние вычислительные эксперименты были ориентированы на исследование динамики двух взаимодействующих нейронов [117,118]. Распределенные сетевые модели в основном были предназначены для того, чтобы выявить роль STDP при синхронизации в автономной динамике сети или реализовать теоретический подход к десинхронизации сетевой активности внешними стимулами [119] или в автономном режиме [120].

Роль отдельных элементов сети при генерации сетевых разрядов, а также роль синаптической пластичности в синхронизации таких разрядов, обусловленных реакцией сети на локальную периодическую стимуляцию, остаются доподлинно неясны. Исследование механизмов такой синхронизации может способствовать пониманию принципов обработки информации в живых нейронных сетях. Для обеспечения биологической правдоподобности

разрабатываемые математические модели должны симулировать нелинейную динамику нейронных сетей импульсных осцилляторов, аналогичных культурам, выращенным на микроэлектродной матрице [3,4,34,57]. Результаты экспериментальных работ показывают, что культивируемые нейронные сети могут генерировать переменные паттерны с высокой точностью [7,121]. Считается, что таким образом осуществляются простые механизмы памяти [5,27,28].

В диссертационной работе представлены результаты таких исследований. В проводимых модельных экспериментах сеть стимулировалась локально электрическими импульсами, при этом изучались характеристики вызванных разрядов. Когда ответ становился синхронизированным со стимулом и удовлетворял заданному условию (например, попаданию импульса в определенный интервал времени или увеличению средней активности ответа), для обеспечения подкрепления стимуляция отключалась. Такое обучение основано на принципе формирования новых синаптических путей в сети культуры гиппокампа, обеспечивающих требуемые характеристики отклика, аналогично [27]. В результате исследования нелинейной динамики разработанной модели было показано, как нейронная сеть реагирует на локальную стимуляцию и может адаптивно синхронизоваться с периодическим стимулом. Повышение устойчивости синхронизации вызвано реорганизацией матрицы синаптических весов по правилу STDP.

5. Нейрогибридные и нейроморфные системы

Основываясь на экспериментальных исследованиях, можно утверждать, что культуры клеток мозга, выращенные на МЭА, представляют собой высокорелевантную модель биологической системы, но в то же время простую и легкодоступную. При этом в процессе развития она сохраняет важные структурно-функциональные свойства нервной ткани. В сочетании с сенсорными устройствами, способными считывать и обрабатывать электрофизиологическую активность, они могут образовывать нейрогибридные системы. Такие

уже сегодня применяются на практике: нейрочипы, нейропротезы [130-135], кохлеарные нейроимпланты и импланты сетчатки [136,137]. В таких системах интерфейс между мозгом и внешним устройством позволяет осуществлять не только сенсорную обработку, но и восполнять утраченные когнитивные способности [138]. Стоит отметить, что несмотря на всестороннее изучение прикладных аспектов функционирования нейрогибридных систем, фундаментальные механизмы адаптивных перестроек, происходящих внутри нейронных сетей мозга, и принципы обучения к настоящему времени остаются доподлинно неясны.

Совершенно иным классом устройств являются системы, имитирующие функции клеток мозга и при этом созданные исключительно с применением классических технологий микроэлектроники. Ярким примером могут служить так называемые мемристоры – элементы, способные изменять своё сопротивление в зависимости от интеграла прошедшего через него заряда [139]. Впервые использовать явление гистерезиса для построения мемристивной ячейки памяти удалось сравнительно недавно, в 2008 году [140] (рисунок 7).

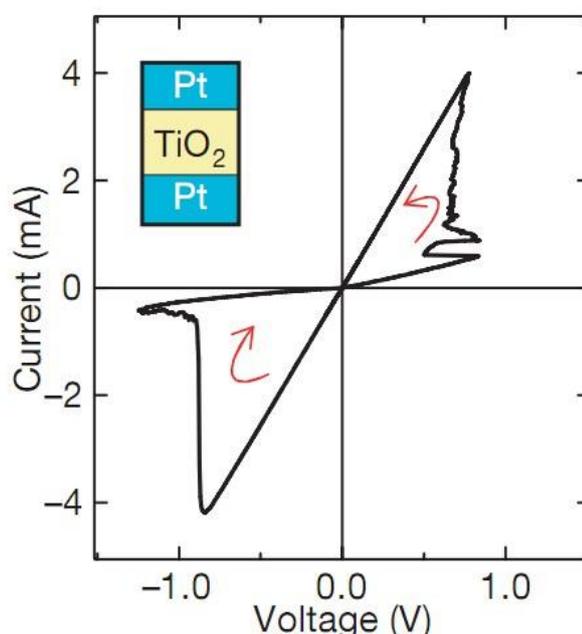


Рисунок 7 – Ампер-вольтная характеристика мемристивного устройства на основе соединения Pt–TiO_{2-x}–Pt. Взято из источника [140].

Мемристивные устройства являются удобным вариантом исполнения пластичных сетей для задач обработки информации с применением

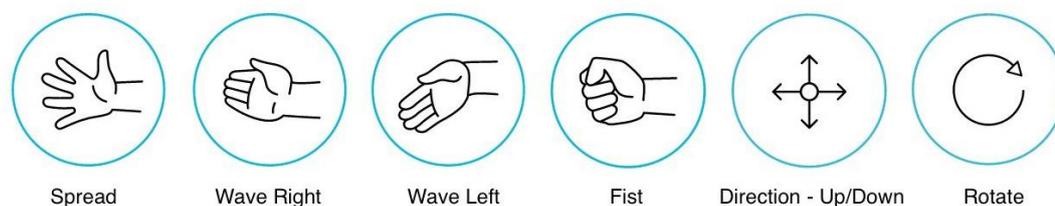
нейровычислений. Наиболее популярная реализация синаптической пластичности основана на принципах обучения Хэбба, в частности, механизме STDP, который, по сути, является асинхронным [141-143]. Другими словами, обновление весов происходит «по факту» в процессе сигнализации и нет необходимости в какой-либо глобальной синхронизации. Функциональные различия устройств напрямую влияют на процессы пластичных изменений (детерминированность / / стохастичность, временной масштаб). Необходимо отметить, что существуют и другие механизмы пластичности, которые также были широко изучены и воплощены в моделях [144].

На фоне непрерывного прогресса технологий микро- и наноэлектроники было предложено множество новых идей построения вычислительных моделей (к примеру, использование кратковременной пластичности [145,146]). Повсеместное использование мемристоров в будущем позволит воплощать биологические системы с аналогичной мозгу структурой и схожей функциональностью. На настоящий момент уже создано множество междисциплинарных консорциумов по развитию мемристивных технологий: JARA, Nanoswitches, RAMP, NeuRAM3, MemoCiS и другие. Это свидетельствует о широких перспективах исследований в данной области в плане реализации технологии Liquid State Machine [147] или других альтернатив традиционным компьютерным вычислениям [148].

6. Человеко-машинные интерфейсы: методы обработки сигналов и способы управления устройствами

В технологиях нейрогибридных систем одним из наиболее перспективных направлений является взаимодействие человека с внешними роботизированными устройствами. Особый интерес в последнее время уделяется адаптивному управлению с помощью биоэлектрических сигналов центральной и периферической нервной системы человека. Данная задача активно находит применение в фундаментальных областях знаний (радиофизика, нейротехнологии, материаловедение) [13-16,149-155], прикладных

биомедицинских приложениях (комплексы реабилитации, экзоскелеты и др. [155-161]) и игровых устройствах [150,162-164] (рисунок 8).



а)



б)

Рисунок 8 – Устройства для управления с помощью нейроинтерфейса: (а) – браслет с 8-ю встроенными электродами для дистанционного командного управления устройствами и ПК с помощью ЭМГ активности мышц руки. Взято из источника [150], (б) – пропорциональное управление антропоморфным манипулятором КУКА. Взято из источника [151].

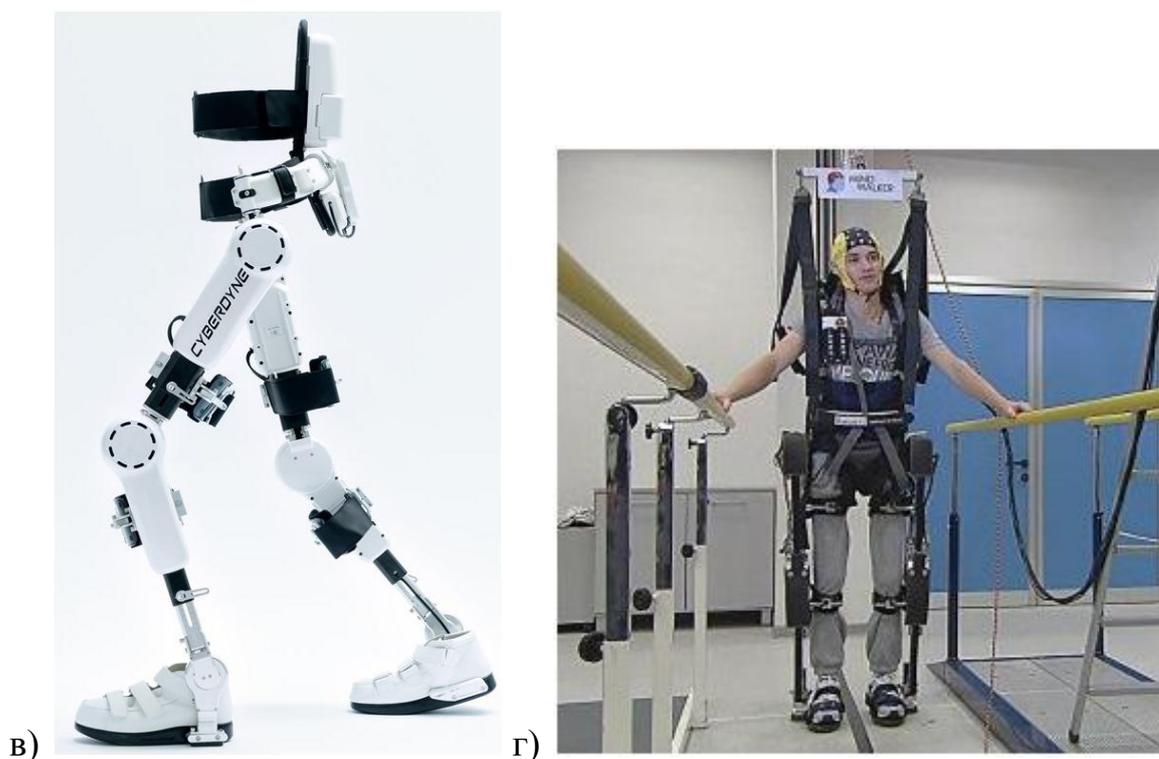


Рисунок 8 (продолжение) – (в) – экзоскелет нижних конечностей HAL, (г) – реабилитационный комплекс MindWalker. Взято из источника [160].

По функциональному назначению человеко-машинные интерфейсы можно разделить на два основных типа:

1. Устройства и приложения биомедицинского профиля для функциональной диагностики неврологических нарушений и задач клинической реабилитации пациентов на основе многоканальных сигналов нервной системы [152-154,157-161].
2. Интерфейсы для широкого круга пользователей. Управление программно-аппаратными платформами здесь осуществляется по схожему принципу, но необходимость достижения реабилитационного эффекта отсутствует [150,151,162-164].

Стоит отметить, что любой человеко-машинный интерфейс при наличии замкнутого контура управления приобретает совсем иные полезные свойства в отличие от манипуляторов с односторонним взаимодействием. В первом случае при восстановительной терапии с обратной связью может достигаться значительно больший реабилитационный эффект, опосредованный притоком

восходящих соматосенсорных импульсов, повышением вовлеченности и мотивации пациента в процесс реабилитации [165]. Во втором случае, при дистанционном пилотировании устройством, пользователь как полноценный участник контура управления самостоятельно планирует движения внешнего устройства, что в конечном итоге позволяет достичь эффекта «очувствления» его оператором.

Так или иначе, преимуществом обладают универсальные нейроинтерфейсы, объектами управления в которых могут служить различные роботизированные устройства – мобильные и антропоморфные роботы, экзоскелеты верхних и нижних конечностей. Последние относятся к одному из самых прогрессивных типов устройств, сочетающих в себе последние достижения теории управления и нейроинтерфейсов. «Мозговой центр» системы управления подобного устройства представляет собой интерпретатор поступающей сенсорной информации с функцией выработки управляющего паттерна на двигательные механизмы. Реализация алгоритмов обработки и классификации многоканальных биометрических сигналов является нетривиальной задачей, допускающей различные частные решения [13,14,149].

Наиболее качественным и пригодным для нейрорегуляции биоинформационным сигналом на сегодняшний день является ЭМГ активность мышц человека. Она представляет собой суперпозицию электрических полей, создаваемых в момент сокращения двигательных единиц, которые с точки зрения радиопизики являются стохастическими импульсными генераторами.

Принципы анализа коллективной согласованной активности двигательных единиц в настоящее время модернизируются в связи с прогрессом в области сенсорных технологий и технологии материалов [14,15]. Многоканальная регистрация поверхностной ЭМГ становится доступным способом детектирования миоэлектрических сигналов и построения на их основе устройств нейроинтерфейса [15,16].

Существует несколько стратегий решения задачи управления внешними («аддитивными») устройствами с помощью сигналов ЭМГ. Это может быть

триггерное управление на основе порогового детектирования сигнала или пропорциональное в случае непрерывного мониторинга какого-либо признака, выделенного из ЭМГ сигнала. Стоит отметить, что мультиканальная регистрация существенно расширяет возможности управления благодаря использованию принципиально иных способов обработки сигналов (на подобии многоканальной регрессии или метода главных компонент) [166].

Способы классификации ЭМГ паттернов высокой размерности идеально сочетаются с командным управлением и могут быть использованы в случае, когда управляемое устройство снабжено автономной, локальной управляющей системой, способной обрабатывать макрокоманды. В свою очередь, пропорциональное управление по сигналам ЭМГ востребовано во всех нетривиальных случаях и при необходимости обеспечения определенной точности выполняемого движения.

При распознавании сигналов, получаемых с датчиков поверхностной ЭМГ, как правило, используется несколько стадий их обработки. Во-первых, это оцифровка аналогового сигнала. Наиболее информативный диапазон частот ЭМГ – 10÷300 Гц, следовательно, вполне достаточно использовать дискретизацию 1-2 кГц. Во-вторых, предварительная фильтрация от различных артефактов регистрации и промышленных помех. В-третьих, преобразование с целью выделения характерных признаков сигнала. Могут применяться методы уменьшения размерности, расчет коэффициентов авторегрессии, среднего квадрата сигнала в скользящем окне – RMS и т.д. В-четвертых, классификация паттернов, состоящих из набора характерных признаков ЭМГ сигнала.

Одним из эффективных инструментов, используемых в настоящее время для распознавания образов во многих приложениях в качестве классификаторов, являются искусственные нейронные сети. Наряду с обработкой сигналов в нейроинтерфейсах их функционал может быть дополнен реализацией условной обратной связи с человеком. В этом смысле искусственные нейронные сети можно рассматривать как расширение нервной системы. Стоит обратить внимание на то, что для перехода от живых нейронов периферической нервной

системы к их искусственным аналогам в классификаторе требуется наличие довольно подробных биологических моделей искусственных нейронов. Это сделает человеко-машинный интерфейс более естественным.

Среди возможных кандидатов для таких моделей являются импульсные нейроны. Как уже отмечалось выше, в последние годы существенно выросла актуальность применения нейроноподобных элементов во многих приложениях, в том числе и нейровычислениях [167] (рисунок 9а). Импульсным нейронам нашли применение в качестве классификаторов в задаче распознавания визуальной информации в аппаратной модели сетчатки [168], при моделировании звуковых сигналов в слуховой коре [169]. Для распознавания пространственно-временных паттернов также применялись пластичные сети импульсных нейронов [170]. Что касается обработки потокового сигнала в режиме реального времени, то импульсные нейроны были использованы в задаче распознавания речи [171], в исследованиях с распознаванием фаз активности мозга по высокоразмерным данным электроэнцефалографии [172], а также при обнаружении эпилептиформной активности [173] (рисунок 9б).

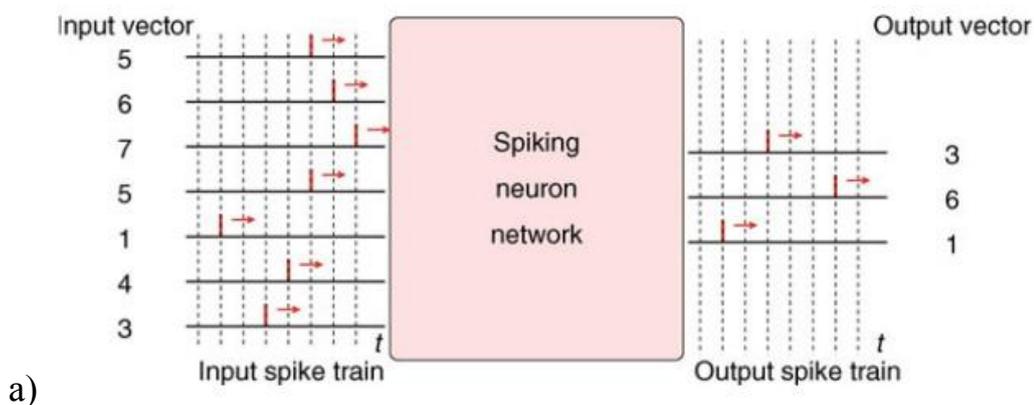
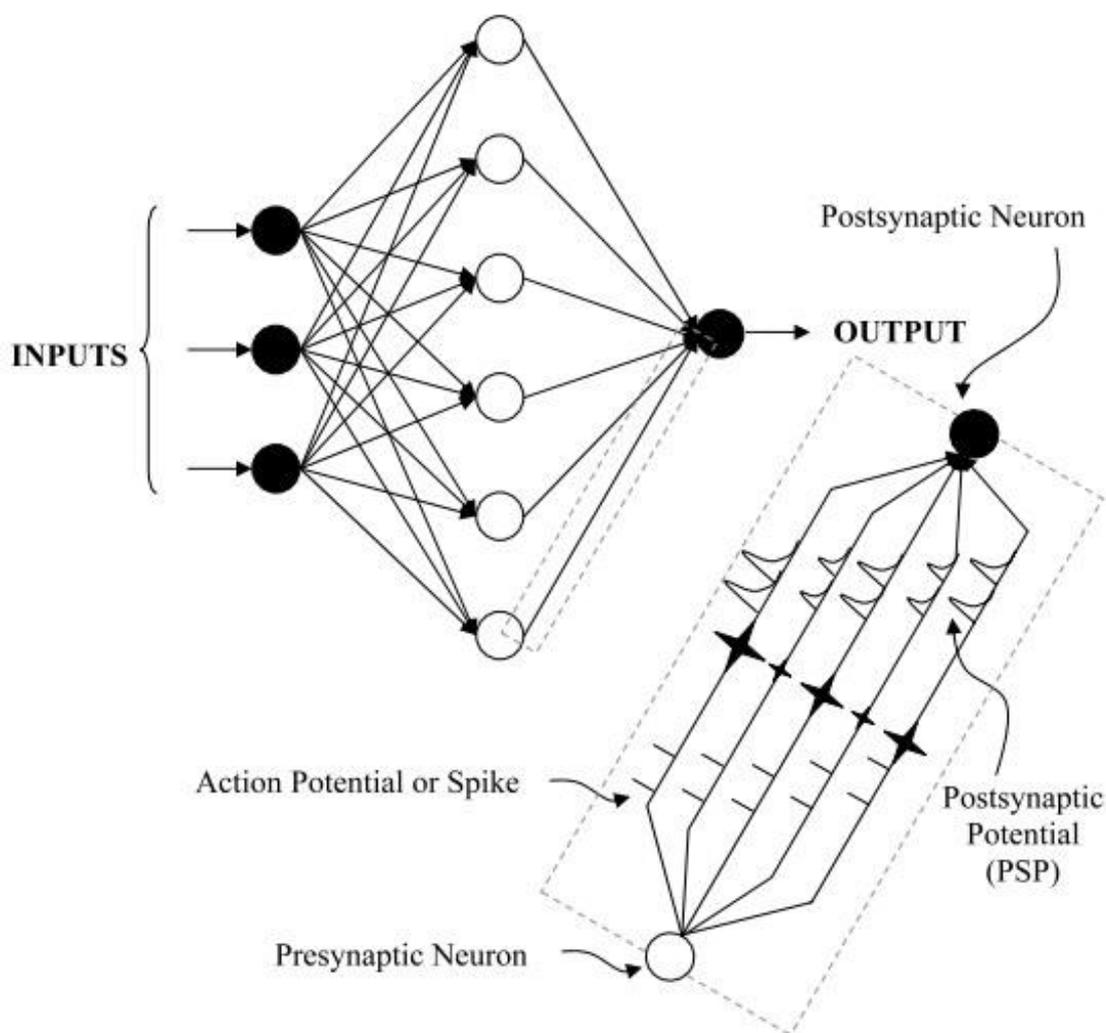


Рисунок 9 – Иллюстрация принципа временного кодирования информации с помощью импульсов для задач нейровычислений (а). Взято из источника [167].



б)

Рисунок 9 (продолжение) – Вариант архитектуры импульсной нейронной сети, предусматривающий несколько синаптических контактов между парами нейронов, в приложении к задачам классификации паттернов электроэнцефалографии (б). Взято из источника [173].

7. Заключение по обзору литературы

В главе проведён обзор известной автору научной литературы, наиболее близко относящейся к тематике представляемого диссертационного исследования. В результате анализа литературы была подтверждена возрастающая актуальность изучения многоканальной сетевой активности биологических систем, а также прикладных аспектов их использования в устройствах нейроинтерфейса. Такие сигналы играют важную роль в формировании информационных функций на уровне клеточных сетей мозга, а разработка нейроинтерфейсов на основе

нейроморфных принципов обработки сигнала является одним из приоритетных направлений развития науки и техники.

Принципиальный момент здесь заключается в недостаточном понимании механизмов генерации сигналов на сетевом уровне, роли отдельных элементов сети на колебательно-волновые паттерны активности, природы возникновения стабильной топологической структуры и путей распространения разрядов. С точки зрения разработки новых принципов реализации нейроинтерфейсов, одной из основ их высокой производительности будет являться применение сигналов высокой размерности.

Глава 1.

Исследование колебательно-волновых паттернов пачечной активности в нейронных сетях культур гиппокампа *in vitro*

В данной главе приводятся исследования механизмов генерации колебательно-волновых паттернов в спонтанных разрядах, записанных в диссоциированных культурах гиппокампа *in vitro*. Показано, что воспроизводимость фрагмента активации разряда свидетельствует о повторяющемся характере импульсных последовательностей. «Внутри» разрядов были обнаружены пространственно-временные паттерны активности («спайковые подписи»), вероятность появления которых выше по сравнению со случайными событиями. Такие спайковые подписи могут соответствовать топологической структуре синаптических связей и отражают особенности предпочтительных сигнальных путей, характерных для каждой культуры. Кроме того, спайковые подписи могут воспроизводиться на различных скоростях в последующих разрядах с задействованием сигнальных путей на различных временных масштабах.

1.1. Материалы и методы

1.1.1. Регистрация и предварительный анализ сигнала

В диссертационной работе анализировались данные, полученные с системы MED64 (MED-P5155, Alpha MED Science, Япония). Стеклоное основание зонда (50×50×0.7 мм) содержит цилиндрическую камеру диаметром 22 мм и высотой 5 мм, в центре которой на площади 1 мм² расположена матрица 8×8 электродов. Микроэлектроды состоят из прозрачного оксида олова (ITO), покрытого чёрной платиной. Размер электродов – 50×50 мкм, расстояние между центрами – 150 мкм (рисунок 10а). Изолирующее покрытие – полиакриламид.

Данные записывались одновременно по 64 каналам с частотой дискретизации 20 кГц на канал. Весь статистический анализ сигналов проводился с использованием программного обеспечения Matlab®.

Метод детектирования импульсных событий (рисунок 10б) основан на вычислении медианного порога сигнала:

$$T = N_S \sigma, \quad \sigma = \text{median}\left(\frac{|x|}{0.6745}\right), \quad (1)$$

где x – сигнал, пропущенный через полосовой фильтр (0.3÷8 кГц), σ – медиана, нормированная на стандартное отклонение сигнала с нулевым числом импульсов [51], а N_S – коэффициент детектирования импульсов, определяющий величину порога. Отметим, что порог детектирования клеточных осцилляций зависит от их частотной характеристики, это может привести к ложному определению низкоамплитудных импульсов. В формуле (1) используется медианный метод [51], который менее чувствителен к частоте импульсов в обрабатываемых записях в совокупности с традиционным методом оценки среднеквадратического отклонения (к примеру, [121]). Эмпирическим путём установлено, что стандартное отклонение сигнала, содержащего гауссовский шум, эквивалентно медиане модуля сигнала, делённой на 0.6745. Поэтому для нормировки медианы стандартного отклонения сигнала в формуле (1) использовалась эта величина.

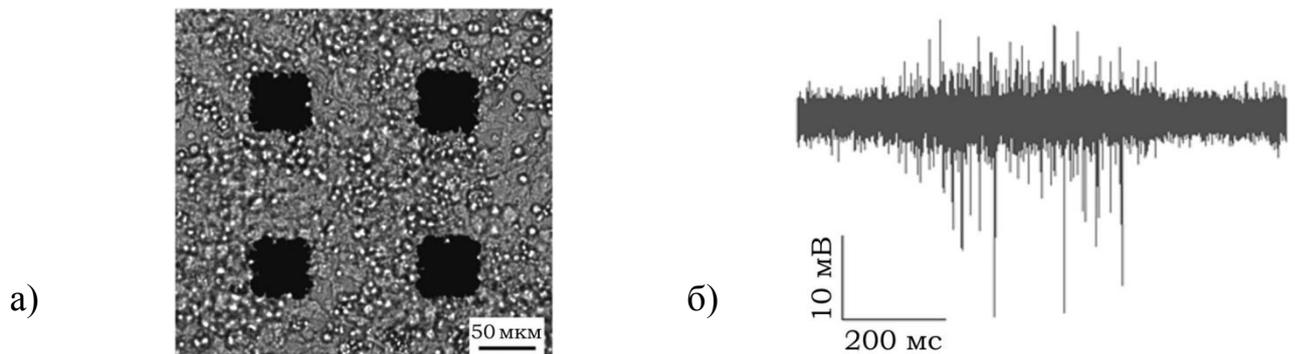


Рисунок 10 – Культура нейронов гиппокампа на мультиэлектродной матрице (а); электрофизиологический сигнал на одном из электродов (б).

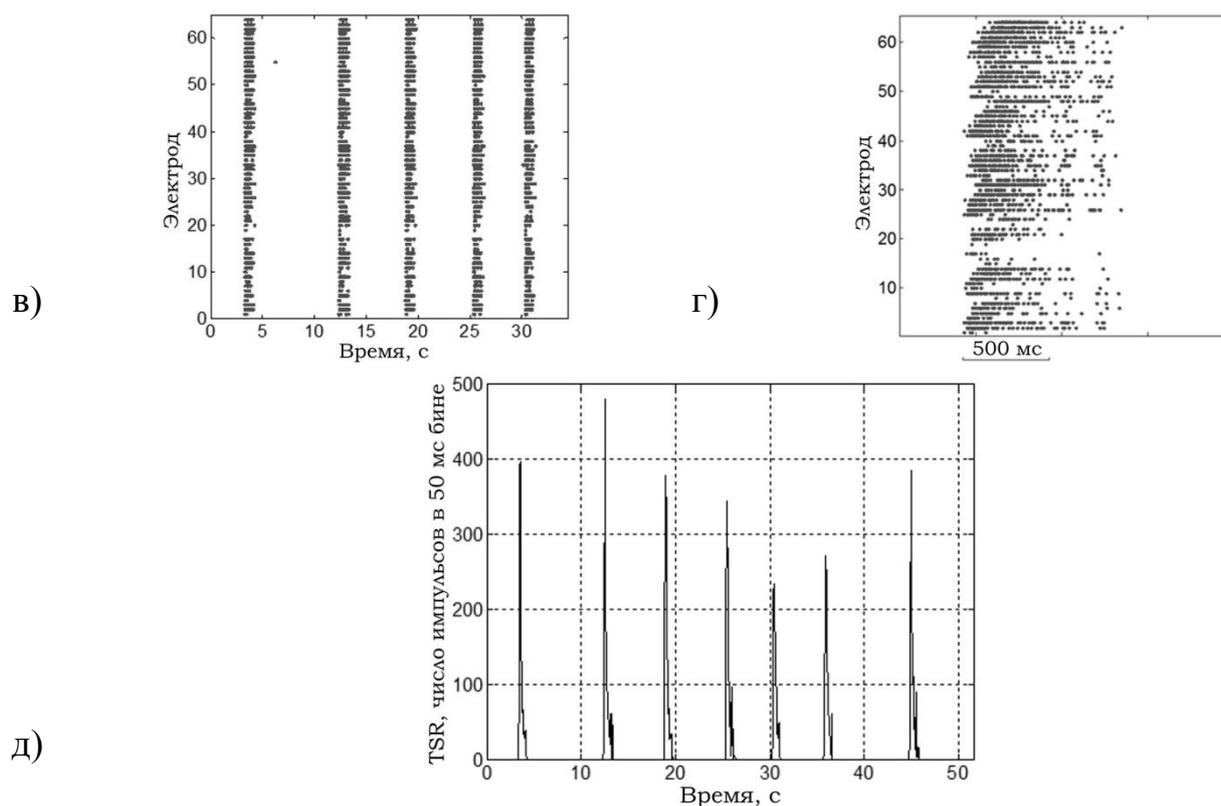


Рисунок 10 (продолжение) – Растр импульсной активности по всем 64 электродам (в); структура одного высокочастотного пачечного разряда (г); $TSR(t)$ – число импульсов по всем каналам за временной бин 50 мс (д)

Значения коэффициента N_S соответствуют различным амплитудам порога детектирования импульсов, кратным σ . В работе для всех проанализированных данных использовались $N_S = 8$, что отвечает амплитудам обнаруженных осцилляций в диапазоне 10÷60 мкВ. С целью иллюстрации влияния порогового значения на результат одна из культур была также проанализирована при значении $N_S = 12$ (рисунок 15б). Обнаруженные импульсы затем были нанесены на растровую диаграмму (рисунки 10в и 10г). Следует отметить, что минимальный межимпульсный интервал, исключая перекрытие соседних импульсов, составлял 1.5 мс.

В процессе обработки экспериментальных данных не применялись алгоритмы разложения сигнала с целью разделения импульсов с отдельных клеток (алгоритм "spike sorting", [51-53]). Планарный электрод имеет довольно большие размеры по сравнению с клетками мозга (50 мкм). Высокочастотные популяционные разряды регистрируются ими как совокупность сигналов с

обширной близлежащей области, включающей многие нейроны, участвующие в пачечном разряде. Крайне трудно отличить по форме одиночные импульсы, приходящие от нейронов с разными задержками. Интегрированный сигнал ограниченных групп нейронов вблизи электрода анализировался как одна зависимость. Характерные области съёма сигнала считались пренебрежимо малыми по сравнению с межэлектродным расстоянием, на котором задержки распространения существенней, что обусловлено синаптической или, возможно, внесинаптической передачей.

1.1.2. Детектирование сетевых разрядов

Для того чтобы детектировать пачечные события в культуре гиппокампа, рассчитывалась частотная характеристика сигнала $TSR(t)$ (от англ. "total spiking rate", рисунок 10д), соответствующая полному числу импульсов со всех электродов за временной интервал 50 мс. Резкое возрастание числа импульсов по всем каналам за короткое время (50÷100 мс) используется в качестве критерия генерации высокочастотной пачки.

Проводился анализ $TSR(t)$ с целью выявления времён начала и окончания сетевых разрядов. Порог детектирования зависел от стандартного отклонения характеристики $TSR(t)$ от своего среднего. Во многих экспериментах наблюдались электроды, на которых постоянно регистрировались высокочастотные импульсные последовательности (~1 импульс в интервале 10 мс). Они способствуют зашумлению величины $TSR(t)$ на определенном уровне (рисунок 11):

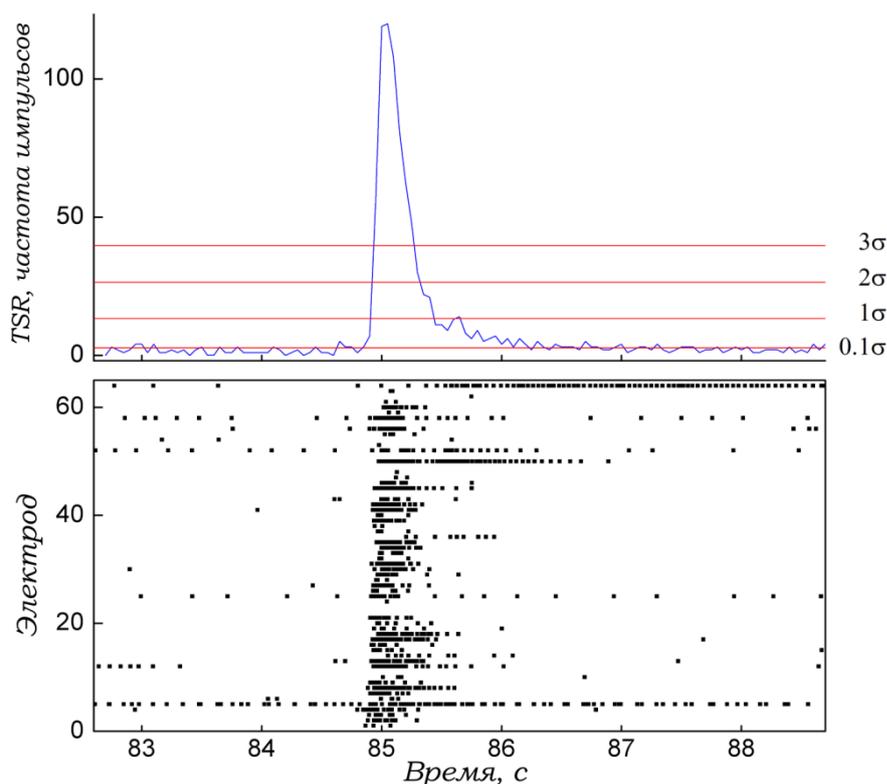
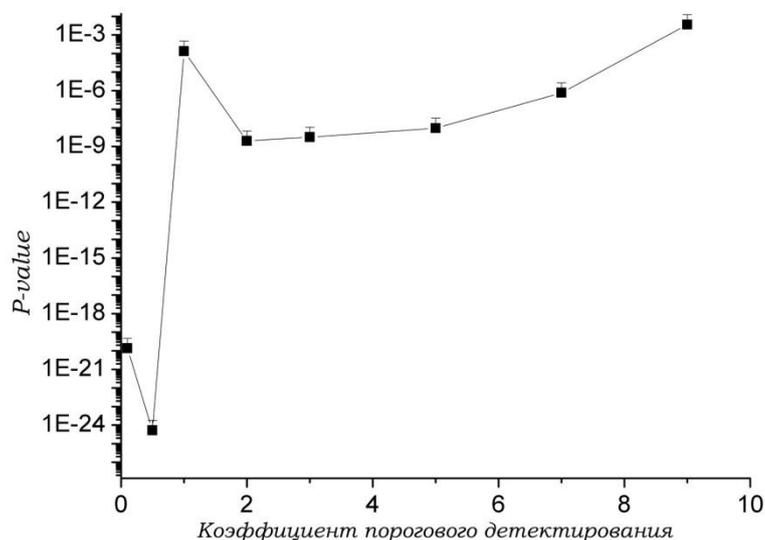


Рисунок 11 – Детектирование пачечного разряда. Внизу – растр импульсной активности, на некоторых электродах помимо участков сигнала высокой частоты наблюдается непрерывная фоновая активность; сверху – зависимость $TSR(t)$ и уровни детектирования сетевого разряда (красным), соответствующие порогам 0.1σ , 1σ , 2σ , 3σ

Чтобы исключить шумовую составляющую, для культуры устанавливался пороговый коэффициент, который дает наилучшую оценку распознавания активации разрядов по растровой диаграмме. Оценка характеристик распределений (результат теста Манна-Уитни и индекс Жаккара) приведена на рисунке 12:



а)

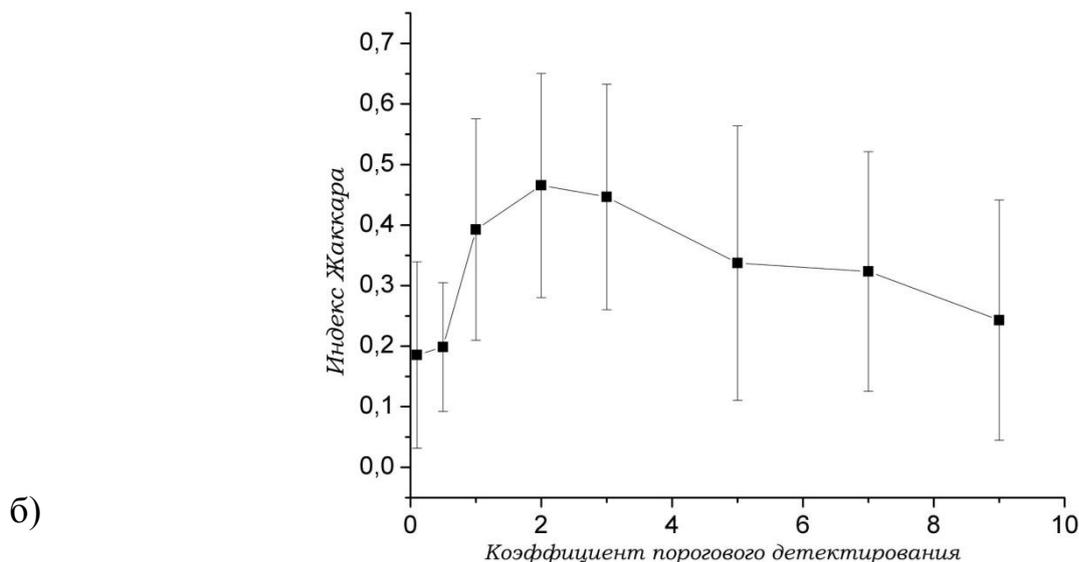


Рисунок 12 – Статистическая значимость сходства медиан двух распределений (а) и степень перекрытия распределений (индекс Жаккара) (б) в зависимости от коэффициента порогового детектирования перед значением σ , все значения p -value значительно меньше 0.05

Время генерации пачечного события, T_p , было определено как начало временного интервала (бина), в котором характеристика $TSR(t)$ превысила порог. Далее, T_p присваивалось время первого импульса в этом бине. Время окончания разряда, T_p^{end} , было определено как последний временной бин, в котором $TSR(t)$ превышала порог, а точнее, время последнего импульса в этом интервале. Отметим, что по сравнению с алгоритмом обнаружения синхронных пачек, предложенным в работе [174], метод не является универсальным, тем не менее, он полностью автоматический и способен обнаружить все сетевые разряды в записях.

1.1.3. Анализ паттернов

Импульсный паттерн был определён как вектор времен импульсов $ta^p(\Delta\tau)$, где $ta_i^p(\Delta\tau)$ соответствует временному интервалу от точки отсчёта $T_p + \Delta\tau$ до первого события на i -м электроде в p -м разряде. Здесь: T_p – время начала p -го популяционного разряда, $\Delta\tau$ – параметр изменения точки отсчёта, который варьируется от 0 до продолжительности сетевого разряда. Таким образом, паттерн $ta^p(\Delta\tau)$ представляется 64-разрядным вектором времён импульсов p -го разряда.

Если $\Delta\tau = 0$, то $ta^p(0)$ эквивалентен так называемую паттерну активации [70]. Для отдельного сетевого разряда находится последний импульс высокочастотной последовательности на каждом из каналов (электродов) и устанавливается точка отсчёта в момент времени хронологически первого из них. Тогда, ta_i^p означает временной интервал между опорной точкой и последним импульсом на i -м электроде. Таким образом, паттерн активации популяционного разряда представляет собой вектор времен появления первых импульсов на каждом электроде, начиная с его старта.

Для оценки сходства двух импульсных паттернов была введена величина:

$$S_{abs}(p, q) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (t_i^p - t_i^q)^2}, \quad (2)$$

где $t_i^p = ta_i^p(\Delta\tau)$ является составляющей вектора – паттерна активации для p -го разряда. Другими словами, $S(p, q)$ определяет расстояние между двумя векторами в N -мерном метрическом пространстве, где $N = 64$ – число параллельных каналов регистрации.

Формула (2) предназначена для вычисления абсолютного расстояния между импульсными паттернами. Также, возможно определить относительное расстояние путём введения нормировки:

$$S_{rel}(p, q) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{t_i^p}{dur(t_i^p)} - \frac{t_i^q}{dur(t_i^q)} \right)^2}, \quad (3)$$

где $dur(t_i^p)$ и $dur(t_i^q)$ – это длительности p -го и q -го паттернов, соответственно, так что каждый момент импульса t_i^p паттерна p -го разряда нормирован на его продолжительность. В результате, относительное расстояние не зависит от абсолютной длительности паттерна, и оно более чувствительно к взаимному порядку следования импульсов в растровой записи. Эта величина

использовалась для проверки наличия свойств временного масштабирования в сигнальных последовательностях.

Для оценки статистической значимости значений сходства были сгенерированы суррогатные данные, состоящие из импульсных паттернов с перемешанными случайным образом индексами. Равновероятная перетасовка нейронных каналов без изменения фактических времён импульсов стирает информацию о характере следования возбуждения от электрода к электроду, сохраняя при этом основные статистические параметры паттернов. Для выявления статистически значимых различий между медианами распределений для оригинальных и для суррогатных паттернов использовался непараметрический тест Манна-Уитни [175]. Если результат теста, значение p -value, менее 0.05, то импульсные паттерны из этого набора в среднем не являются случайно схожими друг с другом.

«Спайковая подпись» (от англ. "spiking signature") была определена как импульсный паттерн, статистически отличающийся от его суррогатных аналогов. Оценка доли таких неслучайных паттернов в записях активности сети по сравнению с суррогатами производилась с помощью индекса Жаккара [176]. Он определяется отношением перекрытия области оригинального и суррогатного распределений к общей площади распределений. Другими словами, индекс Жаккара характеризует относительное число не случайно близких пар паттернов. Его нулевое значение указывает на то, что распределения не пересекаются. Если он равен единице, то распределения перекрываются полностью и все наблюдаемые разряды статистически не отличаются от случайно сгенерированных.

Метод перетасовки индексов, используемый для определения спайковых подписей, влияет на статистику предварительно обработанного сигнала незначительно, к примеру, на функцию $TSR(t)$. Были протестированы другие алгоритмы, в том числе и зашумление времени импульсов с гауссовской плотностью вероятности появления суррогатного импульса недалеко от своей прежней позиции (метод «spike jittering»). Зависимость меры сходства от разброса

значений шумовой добавки показана на рисунке 13. Как и ожидалось, небольшие девиации времён импульсов не делают суррогаты статистически значимо отличающимися от оригинальных паттернов в плане совокупной меры сходства. Тем не менее, временные интервалы, на которых суррогаты статистически значимо отличаются от оригинальных разрядов, находятся в диапазоне продолжительности паттернов (100÷200 мс). Это означает, что перетасовка на основе перемешивания номеров электродов статистически эквивалентна зашумлению времён импульсов с амплитудой порядка продолжительности самих импульсных паттернов.

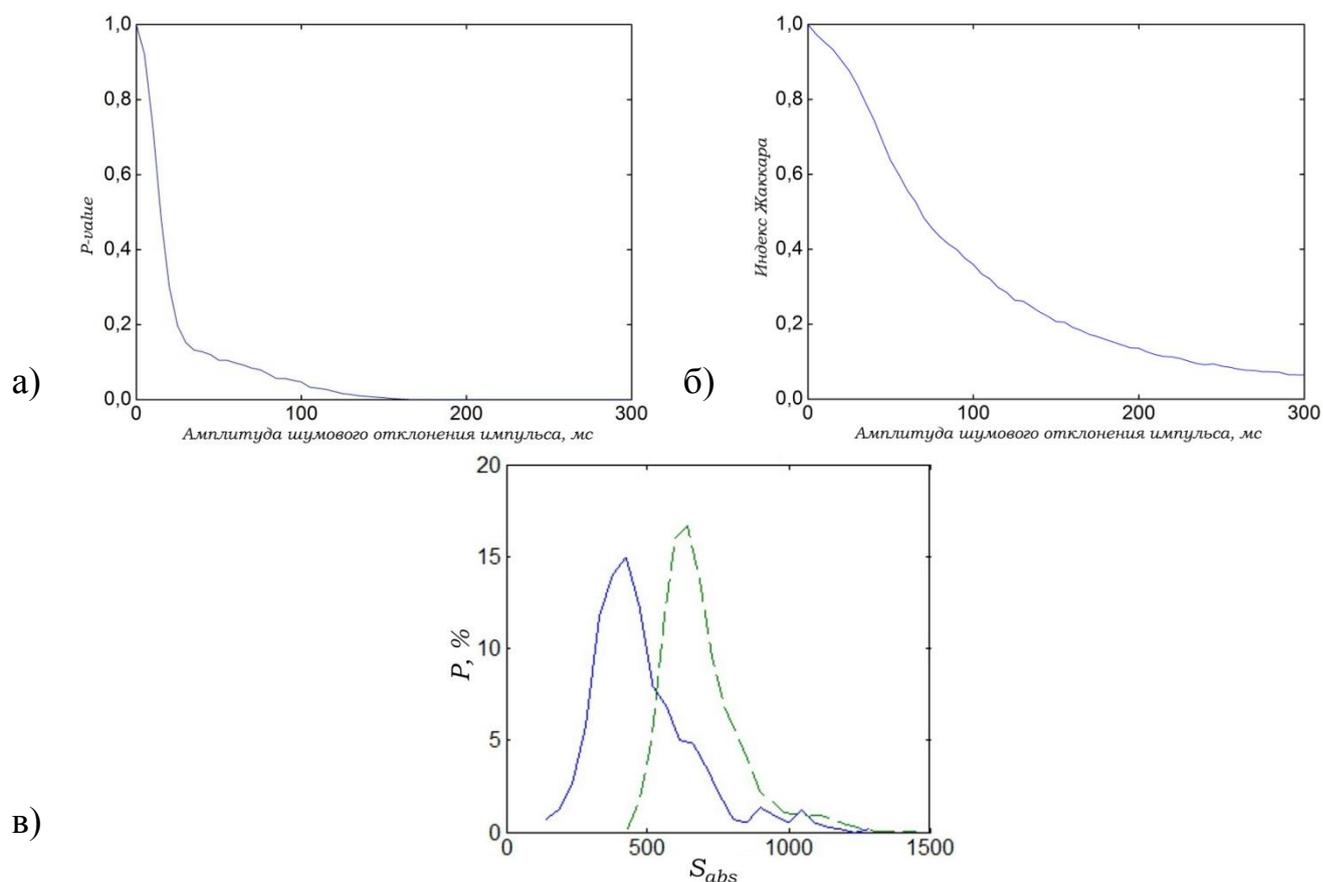


Рисунок 13 – Статистическая значимость отличия оригинальных паттернов активации от их суррогатов, полученных методом случайного перемещения позиций импульсов. Значение *p-value* U-теста Манна-Уитни (а) и индекс Жаккара (б) в зависимости от амплитуды отклонения импульса от своей прежней позиции в результате воздействия равномерного шума; распределения абсолютных расстояний между паттернами активации: сплошным – оригинальные данные, пунктиром – суррогаты с амплитудой шума 150 мс (в).

Стоит также отметить, что широко применяемый метод перетасовки ISI (от англ. "inter-spike interval" – времена между соседними потенциалами действия)

для анализа всего разряда не использовался, так как распределение ISI не является равномерным внутри сетевого разряда. В частности, было важно сохранить более высокие ISI в начале возбуждения разрядов и малые ISI на этапе их окончания (рисунок 16ж).

1.2. Результаты

1.2.1. Анализ паттернов активации

Были проанализированы паттерны активации (рисунок 14а), в частности, исследованы их повторяющиеся характеристики от разряда к разряду. Распределения меры сходства (2) между всевозможными парами паттернов активации (левое распределение) и суррогатов этих паттернов (правое распределение) показаны на рисунке 14б. По результатам непараметрического теста Манна-Уитни медиана расстояния S для оригинальных паттернов меньше медианы для суррогатных данных (значение теста $p < 0.05$). Это означает, что паттерны активации статистически значимо являются схожими по уровню 0.05, т.е. в импульсных последовательностях существуют «спайковые подписи» (рисунок 14а). Было выявлено, что статистическая значимость сходства импульсных паттернов активации устойчива к изменениям порога детектирования популяционных разрядов (рисунок 12).

Следующим этапом являлось статистическое исследование паттернов активации с использованием формулы относительных расстояний (3) (рисунок 14в). Использование меры S_{rel} показало, что оригинальные паттерны также статистически отличаются от суррогатов. В данном случае тест показывает более качественную расхожимость медиан распределений, чем для абсолютных расстояний.

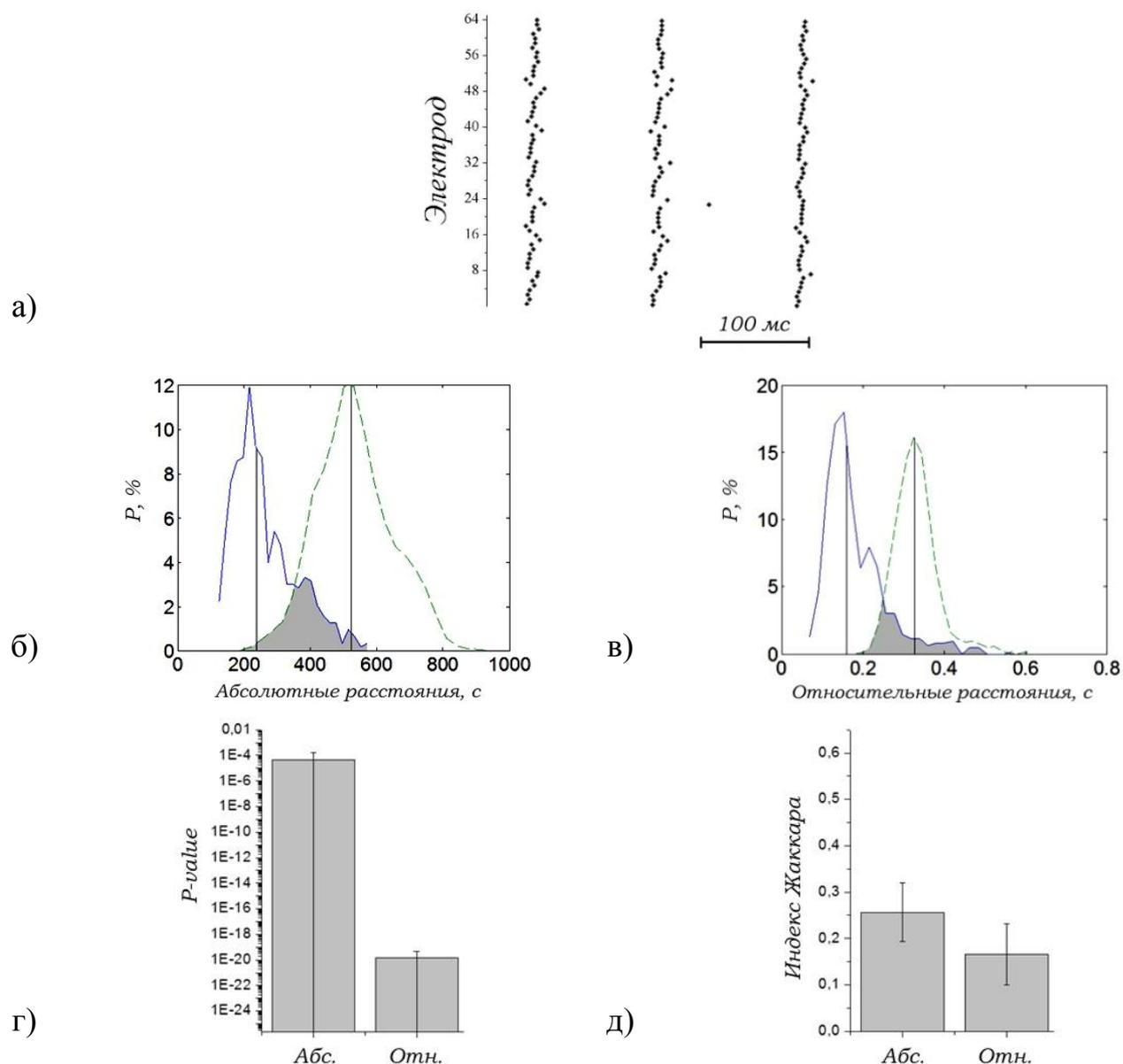


Рисунок 14 – Статистический анализ паттернов активации. Паттерны активации как совокупности первых импульсов на электродах (а); гистограммы расстояний между оригинальными паттернами (сплошным) и суррогатными данными (пунктиром) в абсолютных (б) и относительных величинах (в); значения p -value U-теста Манна-Уитни при сравнении медиан распределений (г), оригинальные распределения статистически значимо отличаются от суррогатных данных; индекс Жаккара, показывающий долю перекрытия распределений (д)

Результаты сравнения значений p -value приведены на рисунке 11г для 6 различных культур на один и тот же день *in vitro*. Было установлено, что в случае паттернов активации, как абсолютные S_{abs} , так и относительные меры сходства S_{rel} дают, по существу, аналогичные результаты. Исходя из этого, импульсные паттерны являются повторяющимися как в плане временной последовательности

импульсов (абсолютные расстояния), так и по взаимному порядку импульсов (относительные расстояния). Культуры демонстрируют высокоорганизованную сигнализацию не только на временных масштабах синхронизованных разрядов, но и на масштабе времён передачи импульсов внутри разряда. Сравнение медиан является вполне надёжным методом оценки статистической значимости отличия распределений для реальных и суррогатных данных.

Детектированные колебательно-волновые паттерны были проанализированы более подробно. Чтобы узнать, сколько пар импульсных паттернов имеют неслучайные и статистически малые меры сходства, использовалось вычисление индекса Жаккара. Этот метод также позволяет проиллюстрировать, как первоначальные и случайно сгенерированные данные статистически достоверно различаются. Примечательно то, что доля повторяющихся пар паттернов в случае относительных расстояний в среднем больше, чем при расчёте абсолютных (рисунок 14д).

Эта разница в статистике для абсолютных и относительных расстояний подтверждает наличие временной масштабируемости паттернов. Иными словами, импульсы могут воспроизводиться на различных масштабах времени в том же статистическом порядке. Отметим, что аналогичные свойства масштабируемости также были обнаружены в исследованиях кортикальных нейронов *in vitro* и *in vivo* [17]. Масштабируемость динамики возбуждения и ингибирования сигнала является характерной чертой нейронных лавин в сетях культур [76] и показывает, что сетевые разряды внутренне содержат различные масштабы времени.

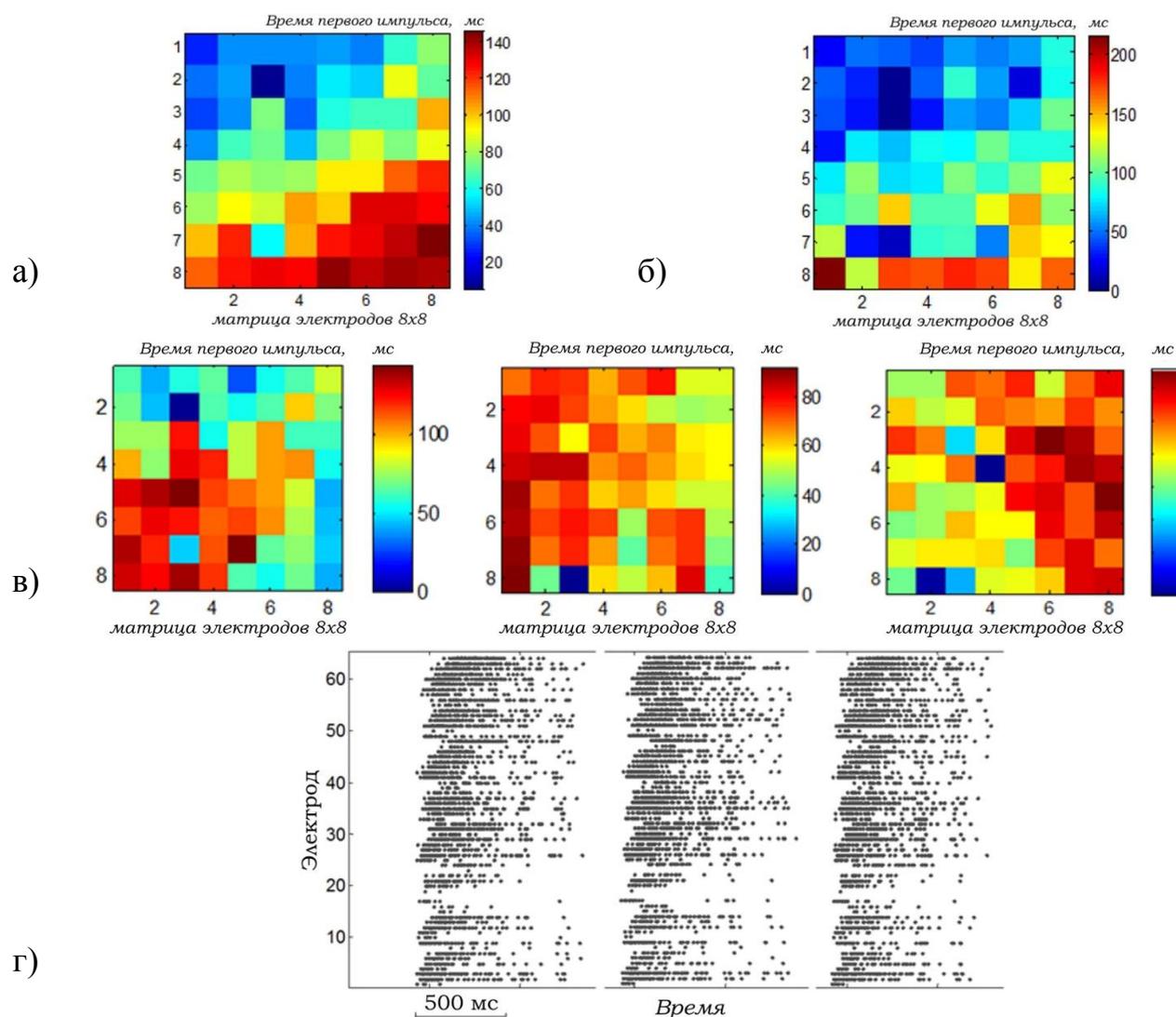


Рисунок 15 – Визуализация распространения возбуждения по нейронной культуре. Диаграмма генерации импульсов паттерна активации по массиву электродов (а), цветом кодируется время первого импульса на соответствующем электроде; паттерн активации (а) при детектировании импульсов с коэффициентом $N_s = 12$ (б); примеры различных рисунков возбуждения (в); растр пачечных разрядов (г), средний паттерн активации которых представлен в (а)

Наличие сходства в импульсных паттернах также показано на рисунке 15а. Средние значения времён $ta_i^p(\Delta\tau)$, соответствующих первым импульсам в разряде, отображены на матрице размером 8×8 элементов с распределением электродов согласно МЕА. Визуально возможно определить образовавшиеся градиенты распространения сигнала. Электрическая активность возбуждается в определенной области пространства, различной для каждой из культур. В случае наличия артефакта регистрации сигналов наблюдались бы преимущественно одинаковые направления волны в различных экспериментах. Здесь же стоит

отметить, что профиль активации сигнала может зависеть от порога детектирования импульсов. На рисунке 15б изображён паттерн активации для той же последовательности разрядов, что и показан на рисунке 15а, но в случае более высокого значения порогового коэффициента: $N_S = 12$. Это означает, что конкретный профиль спайковой подписи также чувствителен к характерной амплитуде импульса, зарегистрированного на электроде. Высокие амплитуды обнаруженных импульсов не отражают неслучайные пространственно-временные паттерны. На рисунке 15г показаны паттерны активации для трёх различных культур. Неслучайные пространственно-временные паттерны наблюдались в 4-х из 6 представленных культур. В других были обнаружены только случайные. Для иллюстрации на рисунке 15г отображены пространственно-временные профили (растры) разрядов, среднее которых визуализировано на рисунке 15а.

1.2.2. Анализ внутренней структуры разряда

Перейдем к анализу внутренней структуры разряда с применением обеих мер сходства (2) и (3) сначала при $\Delta\tau = 50$ мс, а затем будем увеличивать время отступа вплоть до продолжительности разряда с шагом 50 мс. Последовательное смещение точки отсчета $T_p + \Delta\tau$ схематично показано на рисунке 16а. Паттерны, соответствующие этим исходным точкам, были определены как совокупность времён $ta_i^p(\Delta\tau)$. Обратим внимание на то, что из-за разницы в длительности разрядов производилась дополнительная нормировка компонент вектора $ta^p(\Delta\tau)$ на соответствующей разряду временной интервал. Такая процедура позволяет сделать абсолютное (2) и относительное (3) расстояния независимыми от продолжительности разряда. Таким образом, становится возможным оценить статистическое сходство различных фрагментов сетевого разряда.

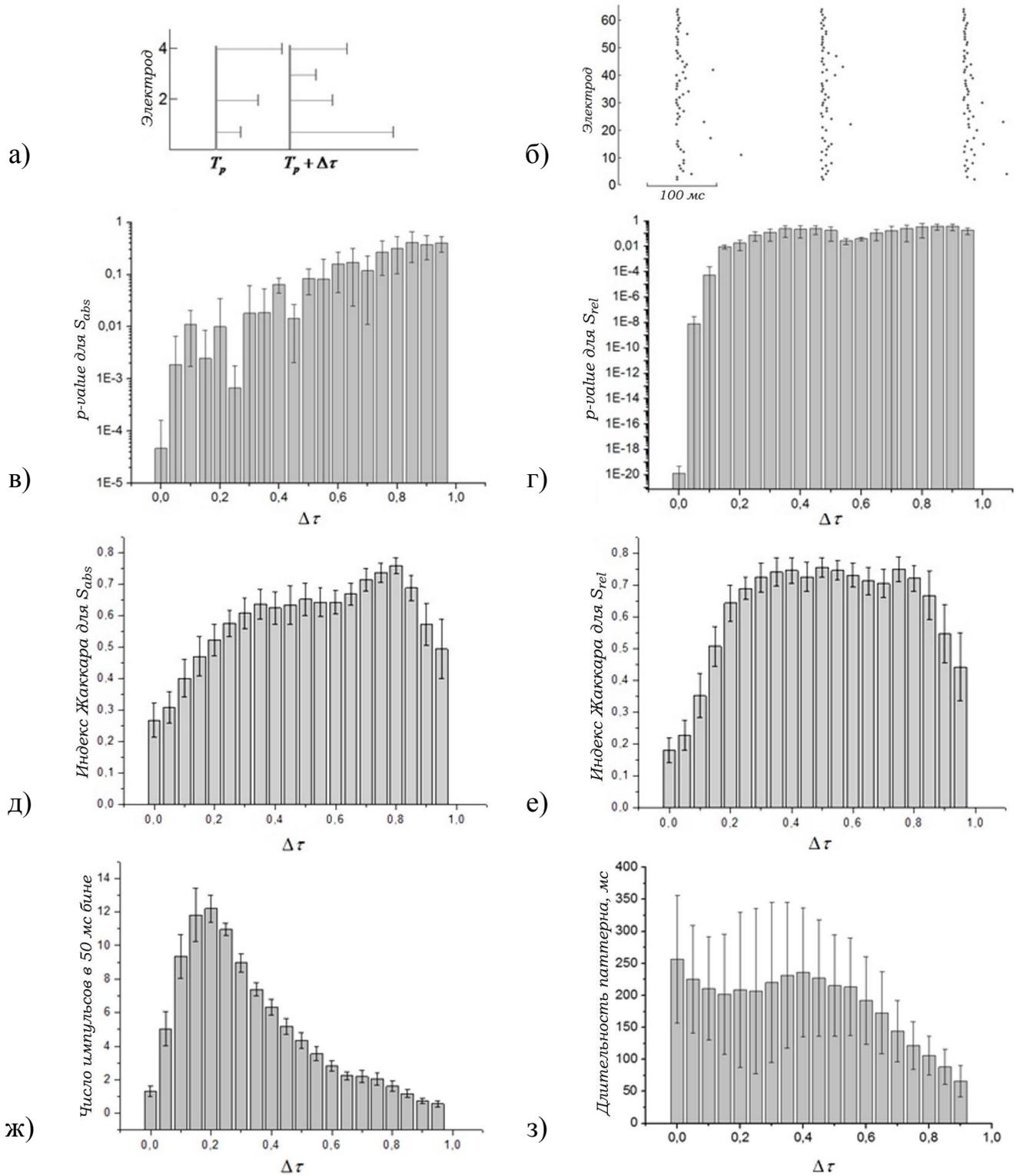


Рисунок 16 – Вычисление импульсного паттерна (а); примеры паттернов с максимальной частотой импульсов (б); результаты теста Манна-Уитни сравнения распределений оригинальных паттернов и суррогатов для S_{abs} (в) и S_{rel} (г) в зависимости от $\Delta\tau$; степень перекрытия распределений (индекс Жаккара) для S_{abs} (д) и S_{rel} (е); частота импульсов – число событий в бине 50 мс (ж); длительность паттерна (з)

Для каждого Δt были рассчитаны значения вероятности p теста Манна-Уитни и индекс Жаккара. Рисунки 16в-16е иллюстрируют их зависимость от положения паттерна внутри разряда. Малые значения $p < 0.05$ говорят о том, что паттерны статистически схожи с точки зрения непараметрического медианного теста. В течение первых 40% от длительности разряда анализ абсолютных расстояний показал, что паттерны являются статистически повторяющимися (то есть, они имеют спайковую подпись). При этом средняя продолжительность паттернов максимальна, если они взяты из начала разрядов (рисунок 16з). Это означает, что не только профиль начала разряда, но и внутренние импульсы многоэлектродных данных отражают повторяемость активации определённых синаптических путей распространения сигнала (рисунок 17). Далее, применялась относительная мера расстояния (3) для целого разряда (рисунок 16в). Здесь видно, что интервал между 20% и 40% длительности разряда содержит ряд столбцов выше, чем $p = 0.05$. Возможным объяснением является соответствие этого интервала самой высокой частоте импульсов на протяжении популяционного разряда, следовательно, их взаимный порядок очень чувствителен к продолжительности паттерна. В свою очередь, метод абсолютных расстояний (2) менее восприимчив к длительности импульсных паттернов, потому что большинство событий происходят почти синхронно (рисунок 16б).

Далее было показано поведение индекса Жаккара в зависимости от возрастающего Δt . Как и следовало ожидать, в связи с наличием масштабируемости по времени тест для относительных расстояний показывает более низкие значения p в течение первых нескольких паттернов внутри разряда. Тем не менее, относительный показатель растёт быстрее из-за ранее упомянутой чувствительности к частоте импульсов. Необходимо отметить, что заключительные паттерны, соответствующие концу разряда, при подобном способе их выделения сходства не иллюстрируют.

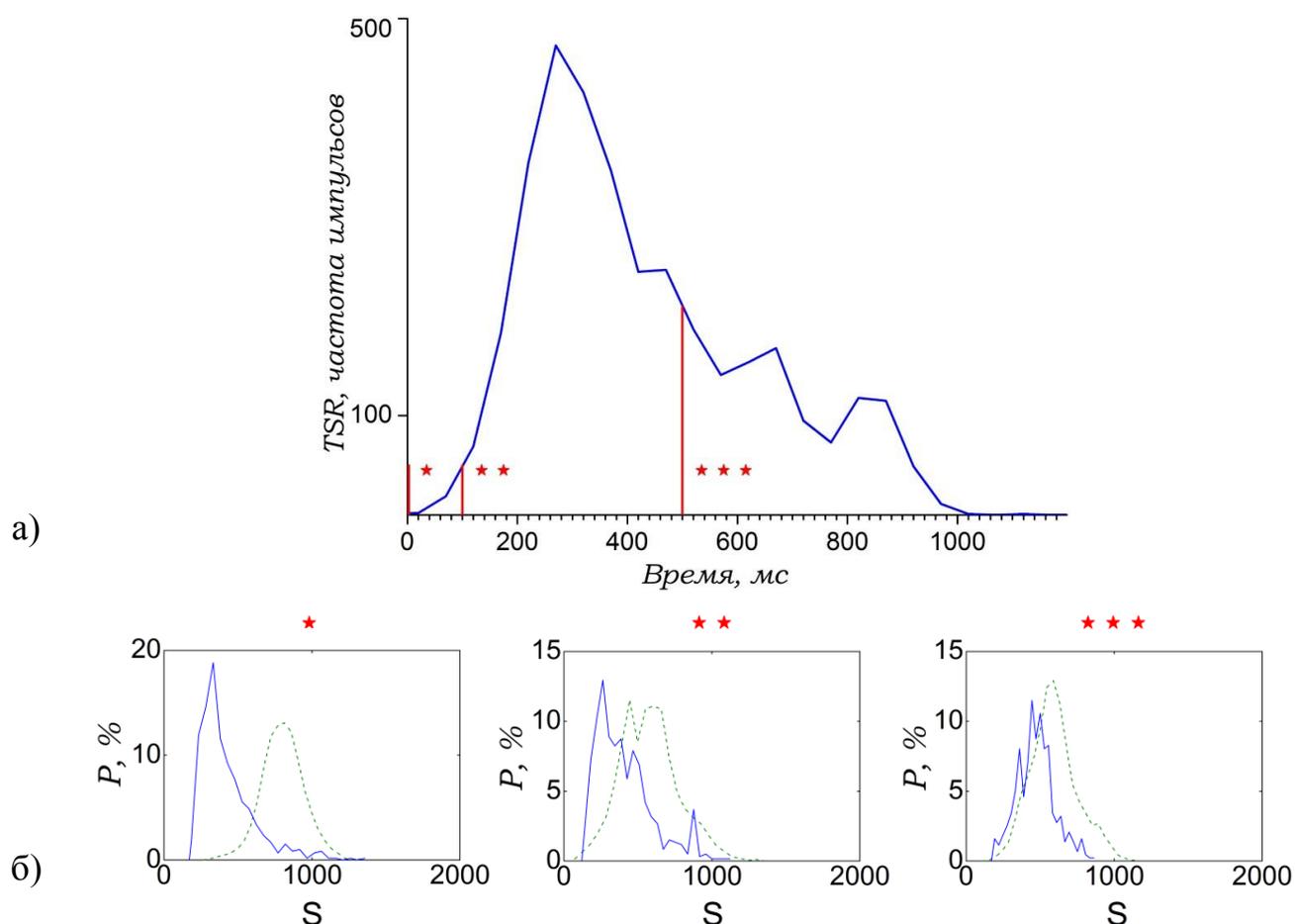


Рисунок 17 – Сравнительный анализ паттернов, выделенных из внутренней структуры разряда. Зависимость TSR от времени Δt смещения паттерна относительно начала разряда T_p (а); распределения расстояний S для оригинальных (сплошным) и суррогатных (пунктиром) данных, три случая при разных смещениях Δt

1.3. Интерпретация результатов

Спонтанная электрическая активность нейронных сетей диссоциированных культур гиппокампа, выращенных на мультиэлектродных матрицах, на определенных этапах развития приобретает форму синхронных популяционных разрядов. На миллисекундных масштабах распределение импульсов внутри таких разрядов может быть охарактеризовано повторяющимися в пространстве и во времени паттернами. Для оценки их воспроизводимости были введены меры сходства между импульсными паттернами как вектор времён событий относительно некоторой точки отсчёта. Было продемонстрировано, в частности, что сигнальные паттерны, состоящие из первых импульсов (паттерны активации), являются статистически значимо похожими друг на друга. Этот факт согласуется

с предыдущими исследованиями [70]. Показано, что генерируются культурой в основном такие наборы повторяющихся разрядов и, следовательно, они являются доминирующими в структуре активности. Таким образом, для каждой нейронной сети характерен свой набор рисунков распространения электрического возбуждения.

Стоит отметить, что паттерны из середины разрядов, состоящие из более высокочастотных последовательностей импульсов, статистически не отличаются от суррогатных наборов данных, которые в свою очередь иллюстрируют отсутствие повторяемости. Скорее всего, это является следствием техники регистрации сигнала, когда несколько перекрывающихся почти синхронных событий детектируются внеклеточными электродами с недостаточно высоким пространственно-временным разрешением. Тем не менее, паттерны, входящие в первые 40% от длительности разрядов показывают значительное сходство.

Наличие организованности в сетевой активности культур было выявлено во многих ранее опубликованных работах [5,70,72,177,178]. Полученные результаты показывают, что существуют статистически повторяющиеся паттерны импульсной активности на протяжении всей сигнализации. Это явление было определено как существование «спайковых подписей» в спонтанных популяционных разрядах. Такие подписи характеризуются статистически неслучайными распределениями времён возникновения импульсов по сравнению с суррогатами в различных фрагментах разряда. Это означает, что сигнальные последовательности, формирующие сетевой разряд, сохраняют определенный порядок следования, который является статистически более предпочтительным для всех разрядов. Подписи не требуют точного повторения позиции событий, следовательно, они являются довольно надежным показателем функционального состояния культуры в плане вариации времени появления импульса в различных разрядах на соответствующем электроде. На растровой диаграмме спайковые подписи выглядят, как хорошо организованные волнообразные структуры (рисунок 15). Отличие паттернов распространяющихся волн может определяться различиями преобладающих паттернов синаптических связей в данной

культуре [179]. В частности, это может быть связано с различной плотностью распределения активных клеток. Отсутствие симметрии в профилях волн (рисунок 15) также может быть аргументом в пользу синаптической природы спайковых подписей. Другой возможный механизм, основанный на электрической или химической диффузии из-за локальных клеточных разрядов за счет деполяризации вряд ли в данном случае будет симметричным по всем направлениям, как это ожидалось (к примеру, концентрическая или спиралевидная волна).

Более того, в пределах одной записи спайковая подпись может служить индикатором наличия «доминирующего» фронта распространения возбуждения нейронов сети на данном этапе развития культуры. Предположительно, процесс формирования функциональных связей в культуре достигает гомеостатического равновесия, в котором дальнейший механизм пластичности не меняет преимущественные сигнальные каналы. В свою очередь, это приводит к статистически повторяющимся пространственно-временным импульсным паттернам во время сигнализации. Примечательно то, что это никак не противоречит гипотезе существования в культурах импульсных мотивов, описанных ранее [70]. Наличие разных мотивов может способствовать формированию хвостов распределений, рассматриваемых в этой статье. А следовательно, они могут быть классифицированы как случайные паттерны в плане их отличия от доминирующего набора.

Еще один аргумент в пользу гипотезы о спайковых подписях – это масштабируемость паттернов по времени. Относительная мера сходства (3) показывает более высокие индикаторы теста на повторяемость для детерминированных стадий сетевого разряда. Скорее всего, импульсные последовательности имеют фрактальный характер с точки зрения временных масштабов разрядов и параллельной активации синаптических путей (например, перколяционный эффект распространения возбуждения). Имея другой уровень депрессии после высокочастотной стадии разряда, эти пути могут иллюстрировать различную эффективность синаптической передачи.

Следовательно, передача импульсов по ним происходит с переменной скоростью от разряда к разряду.

Исходя из вышесказанного, метод оценки сходства импульсных паттернов, предлагаемый в данной работе, может служить простым и надежным инструментом в исследовании популяционных разрядов культур *in vitro*. Его основным преимуществом является то, что различные части сетевых разрядов, регистрируемых МЭА, могут быть легко проверены на сходство как в пределах одной записи активности, так и на изменчивость между различными записями электрической сигнализации.

1.4. Заключение к главе 1

В данной главе представлены результаты исследования пачечной электрической активности культур гиппокампа *in vitro*, выращенных на мультиэлектродных матрицах, с помощью разработанных методов анализа данных высокой размерности.

В результате исследования нелинейной динамики нейронных культур было показано наличие «доминирующих» наборов повторяющихся колебательно-волновых паттернов распространения возбуждения по сети. Форма таких паттернов определяется устойчивой пространственной архитектурой синаптических связей в режиме гомеостатического равновесия.

По результатам данной главы на защиту выносится следующее положение:

В пачечной электрической активности биологических нейронных сетей обнаружены «доминирующие» наборы колебательно-волновых паттернов распространения сигнала, соответствующие пространственной организации синаптических связей.

Глава 2.

Разработка и исследование модели нейронной сети взаимодействующих импульсных осцилляторов с учётом действия механизма долговременной синаптической пластичности

В данной главе проведено исследование математической модели сети взаимодействующих нейронных осцилляторов. Предлагаемая модель нейронной сети реализована с целью симуляции импульсной активности живых нервных тканей. Изучены свойства повторяющихся сетевых сигналов и механизмы структурно-функциональных перестроек, рассмотрены различные аспекты адаптации и синаптической пластичности. В частности, проведен анализ формирования предпочтительных путей распространения сигнала по сети, а также изучены свойства её отдельных элементов, способных своей активностью инициировать синхронные коллективные разряды. Показано существование стационарного автономного режима электрической сигнализации, аналогичного состоянию гомеостатического равновесия в живых клеточных культурах. Выполнено моделирование внешнего стимулирующего воздействия. Исследованы процессы синхронизации сетевого отклика на периодический стимул в условиях действия механизма долговременной синаптической пластичности STDP.

2.1. Материалы и методы

2.1.1. Модель пластичной осцилляторной сети

В качестве базового элемента модели сети нейронных осцилляторов был выбран нейрон Ижикевича [18]. Модель обладает высокой вычислительной эффективностью и способна воспроизводить динамику импульсной активности большинства известных типов нейронов. Модель, использованная в данной работе, описывается следующими уравнениями:

$$\frac{dV_i}{dt} = 0.04V_i^2 + 5V_i + 140 - U_i + I_{app,i}$$

$$\frac{dU_i}{dt} = a(bV_i - U_i) \quad (4)$$

если $V_i \geq 30$ мВ, то $V_i \leftarrow c$, $U_i \leftarrow U_i + d$

где V – трансмембранный потенциал; U – восстановительная переменная; $a = 0.02, b = 0.2, c = -65, d = 8$ – параметры модели [18]. При достижении потенциалом 30 мВ регистрируется импульс, а переменные сбрасываются до значений, описанных в третьем уравнении (4). Внешний ток осциллятора $I_{app,i}$ содержит некоррелированный синаптический ток $I_{syn,i}$ и гауссовый шум $I_{noise,i} = \sqrt{2D}\xi_i$, где $\langle \xi_i(t) \rangle = 0$, $\langle \xi_i(t)\xi_j(t') \rangle = \delta_{ij}\delta(t - t')$, а значение вариации $D = 3.2$, установленное эмпирически, обеспечивает спонтанную генерацию импульсов каждой клеткой со средней частотой 0.015 Гц.

Синаптический ток $I_{syn,i}$ вычисляется как взвешенная сумма входных токов i -го (постсинаптического) нейрона с пресинаптических нейронов j :

$$I_{syn,i} = \sum_j I_{max}\omega_{ij}y_{ij}(t) \quad (5)$$

где $I_{max} = 20$ – максимальный ток, ω_{ij} – сила синаптической связи, y_{ij} – оценка активного нейротрансмиттера в соответствии с моделью кратковременной синаптической пластичности Цодыкса-Маркрама [19]:

$$\frac{dx_{ij}}{dt} = \frac{z_{ij}}{\tau_{rec}} - f_{ij}x_{ij}\delta(t - (t_{sp} + d_{ij}))$$

$$\frac{dy_{ij}}{dt} = -\frac{y_{ij}}{\tau_1} - f_{ij}x_{ij}\delta(t - (t_{sp} + d_{ij}))$$

$$\frac{dz_{ij}}{dt} = \frac{y_{ij}}{\tau_1} - \frac{z_{ij}}{\tau_{rec}}$$

$$\frac{df_{ij}}{dt} = -\frac{f_{ij}}{\tau_{facil}} + U(1 - f_{ij})\delta(t - (t_{sp} + d_{ij})) \quad (6)$$

где x, y, z – доли синаптического ресурса в восстановленном, активном и неактивном состояниях, соответственно, t_{sp} – время появления импульса на пресинаптической терминали, d_{ij} – время аксональной задержки, рассчитанное пропорционально расстоянию между i -м и j -м нейронами. τ_1, τ_{rec} – характерные периоды затухания постсинаптических токов и восстановления после синаптической депрессии, соответственно. Переменная f описывает эффективность использования синаптических ресурсов, т.е. f увеличивается с каждым пресинаптическим событием и возвращается к базовому уровню с характерным временем τ_{facil} . Параметр U определяет изменение значения переменной f при генерации пресинаптического импульса. Использовались следующие фиксированные значения параметров: $\tau_{rec} = 50$ мс, $\tau_1 = 10$ мс, $\tau_{facil} = 1$ с, $U = 0.5$.

Долговременные изменения синаптических весов моделировались классическим правилом STDP, реализованным с помощью двух локальных переменных [20,108]. Рассмотрим вес ω_{ij} между двумя нейронами: j (пресинаптический) и i (постсинаптический). Импульс на пресинапсе вызывает уменьшение веса пропорционально значению постсинаптического следа s_i . Точно так же, импульс на постсинапсе индуцирует увеличение силы связи пропорционально значению пресинаптического следа s_j :

$$\begin{aligned}\frac{ds_i}{dt} &= -\frac{s_i}{\tau_i} + \sum_{t_{sp}^i} \delta(t - (t_{sp}^i)) \\ \frac{ds_j}{dt} &= -\frac{s_j}{\tau_j} + \sum_{t_{sp}^j} \delta(t - (t_{sp}^j))\end{aligned}\quad (7)$$

$$\frac{d\omega_{ij}}{dt} = -F_-(\omega_{ij})s_i\delta(t - (t_{sp}^j)) + F_+(\omega_{ij})s_j\delta(t - (t_{sp}^i))$$

Здесь s_j и s_i являются локальными переменными, обозначающими пре- и постсинаптический след, соответственно, а τ_j и τ_i – их соответствующие временные постоянные. t_{sp}^j и t_{sp}^i являются массивами времён событий на пре- и

постсинапсе, соответственно. Функция $F(\omega_{ij})$ для соблюдения мультипликативного правила изменения весов была определена следующим образом [20,109]:

$$\begin{aligned} F_+(\omega_{ij}) &= \lambda(1 - \omega_{ij}) \\ F_-(\omega_{ij}) &= \lambda\alpha\omega_{ij} \end{aligned} \quad (8)$$

где λ – скорость обучения, α – параметр асимметрии. Использовались следующие фиксированные значения параметров пластичности STDP: $\tau_{pre} = \tau_{post} = 20$ мс, $\lambda = 0.001$, $\alpha = 5$. В результате, динамика изменения веса связи приобретает следующий характер (рисунок 18):

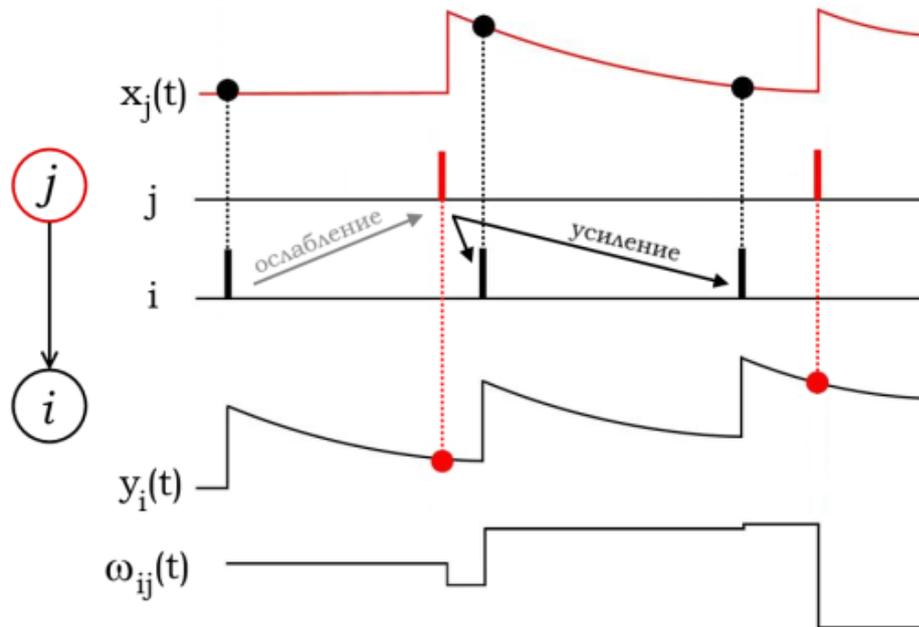


Рисунок 18 – Реализация механизма STDP аналогично [20]. $x_j(t)$ – выходной сигнал пресинаптического нейрона, j, i – импульсы пре- и постсинаптического нейронов, $y_i(t)$ – выходной сигнал постсинаптического нейрона, ω_{ij} – вес синаптической связи

Осцилляторная сеть состоит из 500 элементов (400 возбуждающих и 100 тормозных нейронов), случайным образом распределенных на плоскости. Использовалось следующее правило формирования контактов (индексов j) для каждого i -го нейрона в формуле (5). Каждый i -й осциллятор имеет число входных соединений, взятое из гауссовского распределения со средним значением 15 и стандартным отклонением 2. Далее индексы всех осцилляторов сортируются по расстояниям до i -го постсинаптического нейрона. Для формирования массива

пресинаптических нейронов j индексы из отсортированного списка выбираются в соответствии с гауссовским распределением со средним 0 (индекс ближайшего элемента) и стандартным отклонением 15. В результате каждый осциллятор имеет около 15 входных соединений с преобладанием локальных связей, однако, также присутствуют и контакты со сравнительно удалёнными клетками сети. Задержки передачи сигнала были пропорциональны расстоянию между нейронами. Максимальное значение задержки (между наиболее отдалёнными участками сети) оценивалось в 40 мс. Начальное распределение синаптических весов ω_{ij} задавалось по Гауссу со средним 0.5 и стандартным отклонением 0.1. При указанных значениях параметров динамика модели осцилляторной сети демонстрирует паттерны активности, аналогичные экспериментально наблюдаемым в живых нейронных культурах, выращенных на МЕА [7,62]. В частности, модель генерирует популяционные электрические разряды, так называемые масштабируемые сетевые синхронизированные события, разделенные участками с относительно низким уровнем асинхронной (спонтанной) активности.

2.1.2. Визуализация сети

Для наглядной иллюстрации состояния сети был разработан алгоритм визуализации синаптических весов в виде векторного поля, отображающего средние направления и силу всех соединений, проходящих через определенную область. Алгоритм построения векторного поля показан на рисунке 19:

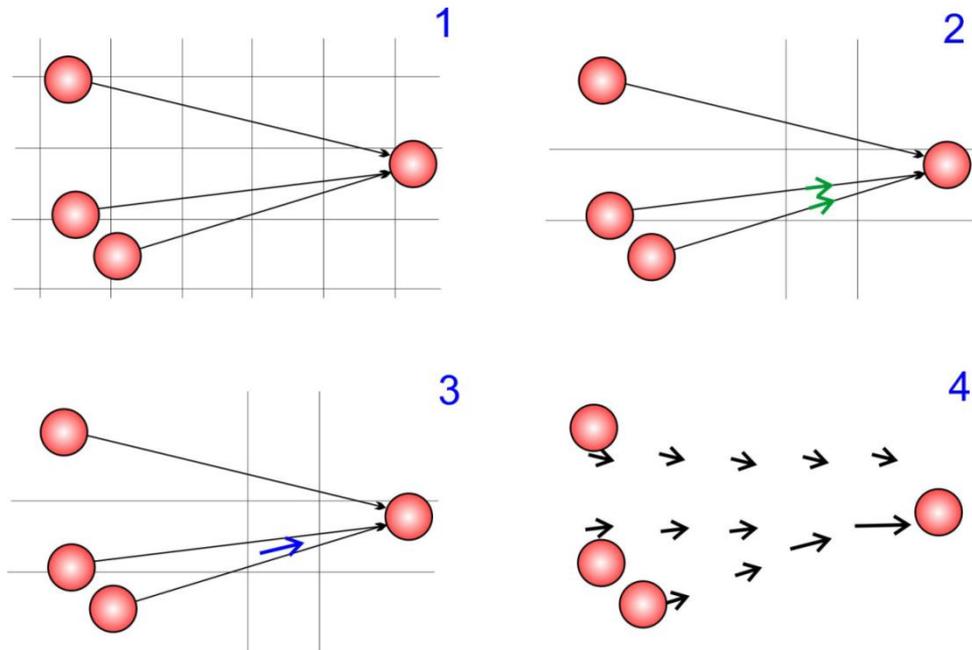


Рисунок 19 – Схематичная визуализация алгоритма построения векторного поля

1. Сеть разделяется на прямоугольные ячейки. При моделировании использовалась сетка $24 \times 24 = 576$ участков.

2. Сеть представляется в виде ориентированного графа с узлами и ребрами, обозначающими осцилляторы и связи между ними, соответственно. Все ребра, пересекающие определенную ячейку сетки, представляются в виде векторов с направлением, соответствующим этому ребру, и длиной, пропорциональной силе связи.

3. Для каждой ячейки общий вектор рассчитывается как векторная сумма всех векторов, пересекающих эту ячейку.

4. Общее векторное поле наносится на диаграмму.

Визуализация сетевого соединения методом векторных полей позволяет проводить мониторинг структуры сети по статическим пространственным распределениям весов и направлений динамической передачи сигнала. В подавляющем большинстве случаев направление распространения импульсов совпадает с направлением стрелок векторного поля.

Следует отметить, что нейронные осцилляторы могут играть разную роль в генерации популяционных разрядов. Активация некоторых из них может вызывать общий сетевой ответ. Такие нейроны классифицируются как «хабы»

(концентраторы) активности. Остальные нейроны способствуют формированию синхронных разрядов вместе со своими соседями по синаптическим связям. Для обнаружения хабов использовалась следующая процедура. Сеть переводилась в состояние покоя с нулевым шумом, и все синаптические ресурсы полностью восстанавливались. Затем один из нейронов стимулировался для получения одиночного импульса. Если в течение 100 мс после стимуляции сеть генерировала более 50 событий, то этот ответ классифицировался как сетевой паттерн, а стимулируемый нейрон детектировался в качестве хаба.

2.2. Результаты

2.2.1. Динамика осцилляторной сети в автономном режиме

Одиночные нейроны в результате внешнего шумового воздействия могут случайным образом генерировать спонтанные импульсы. Они распространяются по синаптическим контактам на другие клетки сети, которые в конечном итоге могут активировать всю сеть в виде популяционного разряда [180]. Сетевой паттерн как множество высокочастотных импульсов на каждом нейроне со временем затухает по причине кратковременной депрессии возбуждающих соединений (6) и активации механизма ингибирования [19,181]. Долгосрочная синаптическая пластичность STDP (7) в свою очередь приводит к реорганизации синаптических весов. В результате, после нескольких минут модельного времени распределение весов становится гетерогенным [108,109,115] и осцилляторная сеть переходит в сбалансированный режим, характерный нерегулярными синхронными сетевыми событиями с общей частотой $0.1 \div 2$ Гц. На рисунке 20 показан пример сетевой активности после пластичных изменений, вызванных действием STDP. На верхнем графике отображена частота сетевых разрядов в течение 10 минут модельного времени. Характеристика общей частоты импульсов TSR для фрагмента записи, рассчитанная с бином 50 мс, показана на среднем графике. Нижняя диаграмма иллюстрирует тот же фрагмент сетевой активности,

но в виде раstra, где каждая точка является импульсом соответствующего нейрона.

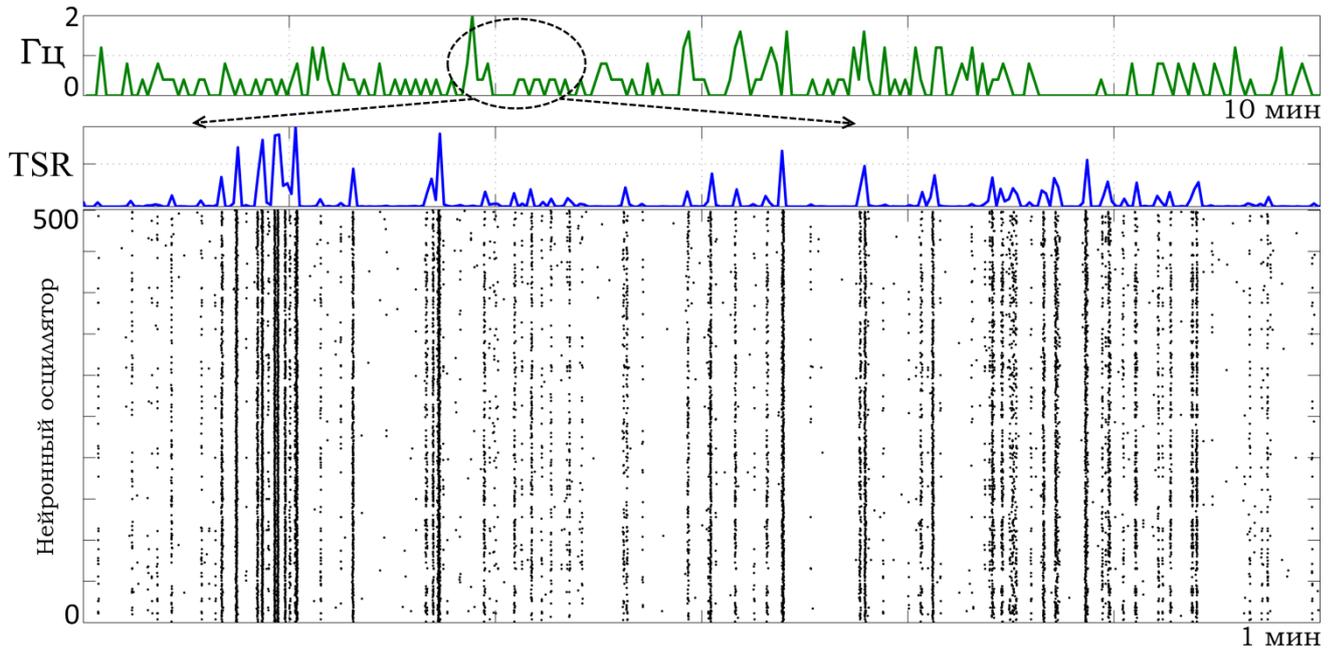


Рисунок 20 – Динамика биологически реалистичной модели нейронной сети. Сверху вниз: частота сетевых разрядов, совокупная частота импульсов TSR, растровая диаграмма

Для демонстрации структурных перестроек сети во время автономной активности была визуализирована схема организации сети в исходном состоянии (рисунки 21а и 21б) и после изменений, обусловленных STDP (рисунки 21в и 21г). Обнаружено, что в процессе моделирования изначально гомогенное распределение синаптических весов преобразуется в неоднородное, как это показано на рисунках 21а и 21в. Важно также отметить, что векторное поле (рисунки 21б и 21г) в отличие от первоначально случайного состояния приобретает направленный характер с предпочтительными путями передачи сигнала. При этом очевидно уменьшение числа узлов, что может быть связано с реорганизацией межэлементных связей в осцилляторной сети.

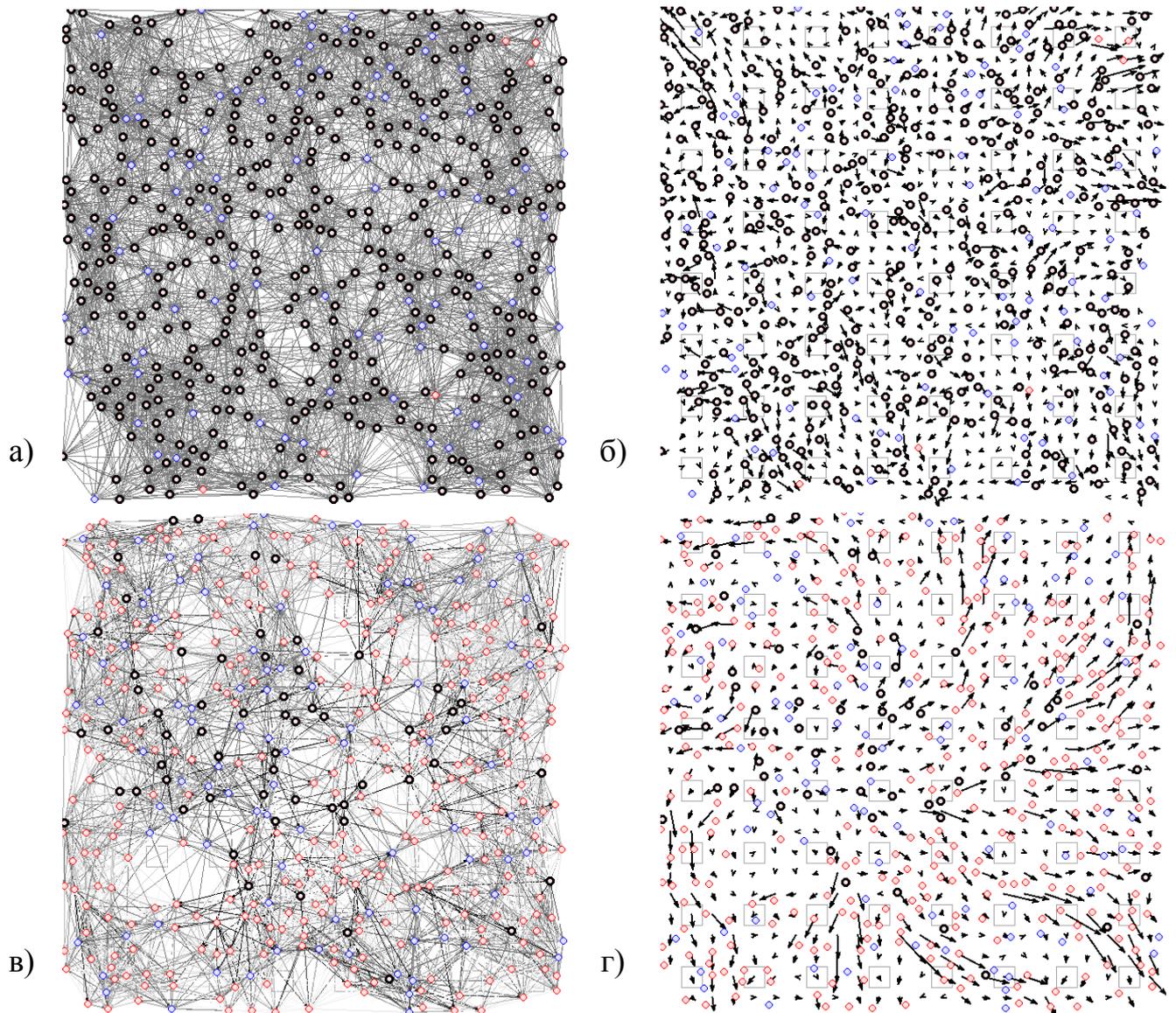


Рисунок 21 – Сеть нейронных осцилляторов. Красным отмечены возбуждающие нейроны, синим – тормозные, чёрным выделены клетки-«хабы», способные инициировать сетевые паттерны. Линиями условно обозначены синаптические контакты, яркость пропорциональна силе связи ω_{ij} . Отобрана сеть до действия механизма STDP (а) с соответствующим ей векторным полем (б) и после перераспределения сил связей и установления равновесного режима сигнализации (в) с аналогичным векторным полем (г)

2.2.2. Синхронизация под внешним периодическим сигналом

Для исследования того, как сигнализация влияет на структурные перестройки в осцилляторной сети, необходимо воспроизвести наиболее часто повторяющиеся сценарии возбуждения колебательно-волновых паттернов активности. Иными словами, нужно инициировать генерацию сетевых разрядов посредством стимуляции нейронов-хабов. Использовался метод стереотипной

периодической стимуляции. Применялось внешнее воздействие в виде активации группы элементов из одного тормозного и пяти возбуждающих нейронов, расположенных на небольшой площади. Каждый такой стимул инициировал импульсы на всех нейронах выбранной группы, что, в свою очередь, могло вызывать популяционный разряд в зависимости от свойств конкретной группы и частоты стимуляции. Например, при входной частоте из диапазона 3÷8 Гц сеть сразу же начинала реагировать генерацией одного сетевого разряда на каждый стимул, при этом между последующими ответами спонтанные разряды отсутствовали. Данный режим может быть классифицирован как частотная синхронизация 1:1 или режим захвата частоты [8]. При более низких значениях входной частоты в дополнение к вызванным синхронным ответам сеть генерирует спонтанную популяционную активность. При более высоких частотах сеть не в состоянии реагировать на каждый стимул. Стоит отметить, что для некоторых частот вне диапазона 3÷8 Гц также устанавливается режим захвата частоты, но в результате некоторого переходного процесса.

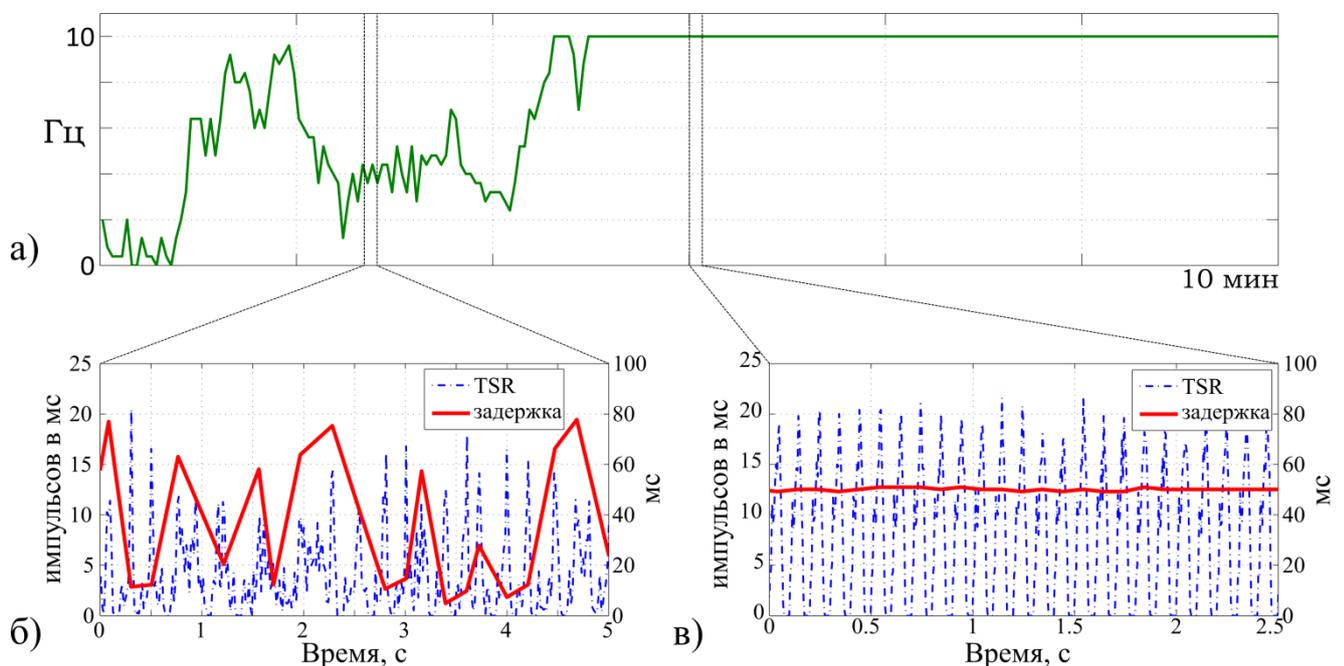


Рисунок 22 – Синхронизация нейронной сети под действием внешней периодической стимуляции частотой 10 Гц. Частота популяционных разрядов (а); фрагмент переходного процесса (б); фрагмент с фазовой синхронизацией (в). Синим пунктиром отложена характеристика TSR, красным – задержка сетевого ответа относительно последнего стимула

Рисунок 22 иллюстрирует процесс установления режима синхронизации под действием внешней периодической стимуляции с входной частотой 10 Гц. В начале процесса моделирования импульсные паттерны генерируются с более низкой частотой (рисунок 22а), а их амплитуды существенно варьируются (рисунок 22б, синий пунктир). Однако примерно через 4-5 минут модельного времени переходный процесс приводит к равновесному режиму синхронизации. Частота сетевых ответов эквивалентна входному стимулу 10 Гц (рисунок 22а), при этом характеристика TSR стабилизируется (рисунок 22в, синий пунктир). Для классификации наблюдаемого режима синхронизации рассчитывалась фаза ответа аналогично [8,182] как разность между временами локальных максимумов TSR и временами соответствующих им стимулов (рисунки 22б и 22в, красным). Фаза также демонстрирует высокую вариабельность во время переходного процесса (рисунок 22б) и выходит на равновесное значение после установления синхронизации (рисунок 22в). Выявленный режим является режимом захвата фазы (фазовой синхронизацией). Как правило, в численных экспериментах запаздывание ответного сигнала в режиме фазовой синхронизации составляла примерно $\frac{1}{2}$ периода (50 мс при 10 Гц).

Кроме того, были исследованы механизмы, лежащие в основе переходного процесса, ведущего к созданию режима захвата фазы. На рисунке 23 показаны векторные поля моделируемой сети до (а) и после (б) стереотипной стимуляции с частотой 10 Гц. Источник внешнего воздействия отмечен квадратом красного цвета (рисунок 23б) и указывает местоположение стимулируемой группы. Различие между двумя векторными полями указывает на то, что обновления синаптических путей, вызванные действием STDP, приводят к структурным изменениям на масштабе всей сети. Сбалансированное распределение весов, установленное во время автономной динамики, переустанавливается после применения периодической стимуляции. Эта реорганизация, отражающая изменения в путях распространения сигналов, получает преимущественно радиальную структуру с направлениями передачи сигнала от места стимуляции к соседним нейронам, в то время как другие направления распространения

импульсов становятся менее выраженными или исчезают вовсе. Новая топология способствует генерации сетевых разрядов в ответ на применяемые локально внешние воздействия, что, в свою очередь, приводит к динамике в режиме фазовой синхронизации. Стоит отметить, что при выборе стимулируемых групп из различных мест наблюдались аналогичные результаты перенаправления векторного поля. Роль вызванных пластичностью STDP структурных изменений также можно увидеть при сравнении расположения хабов до и после стимуляции.

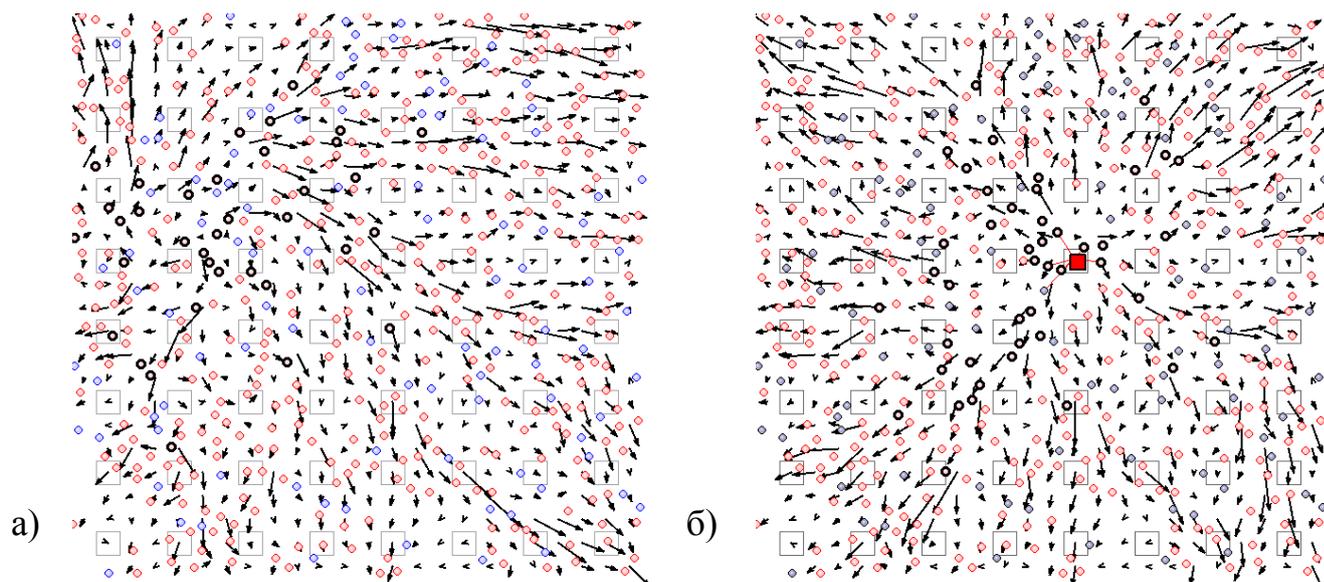


Рисунок 23 – Визуализация синаптической структуры математической модели нейронной сети методом векторного поля до (а) и после стереотипной электрической стимуляции частотой 10 Гц (б). Электрод и стимулируемая группа выделены красным.

Чтобы выявить роль перераспределения весов по правилу STDP в установлении синхронного режима, моделировались две нейронные сети: с использованием механизма STDP и без него, при периодическом внешнем стимуле на разных частотах. Во время симуляций измерялась частота сетевых паттернов, нормированная на частоту стимула, и фаза запаздывания ответного сигнала. Результаты показаны на рисунке 24, где синим маркером представлены характеристики при моделировании без пластичности, а красным – в присутствии STDP.

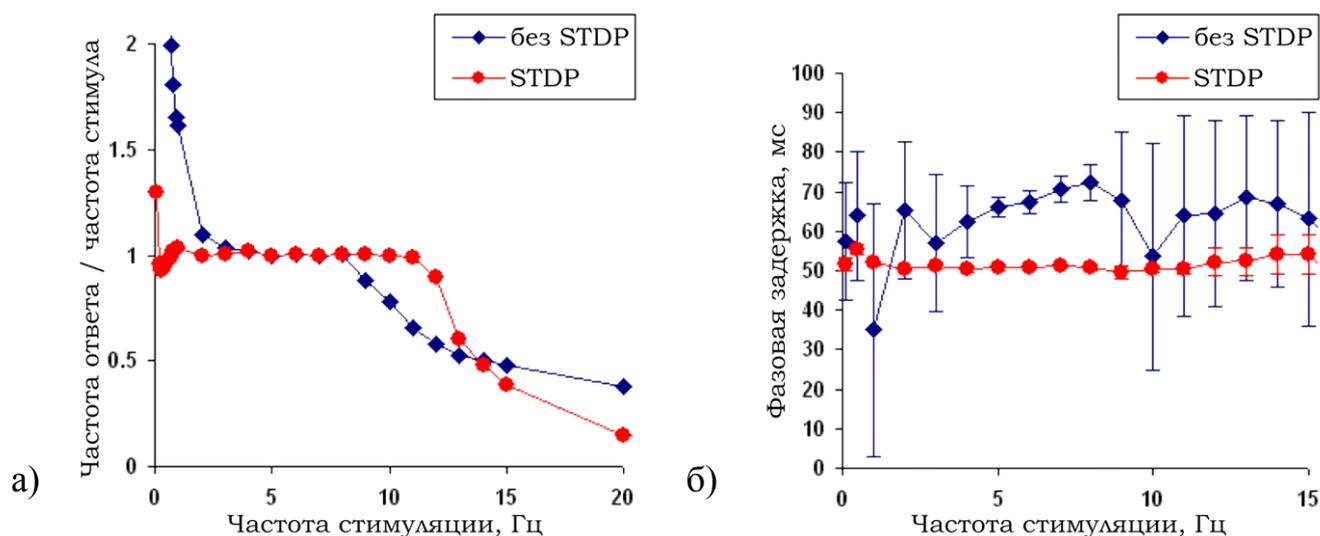


Рисунок 24 – Нормализованная частота вызванных сетевых паттернов (а) и их фазовая задержка (б). Синим маркером отображены данные до синаптических перестроек, вызванных действием механизма STDP, красным – после установления стабильной архитектуры и равновесного режима сигнализации.

Без STDP сеть может быть синхронизирована с помощью внешнего воздействия с частотой из диапазона $5 \div 8$ Гц (рисунок 24а). Аналогичным образом, фазовая задержка в синхронном режиме более стабильна и имеет низкую вариабельность (рисунок 24б) только для входных частот, взятых из указанного диапазона. В другом случае, когда синаптическая пластичность STDP активирует режим захвата фазы, синхронизация может быть достигнута на гораздо более широком диапазоне частот стимуляции. Это показано на графиках нормированной частоты разрядов (рисунок 24а) и фазовой задержки (рисунок 24б).

2.3. Интерпретация результатов

Исследовано влияние синхронизации на сетевом уровне с помощью локальной периодической стимуляции и проанализирована роль динамики синаптических весов в этом процессе. Считается, что явление синхронизации играет важную роль в организации функциональных нейронных ансамблей в головном мозге. Синхронные колебательно-волновые процессы вовлекают и глобально активируют крупномасштабные сети мозга, регулируя формирование следов памяти, обучение и другие когнитивные процессы. С другой стороны,

локальные изменения эффективности синаптической передачи, опосредованные STDP и другими механизмами, подобными правилу Хэбба, могут также рассматриваться как биофизический аппарат обработки информации в головном мозге. Найденный в математической модели эффект сетевой синхронизации STDP можно рассматривать как связь между двумя пространственными масштабами функционирования мозга. Этот эффект также может выступать в качестве связующего механизма между формированием памяти на сетевом уровне и местном уровне синаптической пластичности.

Предложенная модель предсказала эффект значительного расширения частотного диапазона синхронизации из-за синаптической пластичности. Интересно отметить, что двунаправленное взаимодействие между STDP и синхронизацией может влиять на сетевую сигнализацию. Действительно, высокий уровень синхронности импульсов, с одной стороны, может привести к возникновению множества точных совпадений времён событий, вызывая локальные изменения синаптических весов, а с другой стороны, как было показано, STDP-управляемые перестройки синаптических весов могут увеличивать синхронность на сетевом уровне. Таким образом, синаптическая пластичность STDP «стабилизирует» фазу ответа на стимул и повышает робастность сети в целом как нелинейной динамической системы.

Разработанный подход векторных полей позволил выявить роль структурных изменений, определяемых STDP, в установлении режима фазовой синхронизации. Обнаружено, что локальная стимуляция приводит к пространственной реорганизации синаптических весов, в частности, к формированию устойчивых путей распространения сигнала, расходящихся радиально от места стимула к остальным участкам сети. Таким образом, конечная топология облегчает генерацию подобных сетевых ответов на каждое последующее стереотипное воздействие. Аналогичные ответы, распространяющиеся через те же синаптические пути, вызывают установление частоты и фазовой задержки. Таковую вызванную активность можно сравнить с поверхностными волнами, расходящимися от места возмущения на периферию.

Для отслеживания топологических изменений сети и выявления их влияния на динамику были детектированы хабы (концентраторы) активности. Проанализировав распределение хабов по сети, было сделано заключение о том, что они, как правило, образуют кластеры как во время автономной, так и вызванной динамики (рисунок 23). Такая группировка может формировать центр функциональной активности сети (или несколько фокусов), локализуя начальную область генерации популяционных разрядов [183,184]. Их перегруппировка вследствие внешней стимуляции может значительно изменять динамику сети.

Результаты исследования математической модели могут прогнозировать новые экспериментальные данные по синхронизации электрически стимулируемых клеточных культур *in vitro*. При изучении записей, сделанных при контролируемых условиях в присутствии химических веществ, блокирующих механизм STDP, можно ожидать, что диапазон частоты стимуляции, индуцирующей сетевую синхронизацию, должен будет вовсе исчезнуть или значительно уменьшиться по сравнению с контролем.

На основе полученных результатов можно сформулировать несколько интересных вопросов:

1. Как долго могут сохраняться структурные перестройки после выключения стимуляции? Этот эффект можно рассматривать как «забывание» обучающего паттерна.
2. Может ли синхронизация быть достигнута быстрее, если будут использоваться иные значения параметров?
3. Играть ли критическую роль кратковременная синаптическая пластичность и задержки передачи сигнала в перестройках синаптических весов и их сохранении после выключения стимуляции?

Эти и другие вопросы могут послужить фокусами интереса для будущих научных исследований.

2.4. Заключение к главе 2

В данной главе была исследована динамика предложенной модели биологически реалистичной нейронной сети импульсных осцилляторов. Выявлена область параметров, позволяющая добиться сходства сигнализации модели сети с электрической активностью живых клеточных сетей мозга.

Обнаружены элементы сети, хабы, способные генерировать сетевой разряд в ответ на стимуляцию. Показано, что в результате моделирования долговременной синаптической пластичности по правилу STDP повышается робастность сети в целом как нелинейной динамической системы. Расширяется частотный диапазон синхронизации нейросетевых разрядов в ответ на электрическую стимуляцию нейронов-хабов, относительная фаза устанавливается на $\frac{1}{2}$ периода.

По результатам данной главы на защиту выносятся следующие положения:

1. В биологически реалистичной модели сети импульсных нейронных осцилляторов с динамически меняющейся архитектурой связей, определяемой долговременной синаптической пластичностью, формируются клетки-«хабы», определяющие пространственно-временную структуру многоканальных сигнальных последовательностей импульсов.

2. Использование долговременной синаптической пластичности в нейронных сетях расширяет частотный диапазон синхронизации нейросетевых разрядов в ответ на стереотипную электрическую стимуляцию нейронов-«хабов».

Глава 3.

Разработка методов обработки данных многоканальной электромиографической активности и их использование в устройствах нейроинтерфейса

В данной главе рассматриваются прикладные аспекты использования многоканальных сигналов активности биологических систем в устройствах нейроинтерфейса. Предложены варианты реализации системы управления исполнительными устройствами на основе использования электромиографических (ЭМГ) сигналов мышц человека. Исследована работоспособность различных схем управления, а также производительность обработки и классификации данных высокой размерности. На основе методов анализа сигналов сетевой активности нелинейных динамических систем был разработан классификатор на основе сети импульсных осцилляторов и формальных нейронов, позволяющий реализовать комбинированное командно-пропорциональное нейроуправление. Применение подобного гибридного подхода особенно актуально в случае использования нейроинтерфейса с устройством, не имеющим встроенной системы управления по отработке макрокоманд, а также при необходимости обеспечения определенной точности движения.

3.1. Материалы и методы

3.1.1. Размещение электродов и регистрация сигнала

Регистрация сигналов поверхностной электромиографии (пЭМГ) производилась с помощью беспроводного миографа Trigno (DELSYS) [158] и миобраслета MYO (Thalmic Labs) [150]. Использование последнего было крайне важным, так как на сегодняшний день это устройство с одной стороны имеет низкую стоимость, а с другой – хорошо адаптировано для повседневного использования. В свою очередь, Trigno является одной из передовых систем

медицинского назначения в области функциональной диагностики методом поверхностной миографии и используется в исследовательских лабораториях по всему миру.

Расположение электродов диктовалось форм-фактором браслета МУО – по кольцу вокруг предплечья руки (рисунок 25). Такая конфигурация в определённой степени усложняет задачу распознавания ЭМГ паттернов, с другой стороны, это позволяет локализовать большинство моторных зон кисти руки и значительно упрощает процесс размещения электродов в отличие от их строгого расположения [185].

Для регистрации искомого ЭМГ сигнала использовалось 8 каналов. Частота дискретизации составляла 2000 Гц на устройстве Trigno и 400 Гц на браслете МУО.



Рисунок 25 – Расположение электродов Trigno (а) и МУО (б) на предплечье для детектирования ЭМГ паттернов, соответствующих жестам кисти руки.

Процедура классификации предполагает приведение в соответствие входных данных каким-либо группам – классам. На этапе обучения классификатору предъявляется выборка с известными наборами входных данных и выходных классов. Затем, с использованием обученного классификатора происходит процесс распознавания – вычисление класса для предъявленного образца входных данных. В качестве входных данных использовались ЭМГ сигналы, а в качестве выходных – моторные паттерны – статичные жесты кисти руки (рисунок 26). В течение эксперимента испытуемые производили 4 серии по 9 жестов в случайном порядке, каждый жест выполнялся в течение 2-3 секунд.

Между разными жестами кисть расслаблялась. Для обучающей и тестирующей выборки параллельно с записью ЭМГ протоколировались моторные паттерны при помощи графического интерфейса программы.



1. Открытая ладонь



2. Сжатие руки в кулак



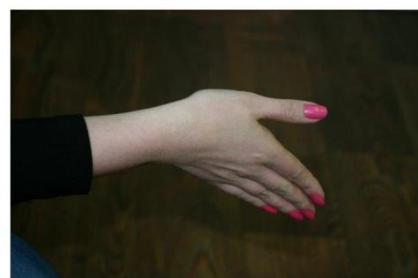
3. Поворот ладони влево



4. Поворот ладони вправо



5. Подъём ладони вверх



6. Опускание ладони вниз



7. Супинация



8. Пронация



9. Расслабление

Рисунок 26 – Статичные жесты кисти руки, используемые в экспериментах для создания моторных команд и классификации ЭМГ паттернов.

3.1.2. Обработка многоканального ЭМГ сигнала

В качестве признака, традиционно применяемого для мониторинга сокращения мышечных групп, использовалась среднеквадратичная характеристика сигнала RMS (от англ. "root mean square"). Для его вычисления данные каждого канала сегментировались на окна размером 40 образцов (100 мс). Такое кадрование производилось с шагом 20 образцов (50 мс). Далее для каждого окна вычислялось RMS:

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x_n^2} \quad (9)$$

где N – количество значений сигнала во временном окне, x_n – значение сигнала в момент времени n .

Для извлечения признаков из сигнала ЭМГ в предлагаемом подходе применялась модель импульсного нейрона, предложенная Ижекевичем [18] и адаптированная в рамках текущего диссертационного исследования (4).

В качестве выходного сигнала нейрона $y_i(t)$ выступает синаптический ресурс, подразумевающий под собой количество нейромедиатора. При этом величина ресурса, высвобождаемого в синапсах с каждым импульсом, описывается моделью кратковременной частотно-зависимой пластичности Цодыкса-Маркрама [186]:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{z}{\tau_{rec}} - ux\delta(t - t_{sp}) \\ \frac{dy}{dt} &= -\frac{y}{\tau_1} + ux\delta(t - t_{sp}) \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{y}{\tau_1} - \frac{z}{\tau_{rec}} \\ \frac{du}{dt} &= \frac{u}{\tau_{facil}} + U(1 - u)\delta(t - t_{sp}) \end{aligned} \quad (10)$$

где x, y, z – доли синаптического ресурса (медиатора), находящегося соответственно в восстановленном, активном и инактивированном состоянии; t_{sp} – время импульса, u – переменная, отвечающая за частотно-зависимое усиление / депрессию, $\tau_{rec}, \tau_1, \tau_{facil}$ – характерные времена динамики синапса. Модель описывает снижение амплитуды импульсов в случае их высокой частоты (депрессию) и увеличение при низкой частоте импульсов (фасилитация). Рисунок 27 иллюстрирует оба эффекта:

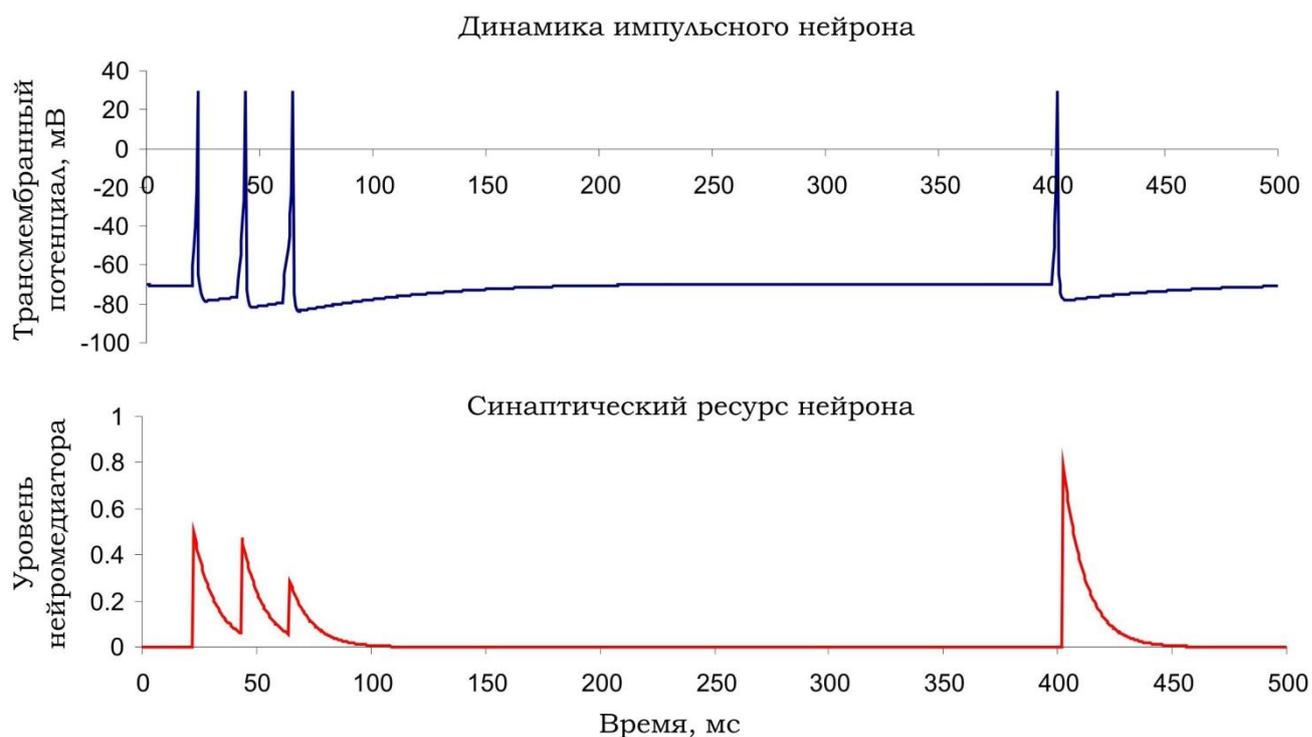


Рисунок 27 – Динамика импульсного нейрона, описываемая системами уравнений модели Ижикевича (4) и кратковременной синаптической пластичности (10). Значения параметров: $a = 0.02, b = 0.2, c = -65, d = 8, U = 0.5, \tau_{rec} = 100$ мс, $\tau_1 = 10$ мс, $\tau_{facil} = 1000$ мс.

В качестве классификатора в работе применялась многослойная сеть формальных нейронов с обучением методом обратного распространения ошибки. В серии предварительных экспериментов, в которых в качестве полезного признака выступал RMS, были подобраны параметры классификатора, обеспечивающие лучшую точность распознавания. В итоге сеть состояла из двух слоев нейронов, по 9 нейронов в каждом слое. Использовалась сигмоидная функция активации. Скорость обучения в условных единицах составляла 0.01. При обучении ошибка классификации вычислялась на обучающей и тестовой выборке. Критерием остановки служило начало увеличения ошибки на тестовой выборке. Для обучения требовалось примерно от 1 до 4 тыс. итераций (эпох), что занимало 15÷60 с при расчете на ПК с процессором класса Intel® Core i3.

3.1.3. Обработка сигнала в случае пропорционального управления

Поток данных каждого канала разбивали на окна размером 200 образцов, с учетом частоты дискретизации 2000 Гц это соответствовало временному

интервалу 100 мс. Такое кадрирование производилось с шагом 100 образцов (50 мс). Для каждого окна вычисляли RMS сигнала по формуле (9).

Для пропорционального управления использовалась характеристика среднего абсолютного значения MAV (от англ. "mean absolute value") – величина сигнала, взятого по модулю и усредненного по всем отсчетам в окне:

$$MAV = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |x_n| \quad (11)$$

Так как размер окна для успешного пропорционального управления априори не был известен, и его необходимо было варьировать в ходе экспериментов, а также из-за того, что расчет RMS и MAV мог требовать окон различных размеров, MAV в работе рассчитывалась с помощью формулы экспоненциально скользящего среднего, не требующего сегментации данных на окна:

$$MAV_t = \alpha |x_t| + (1 - \alpha) MAV_{t-1}, \quad (12)$$

где MAV_t – экспоненциальное скользящее среднее абсолютное значение в точке t (текущее значение), MAV_{t-1} – значение экспоненциального скользящего среднего в точке $t-1$ (предыдущее значение); x_t – значение ЭМГ сигнала в момент времени t (последнее регистрируемое значение); α – коэффициент, характеризующий скорость уменьшения весов.

Коэффициент α характеризует влияние предыдущих значений на текущую величину среднего и может быть выражен через значение окна усреднения:

$$\alpha = 2/(n + 1), \quad (13)$$

где n – количество значений исходной функции.

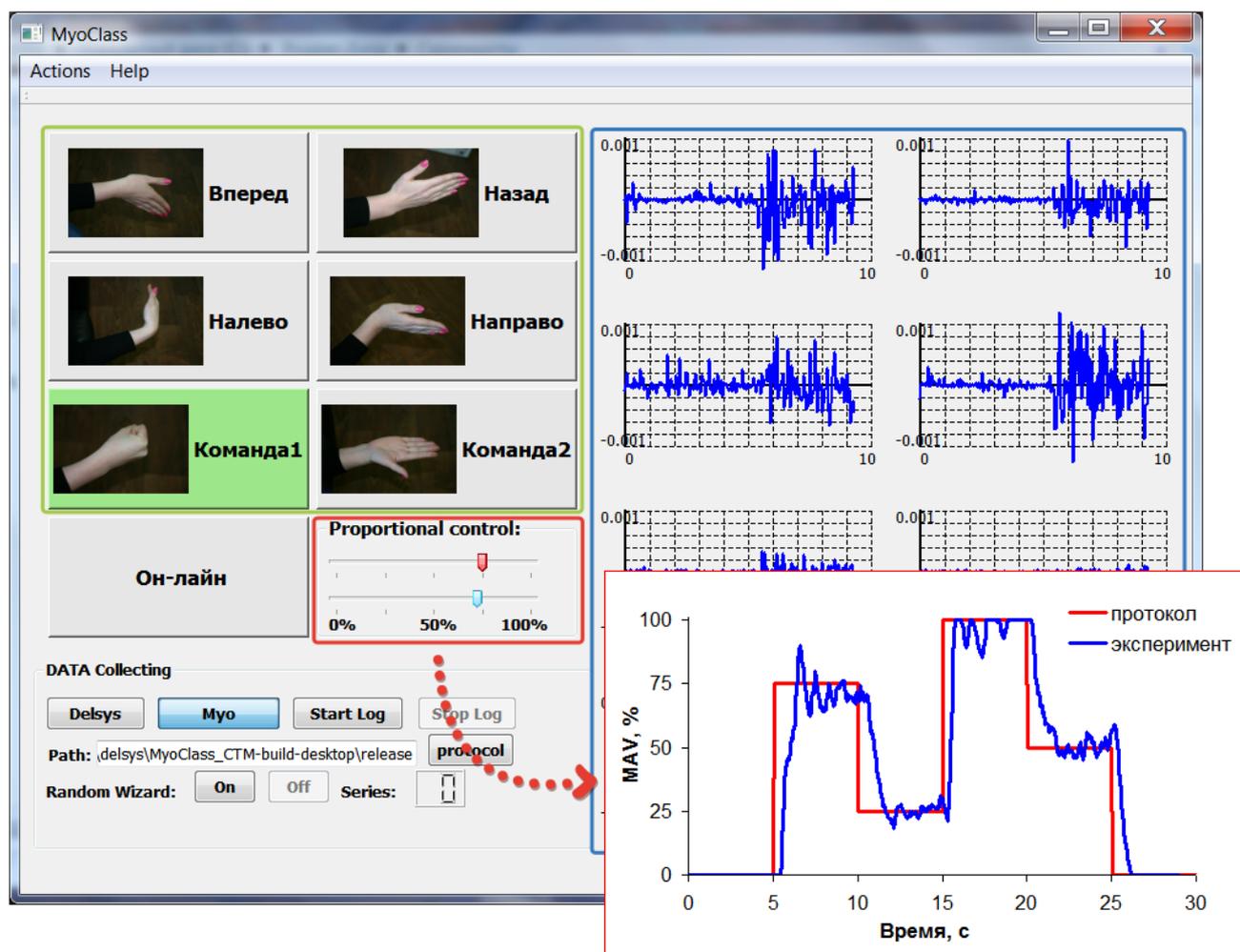


Рисунок 28 – Интерфейс программы управления робототехническим устройством с помощью ЭМГ сигналов. Блок классификации выделен зеленой рамкой, блок пропорционального управления – красной, блок визуализации сигналов – синей. Вставка демонстрирует результат эксперимента с пропорциональным управлением.

В задаче классификации в качестве моторных паттернов использовали 6 статичных жестов кисти руки (рисунок 28, блок классификации выделен зеленой рамкой). Обучение и калибровка классификатора на основе модели формальной нейронной сети производились аналогичным образом, как и в случае 9 паттернов. После этой процедуры классификатор мог работать в режиме реального времени, при этом в интерфейсе программы распознанный жест подсвечивался (рисунок 28, «Команда 1»).

Для разработки способа пропорционального управления и возможности его совмещения с командным управлением был создан функционал, реализованный в

блоке «Пропорциональное управление» главной формы программного обеспечения (рисунок 28, выделено красной рамкой).

Характер зависимости амплитуды ЭМГ сигнала от силы сокращения мышц изучался с помощью кистевого эспандера, имеющего шкалу с метками 25, 50, 75 и 100%. Предварительные исследования показали, что по уровню ЭМГ (значение MAV) сжатие эспандера до метки 100% соответствовало сжатию кистевого динамометра с усилием 320 Н. От дальнейшего использования динамометра отказались из-за режима фиксации при максимальном усилии. Сначала регистрировалась MAV одного из ЭМГ каналов при сжатии эспандера до метки 100% и удержании на этом значении на протяжении 3 с. Далее испытуемый расслаблял кисть и после паузы, длящейся 15 с, повторял процедуру со значениями на шкале эспандера 25, 50 и 75%. MAV при этом вычислялось для всего интервала времени, в течение которого испытуемый развивал усилие.

Далее каждый испытуемый проходил процедуру нормализации MAV, в ходе которой оператор отмечал уровень сигнала при расслабленной верхней конечности и при максимально напряженной конечности (эспандер в данном случае не использовался). После этого нижний ползок группы «Пропорциональное управление» (рисунок 28, красная рамка, голубой маркер) начинал двигаться в онлайн режиме в зависимости от величины регистрируемого MAV. Испытуемому предлагалось, меняя усилие руки, повторить движения протокольного ползка (рисунок 28, красный маркер), который был запрограммирован на поочередную демонстрацию значений 75, 25, 100, 50% в течение 5 с для каждого значения. Результаты отображались в виде графика с кривыми, соответствующими заданию (рисунок 28, «протокол») и выполнению этого задания с помощью ЭМГ интерфейса (рисунок 28, «эксперимент»).

В экспериментах по совмещению командного и пропорционального управления испытуемый одновременно с осуществлением одного из 6 статичных жестов должен был выполнять вышеописанное задание по пропорциональному управлению. В данном случае при построении графиков отображались только участки кривых, соответствующие правильному распознаванию.

Для оценки работоспособности предлагаемой концепции управления использовался мобильный робот, собранный из набора LEGO NXT Mindstorms (LEGO, Дания). В онлайн режиме с частотой 10 Гц программа транслировала с помощью беспроводного Bluetooth-интерфейса команду, соответствующую распознанному жесту. При этом скорость выполнения команды определялась значением, вырабатываемым блоком пропорционального управления.

3.2. Результаты

3.2.1. Работа классификатора на основе гибридной нейронной сети

Для того, чтобы использовать импульсный нейрон в качестве детектора изменения полезной характеристики, было выполнено следующее. Непосредственно на нейрон было подано внешнее воздействие, при этом в качестве тока I_{app} в системе уравнений (4) выступает сумма синаптического тока I_{syn} и тока виртуального стимулятора I_{st} , который представляет собой абсолютное значение сигнала ЭМГ, умноженное на коэффициент k . Синаптический ток, в свою очередь, вычисляется как сумма взвешенных выходных сигналов нейронов, посылающих связи к данному нейрону:

$$I_{app} = I_{syn} + I_{st} = \sum_i \omega_i g_i y_i(t) + k \cdot |EMG(t)| \quad (14)$$

где ω_i – вес связи с i -м нейроном, g_i – коэффициент трансформации выходного сигнала в трансмембранный ток, $y_i(t)$ – выходной сигнал i -го нейрона, $EMG(t)$ – ЭМГ сигнал. Поскольку все соединяемые импульсные нейроны являлись тормозными (см. далее), то g_i задавался отрицательным. Выход нейрона $y(t)$ рассматривался в качестве непрерывно меняющейся полезной характеристики сигнала, значение которой можно использовать в определенные дискретные моменты времени в зависимости от требуемой частоты работы классификатора.

Пример динамики входного ЭМГ сигнала, трансмембранного потенциала «сенсорного» импульсного нейрона и его выходного сигнала представлен на рисунке 29:

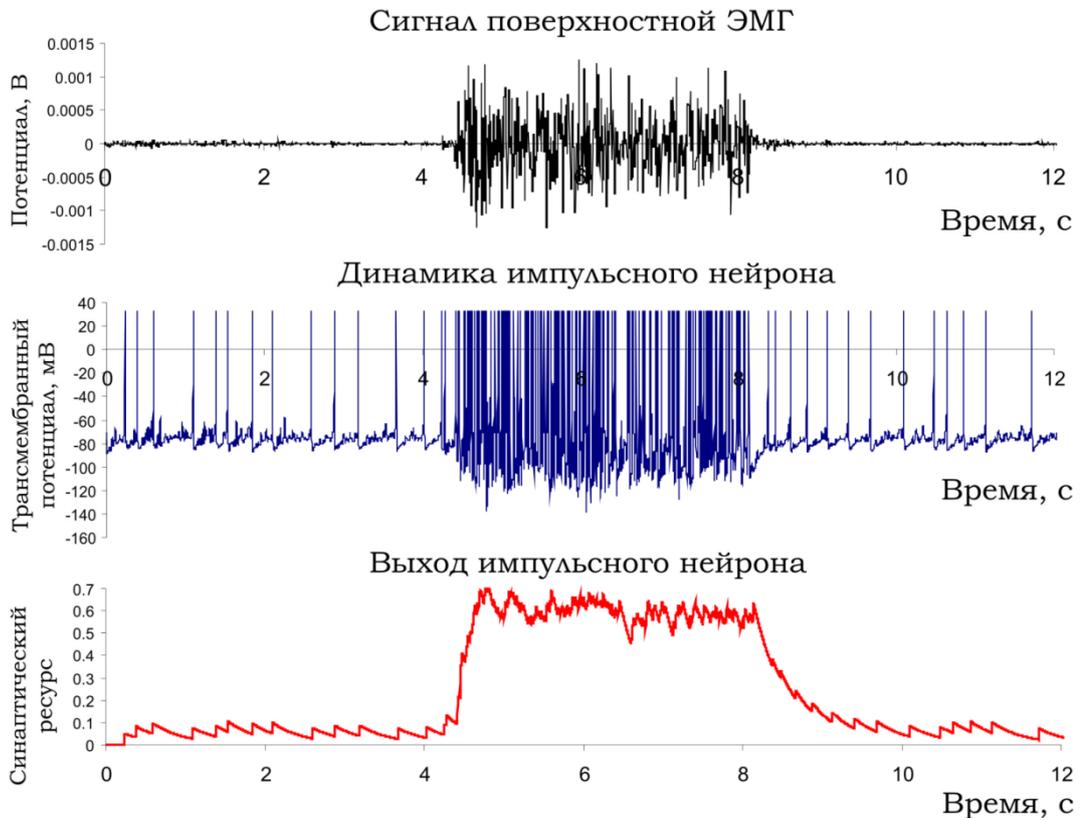


Рисунок 29 – Выделение нейроном полезного признака. Сверху вниз: сырой одноканальный ЭМГ сигнал, потенциал соответствующего нейрона, вырабатываемый синаптический ресурс (уровень нейромедиатора) на выходе. Значения параметров: $a = 0.02, b = 0.2, c = -65, d = 8, U = 0.05, \tau_{rec} = 1 \text{ мс}, \tau_1 = 200 \text{ мс}, \tau_{facil} = 1 \text{ мс}, k = 2 \times 10^6$.

Восемь ЭМГ каналов соединялись вышеописанным способом с соответствующими импульсными нейронами, работа которых моделировалась в реальном времени. Значение их выходных сигналов $y_i(t)$ считывали каждые 50 мс и подавали на вход формальных нейронов для обучения и классификации. В ходе работы были подобраны следующие параметры импульсных нейронов: $a = 0.02, b = 0.2, c = -65, d = 8, U = 0.05, \tau_{rec} = 1 \text{ мс}, \tau_1 = 200 \text{ мс}, \tau_{facil} = 1 \text{ мс}, k = 2 \times 10^6$. В первом варианте импульсные нейроны не были соединены друг с другом. Такая схема извлечения полезных признаков демонстрировала точность работы классификатора на 1-3% хуже, чем при использовании RMS (9).

Использование массива электродов, располагающихся по кольцу на небольшом расстоянии друг от друга, диктует целесообразность реализации латерального торможения – способа выделения полезного сигнала, широко представленного у живых организмов. При латеральном торможении возбужденный нейрон посредством тормозных интернейронов подавляет активность соседних клеток, что приводит к повышению контраста и пространственного разрешения в осцилляторной решетке, обрабатывающей сенсорную информацию [187].

В случае использования латерального торможения при классификации сигналов пЭМГ оптимальной оказалась схема соединения всех «сенсорных» импульсных нейронов друг с другом тормозными связями с одинаковым весом. Общая схема гибридной нейронной сети, полностью решающей задачу детектирования и классификации ЭМГ паттернов представлена на рисунке 30:

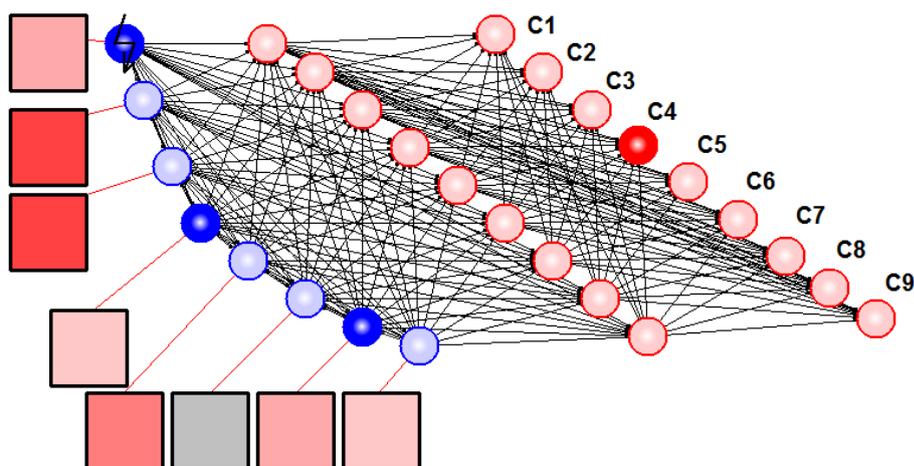


Рисунок 30 – Схема гибридной нейронной сети, распознающей паттерны поверхностной ЭМГ.

Квадратами обозначены стимулирующие электроды, синие круги – сенсорные импульсные нейроны, красные круги – формальные нейроны. Элемент последнего слоя с наибольшим выходом указывает на номер распознанного ЭМГ паттерна (в данном случае – жест №4).

Использование сети импульсных нейронов с взаимным торможением в качестве детектора полезного сигнала позволило получить точность классификации сопоставимую с методом RMS (таблица 1). Импульсные нейроны соединялись при этом тормозными связями со следующими параметрами: $\omega = 0.5$, $g = 60$. Сравнивая активность виртуального «сенсорного» нейрона,

включенного в сеть с тормозными связями (рисунок 31) и такого же нейрона, работающего отдельно (рисунок 29), можно прийти к выводу, что в такой сети, прежде всего, взаимно подавляется фоновая активность нейронов. Кроме того, улучшение работы классификатора при использовании торможения очевидно связано с подавлением синфазной активности разных каналов, которая не несет полезной информации в контексте задачи распознавания.

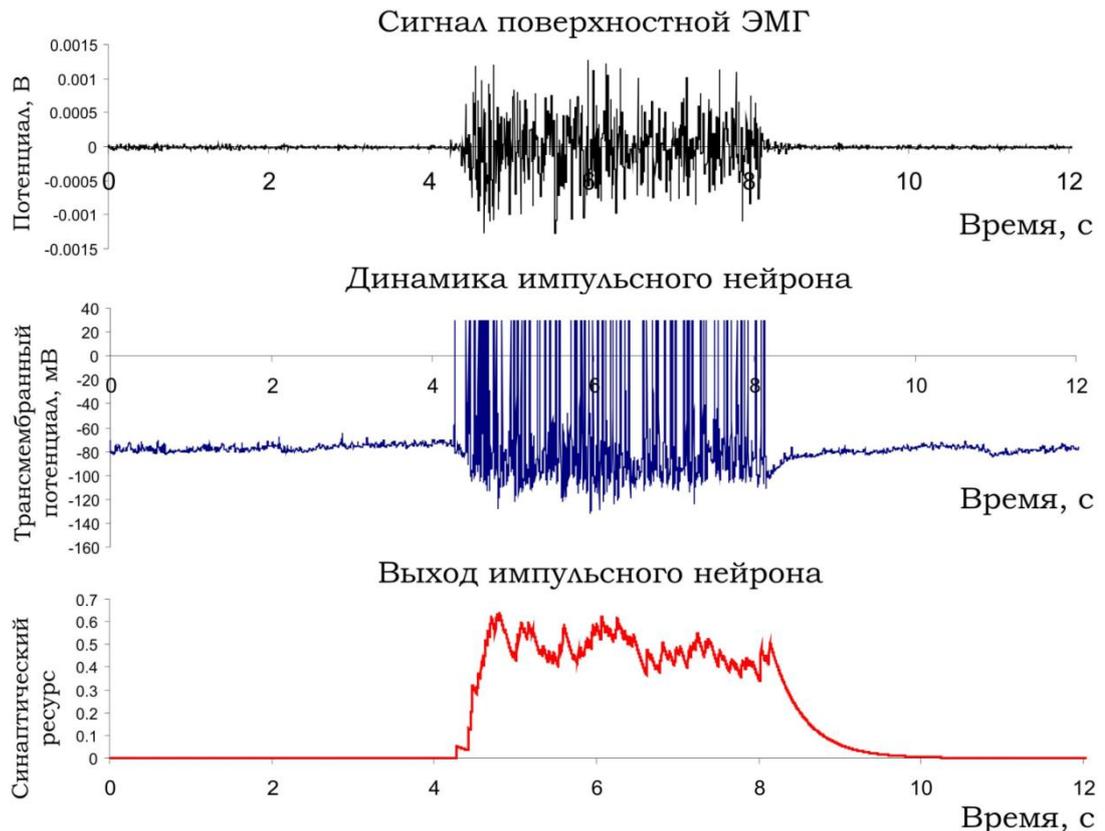


Рисунок 31 – Динамика импульсного нейрона в сети с торможением, используемым для детектирования полезного ЭМГ сигнала. Значения параметров: $a = 0.02$, $b = 0.2$, $c = -65$, $d = 8$, $U = 0.05$, $\tau_{rec} = 1$ мс, $\tau_1 = 200$ мс, $\tau_{facil} = 1$ мс, $k = 2 \times 10^6$, $\omega = 0.5$, $g = 60$.

Таблица 1

Точность работы классификатора при извлечении признаков ЭМГ сигнала с помощью стандартного подхода (RMS) и сети импульсных нейронов с латеральным торможением (SP_NEURO)

	RMS	SP_NEURO	DELTA
MYO Thalmic Labs			
Пользователь 1	91.30%	90.3%	-1.00%
Пользователь 2	93.60%	95.5%	1.90%

	RMS	SP_NEURO	DELTA
Пользователь 3	89.40%	90.4%	1.00%
Пользователь 4	97.85%	98.8%	0.95%
Пользователь 5	88.40%	91.6%	3.15%
Пользователь 6	97.25%	95.6%	-1.65%
Пользователь 7	84.65%	84.7%	0.00%
Пользователь 8	93.35%	94.5%	1.10%
Пользователь 9	93.80%	94.1%	0.25%
Пользователь 10	84.60%	88.0%	3.35%
Среднее	91.4%	92.3%	0.91%
СКО	4.7%	4.2%	
DELSYS Trigno			
Пользователь 11	90.5%	89.7%	-0.80%
Пользователь 12	86.5%	86.9%	0.45%
Пользователь 13	97.7%	97.0%	-0.70%
Пользователь 14	93.0%	93.3%	0.30%
Пользователь 15	85.7%	86.1%	0.40%
Пользователь 16	92.7%	91.4%	-1.30%
Пользователь 17	89.0%	90.0%	1.00%
Среднее	90.7%	90.6%	-0.1%
СКО	4.2%	3.7%	0.8%

Также предлагаемый подход был протестирован в работе системы распознавания, работающей онлайн. При этом пользователь мог управлять мобильным роботом LEGO с помощью статичных жестов руки. Каждому жесту (кроме «Расслабление») была сопоставлена команда роботу: «Двигаться вперед», «Двигаться назад», «Вправо», «Влево», «Назад-вправо», «Назад-влево», «Стоп», «Огонь!». Система классификации проходила процедуру обучения для каждого пользователя. Обычно, у испытуемых наблюдалось 1-2 проблемных жеста, которые плохо распознавались или перекрывались с другими. С течением времени пользователи, как правило, научились компенсировать эту проблему, по видимому, подстраивая паттерн напряжения своих мышц под систему распознавания. Если этого не происходило, проблемные жесты исключались и использовался редуцированный набор команд, обеспечивающий точность работы классификатора в пределах 95÷99%.

3.2.2. Способ гибридного командно-пропорционального управления

Данные предварительного исследования показали, что в значительном диапазоне значение MAV сигнала поверхностной ЭМГ, регистрируемого в районе мышц-сгибателей предплечья, демонстрирует линейную зависимость от прилагаемого усилия (рисунок 32). Такой характер зависимости позволяет использовать регистрируемый сигнал ЭМГ для пропорционального управления, при котором управляемая величина зависит от амплитуды сигнала и, соответственно, от степени напряжения мышц.

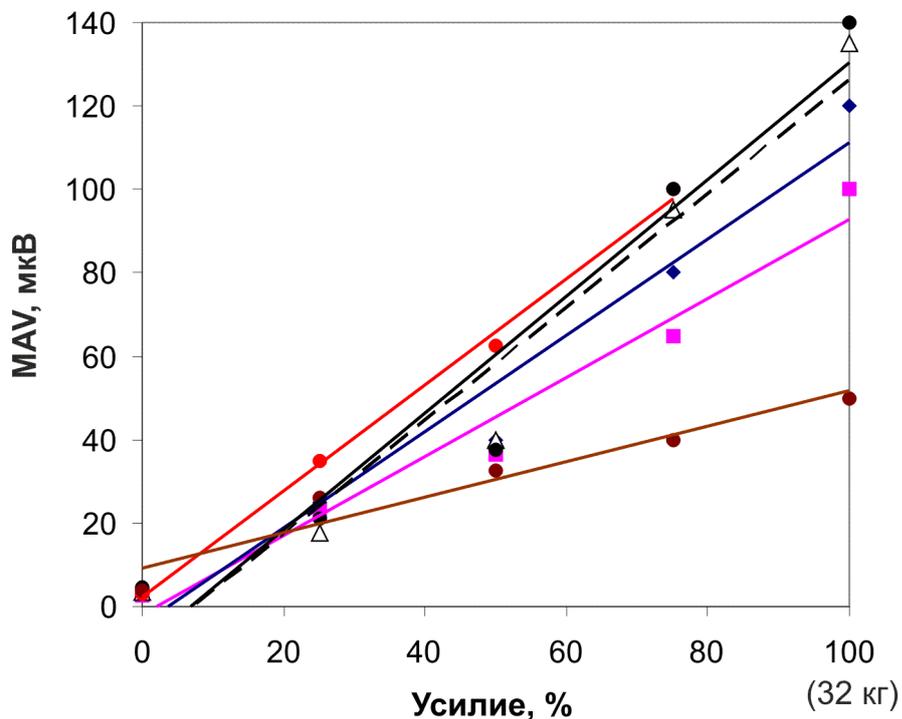


Рисунок 32 – Зависимость среднего абсолютного значения ЭМГ сигнала, регистрируемого на мышцах-сгибателях предплечья, от усилия при сжатии кистевого эспандера у 6 испытуемых.

Так как значение MAV представляет собой усреднение по времени, необходимо было, прежде всего, выяснить, как влияет на качество управления размер окна усреднения или обратно пропорциональная ему величина коэффициента α (уравнение (13)). Полученные результаты (рисунок 33) говорят о том, что при выполнении задания от α зависят время выхода регулируемой величины на квазистационарное значение и степень вариабельности этого значения. Так, при $\alpha = 0.001$ среднее время выхода на стационар у 10 испытуемых составляло 2.7 с, при $\alpha = 0.003$ – 1.5 с, при $\alpha = 0.009$ – 0.9 с.

Вариабельность оценивалась с помощью величины стандартного отклонения MAV, считая от момента выхода на квазистационарное значение. Его величина составила соответственно 1.4, 2.9 и 6.7%. Субъективно испытуемые отмечали, что при значении $\alpha = 0.001$ регулируемая величина менялась с бóльшим запаздыванием, а при $\alpha = 0.009$ сложности вызывало её удержание на определенном уровне. Исходя из этого, для дальнейших исследований использовалось значение $\alpha = 0.003$.

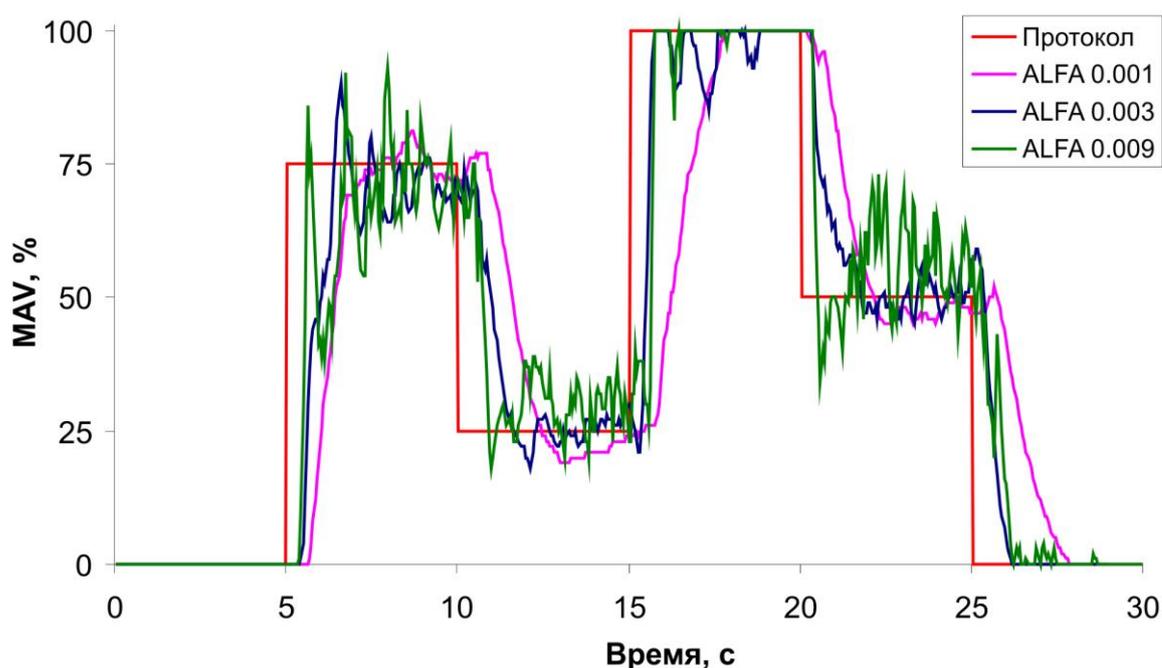


Рисунок 33 – Выполнение задания, в ходе которого испытуемому необходимо достичь и удержать в течение 5 секунд значения регулируемой величины 75, 25, 100, 50%. Кривая «протокол» – эталон задания, кривые α – нормированные значения MAV сигнала ЭМГ при разных значениях коэффициента окна усреднения.

Для настройки системы распознавания ЭМГ паттернов было проведено исследование с целью определения оптимальных параметров в контексте точности классификации и времени, затраченного на машинное обучение. Тестировалось три вида классификатора – линейный классификатор, однослойный персептрон и многослойная нейронная сеть с алгоритмом обратного распространения ошибки. Варьировалось число слоев и формальных нейронов в случае многослойной сети. Менялось значение скорости обучения, а также количество жестов. По результатам исследования в качестве оптимального

классификатора была выбрана двухслойная нейронная сеть с алгоритмом обратного распространения ошибки с количеством нейронов 9+7. Значение скорости обучения – 0.01. Число жестов было уменьшено с первоначальных 9 до 7, при этом для дальнейшей работы по совмещенному командно-пропорциональному управлению использовалось 6 жестов (седьмой жест – расслабленная рука – использовать для этого было невозможно). Результаты работы системы распознавания с найденными параметрами для разных испытуемых представлены в таблице 2:

Таблица 2

Точность классификации системы распознавания ЭМГ паттернов, генерируемых при выполнении 7 статичных жестов

№ пользователя, пол, конституция, возраст (лет)	Точность классификации
1, жен, гипостеник, 20	96.9%
2, муж, гиперстеник, 25	96.6%
3, жен, нормостеник, 25	94.8%
4, муж, нормостеник, 24	99.5%
5, муж, нормостеник, 56	97.6%
6, жен, нормостеник, 26	96.4%
7, муж, нормостеник, 28	98.2%
8, муж, нормостеник, 42	96.7%
9, муж, гиперстеник, 43	99.0%
10, жен, гиперстеник, 38	94.6%
Среднее	97.0%
СКО	1.6%

В ходе работы было опробовано четыре схемы совмещения командного и пропорционального управления.

В наиболее простой схеме 1 пропорциональное управление осуществлялось независимо от командного, для чего применялось два браслета МУО. На основе

восьми электродов, расположенных на одной верхней конечности, производилась классификация ЭМГ паттернов, а один из электродов второго браслета на другой конечности использовался для пропорционального управления. В данной схеме достигалась максимальная точность классификации и пропорционального управления, что можно оценить визуально (рисунок 34). При управлении роботом пользователи не испытывали сложности ни в переключении и удержании режимов с помощью статичных жестов одной конечности, ни в задании скорости мобильного робота с помощью разной степени напряжения мышц предплечья другой руки. Однако данная схема имеет два существенных недостатка – необходимо использовать дополнительный миобраслет и в ходе управления заняты обе конечности, что в случае управления, например, экзоскелетом может оказаться неприемлемым.

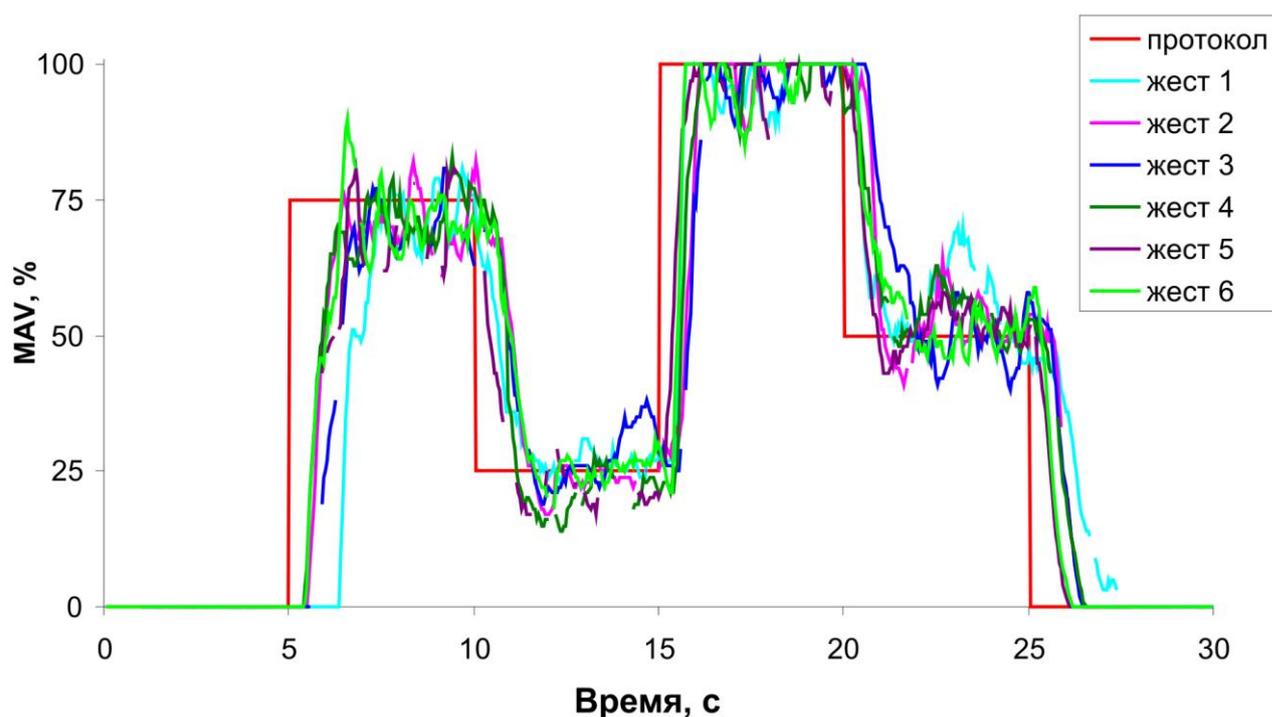


Рисунок 34 – Выполнение задания по совмещенному командно-пропорциональному управлению – схема 1 (использование независимых каналов для командного и пропорционального управления). Кривая «протокол» – эталон задания, кривые «жест» – нормированные значения MAV сигнала ЭМГ при выполнении задания с соответствующим жестом. Пропуски кривых – моменты ошибочного распознавания ЭМГ паттерна.

В остальных схемах управление осуществлялось с помощью одного миообраслета. В схеме 2 для классификации использовалось 7 электродов, а 8-й – для пропорционального управления. При выполнении жестов испытуемый сжимал эспандер (или кулак) с различной силой. Данная схема оказалась неработоспособной, так как в этом случае происходило выполнение одновременно двух моторных паттернов, один из которых соответствовал выполняемому жесту, а другой – сжатию кисти в кулак с различным усилием. Это приводило к тому, что даже при 50% усилия доля ошибок классификатора возрастала до неприемлемых 30-40%.

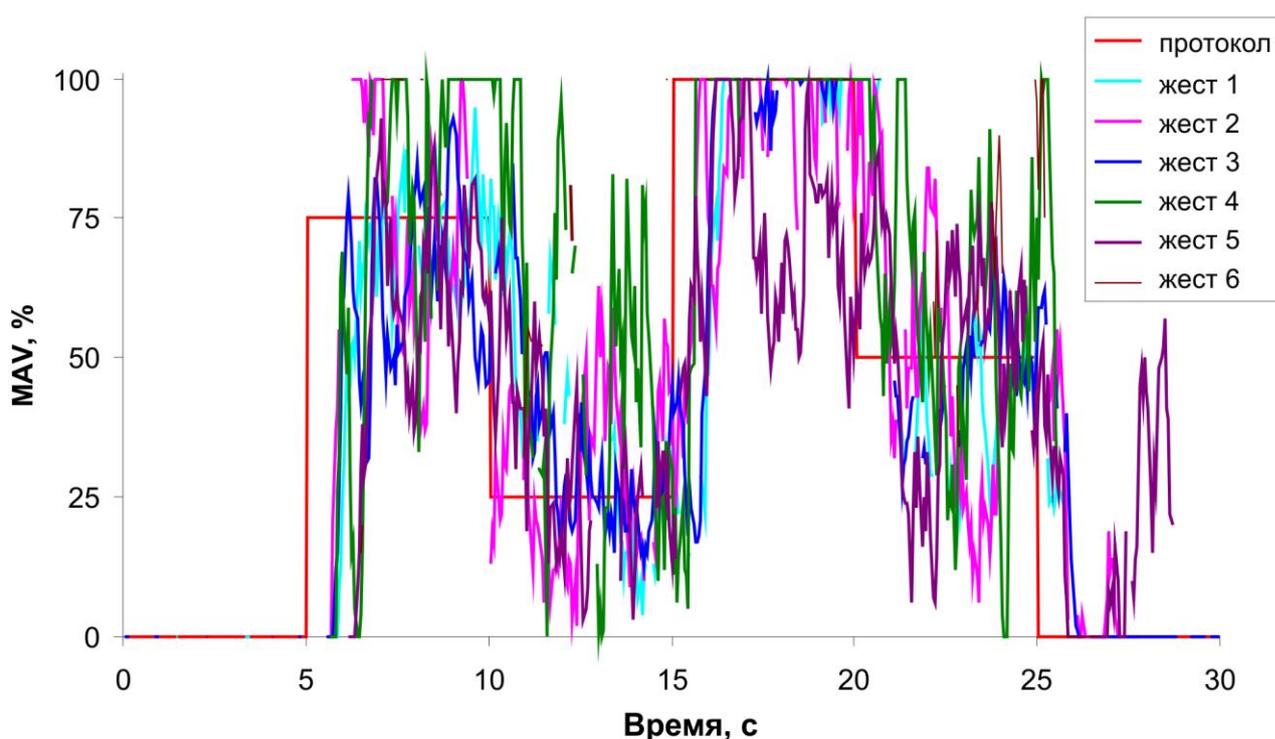


Рисунок 35 – Выполнение задания по совмещенному командно-пропорциональному управлению – схема 3 (использование для пропорционального управления канала с максимальным вкладом активности в ЭМГ паттерн). Кривая «протокол» – эталон задания, кривые «жест» – нормированные значения MAV сигнала ЭМГ при выполнении задания с соответствующим жестом. Пропуски кривых – моменты ошибочного распознавания ЭМГ паттерна.

В схеме 3 все 8 электродов использовались для классификации. Для пропорционального управления в каждый момент времени выбиралось MAV того канала, вклад которого был максимален в классифицируемый в этот момент жест.

Испытуемый мог выполнять статичные жесты с разным усилием, это не оказывало существенного влияния на работу классификатора, но позволяло получать величину MAV, градуально зависящую от усилия (рисунок 35). Данная схема оказалась работоспособной в экспериментах с онлайн управлением роботом, но вычисляемая таким образом величина MAV отличалась сильными скачкообразными изменениями, что приводило к сложностям в установке скорости мобильного робота. Попытки увеличения временного окна, по которому проводилось усреднение MAV (уменьшение α), приводили к сглаживанию скачков, но значительно увеличивали задержки времени реагирования системы.

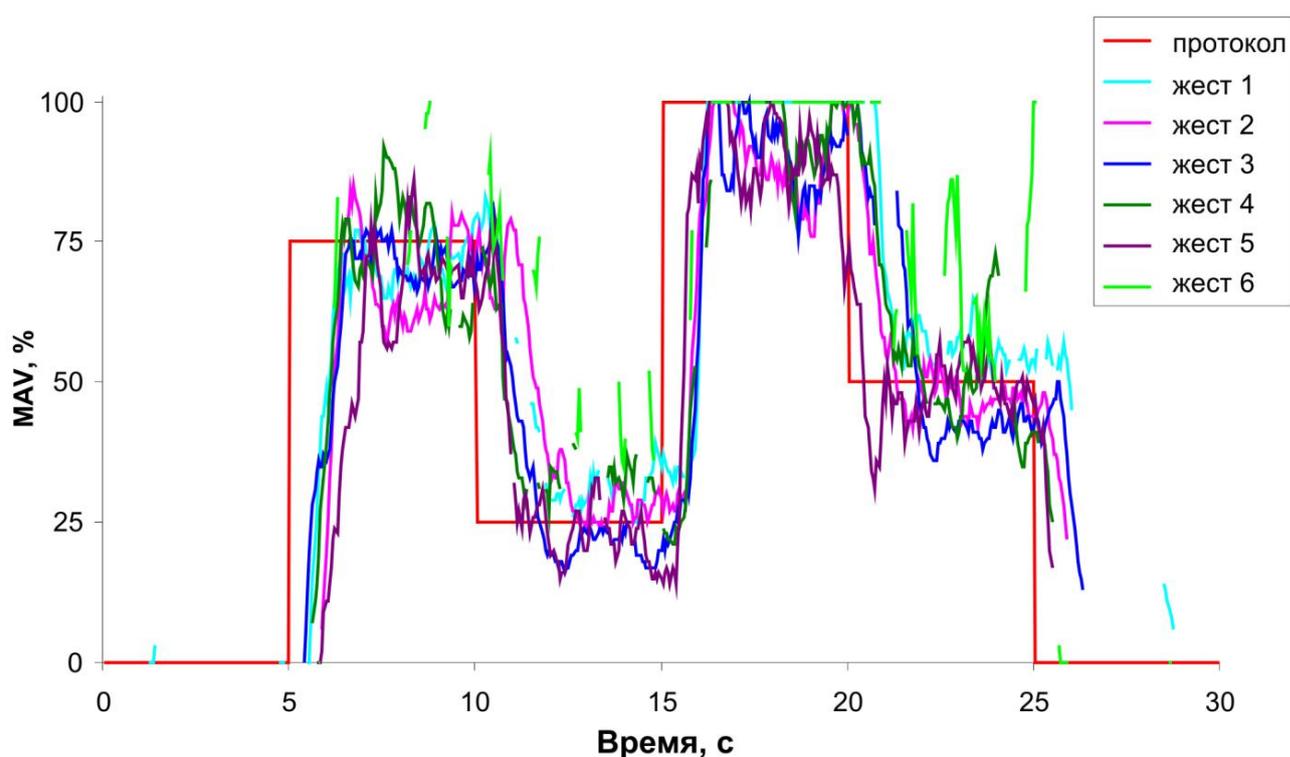


Рисунок 36 – Выполнение задания по совмещенному командно-пропорциональному управлению – схема 4 (использование для пропорционального управления средней величины MAV всех каналов). Кривая «протокол» – эталон задания, кривые «жест» – нормированные значения MAV сигнала ЭМГ при выполнении задания с соответствующим жестом. Пропуски кривых – моменты ошибочного распознавания ЭМГ паттерна.

Схема 4 отличалась от предыдущего варианта тем, что для получения величины, градуально зависящей от усилия, использовались все 8 каналов – в качестве этой величины бралось среднее арифметическое значений MAV всех каналов. Усреднение по всем каналам привело к сглаживанию скачков, не

увеличив при этом времени реагирования системы (рисунок 36). В результате испытуемый мог достаточно плавно менять значение управляемой величины и, соответственно, скорость устройства в экспериментах с онлайн управлением роботом. Субъективно управлять роботом с помощью одной конечности оказалось несколько сложнее, чем двумя (как это было предложено в схеме 1), однако все пользователи после 3-5-минутной тренировки были способны подавать роботу любую из 6 команд с одновременным контролем скорости мобильного робота.

3.2.3. Нейроинтерфейс для управления персональным компьютером

Управление персональным компьютером является одним из наиболее универсальных способов применения нейроинтерфейса, поскольку многие процессы на производстве и в быту регулируются с помощью многозадачных процессоров и стандартных устройств отображения. Большинство задач на ПК могут решаться с использованием традиционного способа ввода – курсора мыши. Для реализации подобного нейроинтерфейса была предложена модель нейронной сети (рисунок 37). Стоит отметить, что для такой системы характерно отсутствие инерции, следовательно, неизбежны флуктуации позиции курсора. Этот артефакт подавлялся непрерывно путём компенсации тренда мышечной активности руки в расслабленном состоянии.

Установлено оптимальное число элементов в промежуточном слое осцилляторной сети, позволяющее минимизировать ошибку распознавания и время обучения сети. Оно соответствует числу каналов ЭМГ.

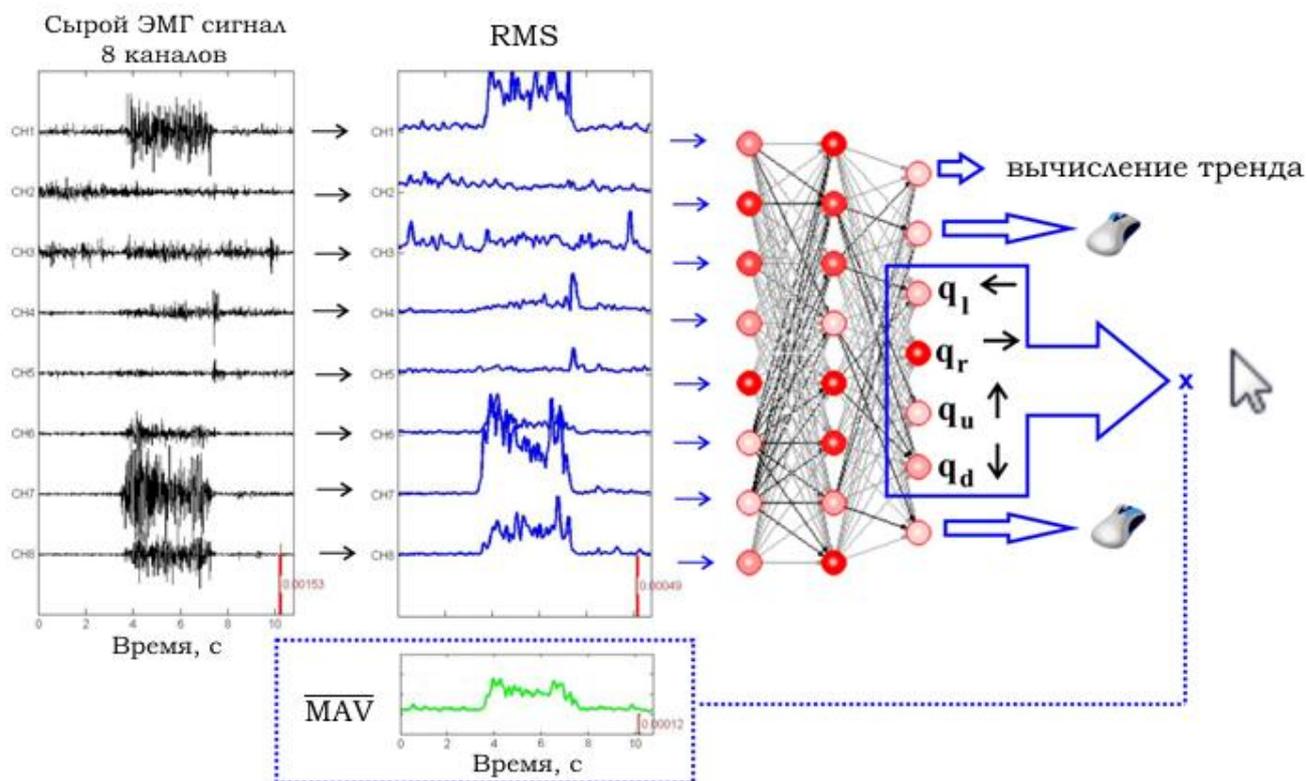


Рисунок 37 – Обработка информации осцилляторной сетью при реализации нейроинтерфейса для управления курсором мыши. Набор RMS сигналов используется для распознавания одного из 7 жестов, MAV – для вычисления степени усилия при пропорциональном управлении.

Были исследованы две предложенные схемы нейроинтерфейса компьютерной мыши с пропорциональным управлением. Использовались либо 7 жестов (4 направления, 2 кнопки мыши и состояние покоя), либо 11 (включая 4 диагональные направления). Достигнута средняя точность классификации 97.4% в первом случае против 93.1% во втором (таблица 3). Однако, по результатам визуального анализа траекторий (рисунок 38) и субъективной оценки, каждый третий пользователь отметил вторую схему в качестве приоритетной для управления курсором (таблица 4).

Таблица 3

Точность классификации жестов нейроинтерфейса компьютерной мыши

№ пользователя, пол, конституция, возраст (лет)	Точность классификации	
	7 жестов (пЭМГ-7)	11 жестов (пЭМГ-11)
1, муж, нормостеник, 28	99.6%	93.4%
2, жен, нормостеник, 28	97.9%	92.7%

№ пользователя, пол, конституция, возраст (лет)	Точность классификации	
	7 жестов (пЭМГ-7)	11 жестов (пЭМГ-11)
3, муж, нормостеник, 41	96.2%	95.2%
4, жен, нормостеник, 40	99.2%	93.3%
5, муж, нормостеник, 28	98.9%	91.5%
6, жен, нормостеник, 21	98.8%	92.0%
7, муж, нормостеник 35	99.3%	95.2%
8, жен, гиперстеник, 21	92.2%	88.0%
9, жен, астеник, 26	97.8%	94.2%
10, жен, нормостеник, 28	98.6%	96.9%
11, муж, нормостеник, 21	94.4%	90.3%
12, жен, гиперстеник, 23	95.4%	94.2%
Среднее	97.4%	93.1%
СКО	2.3%	2.4%

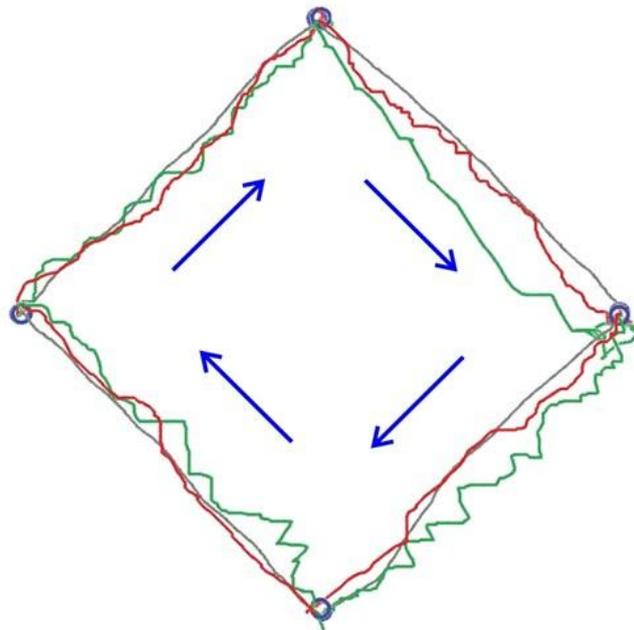


Рисунок 38 – Пример траектории курсора мыши при выполнении пользователем задачи по соединению 4 кругов в соответствии с указаниями, показанными синими стрелками. Серые, зеленые и красные кривые указывают на следы курсора, соответствующие физической мыши, интерфейса пЭМГ-7 и интерфейса пЭМГ-11, соответственно.

Субъективные оценки пользователей двух типов нейроинтерфейса

№ пользователя	Отзыв пользователя	
	Предпочитаемый интерфейс	Критические комментарии
1	пЭМГ-7	<ul style="list-style-type: none"> – Дрейф курсора. – Направление движения плохо совпадает с желаемым. – Клик кулаком сложен из-за высокого порога
2	пЭМГ-11	При клике мышью курсор «убегает» в сторону
3	пЭМГ-11	Дополнительные диагональные направления упрощают передвижение курсора в соответствующие стороны
4	пЭМГ-7	-
5	пЭМГ-7	-
6	пЭМГ-7	Вместо команды «вправо-вниз» получается просто «вниз»
7	пЭМГ-7	<ul style="list-style-type: none"> – Плохо определяется команда «вправо-вниз». – Есть подозрение, что ко второму тесту рука просто устает
8	пЭМГ-11	<ul style="list-style-type: none"> – Команду «влево» интерфейс путает с командами «вниз» и «расслабление». – Если перед кликом не расслаблять руку, то курсор уходит вниз
9	пЭМГ-7	Команду «вправо-вверх» интерфейс путает с просто «вправо»
10	пЭМГ-11	<ul style="list-style-type: none"> – Команду «вправо-вниз» интерфейс путает с просто «вниз». – Клик затруднён в обоих случаях
11	пЭМГ-7	<ul style="list-style-type: none"> – Команду «вправо-вниз» интерфейс путает с просто «вниз». – Клик затруднён в обоих случаях
12	пЭМГ-7	<ul style="list-style-type: none"> – Команду «вправо-вниз» интерфейс путает с просто «вниз». – Клик затруднён в обоих случаях

Исходя из вышеописанного, нейросетевые алгоритмы являются универсальным и гибким инструментом обработки данных высокой размерности.

Характеристики распознавания многоканальной сенсорной информации стремятся к теоретическому пределу, а доля ошибок близка к статистической погрешности.

3.3. Интерпретация результатов

Предлагаемый подход использования сети импульсных нейронов для выделения полезных характеристик из многоканального сигнала продемонстрировал свою работоспособность в составе работы системы распознавания, полностью реализованной на нейронных вычислениях. Система распознавания работает примерно с одинаковой точностью как с данными, полученными с помощью DELSYS Trigno, так и с MYO Thalmic Labs (таблица 1). Это касалось как случая использования RMS, так и модели сети импульсных нейронов. Это может быть связано с тем, что разработчикам браслета MYO удалось достичь такого же низкого уровня шума, как и в системе Trigno. Очевидно, что Trigno продемонстрировала бы свое преимущество в случае использования полезных признаков, основанных на частотных свойствах сигнала, так как реальная частота дискретизации, которую удалось получить в случае MYO почти на порядок меньше. Также это может говорить о том, что при использовании сети импульсных нейронов для выделения характеристик пока не задействован большой потенциал частотной зависимости активности импульсных нейронов.

Динамика активности импульсного нейрона зависит как от величины внешнего тока виртуального стимулятора I_{st} , так и от скорости его изменения [188]. В случае использования в качестве внешнего тока сигнал ЭМГ, он имеет импульсный характер, и частота ЭМГ должна влиять на частоту генерации импульсов нейроном. Таким образом, нейрон является элементом, выходная динамика которого зависит не только от амплитуды, но и от частоты ЭМГ сигнала. С помощью частотно-зависимой кратковременной пластичности можно как повышать амплитуду выходного сигнала в ответ на увеличение частоты в определенном диапазоне (фасилитация), так и понижать её (депрессия).

Используемые параметры кратковременной синаптической пластичности почти не позволяли проявляться ни фасилитации, ни депрессии. Подбор этих параметров для улучшения качества работы классификатора – предмет дальнейших исследований.

Среди четырех рассмотренных схем совмещения командного и пропорционального управления наиболее оптимальной оказалась схема 4 – она позволила обойтись одним миообраслетом и использовать для управления одну конечность, при этом демонстрируя хорошую точность классификации и пропорциональное управление. В качестве замеченного недостатка данной схемы можно указать на сложности, возникшие у части испытуемых при использовании определенных жестов, например супинации. На иллюстрации (жест 6 на рисунке 3б) это выглядит как бóльшая изрезанность соответствующей кривой. Очевидно, что это связано с локализацией мышц, обеспечивающих выполнение этих жестов, по отношению к регистрируемым электродам. Например, в осуществлении супинации большую роль играет сокращение бицепса руки, которое невозможно регистрировать без дополнительного электрода. Преодолеть этот недостаток можно путем индивидуального выбора жестов или с помощью нормализации суммарного MAV в зависимости от распознаваемого паттерна, что планируется реализовать в будущих исследованиях.

Предложен нейроинтерфейс для управления персональным компьютером с помощью курсора мыши. Для этого классификатор на нейронной сети был модифицирован для оптимизации времени обучения и повышения производительности распознавания. Архитектура сети выбиралась в зависимости от контекста выполняемой задачи, а именно числа детектируемых классов.

Ярким примером, иллюстрирующим преимущества предложенной концепции гибридной классификации, может служить случай управления работой антропоморфного роботизированного манипулятора (например, протез кисти руки), когда в результате работы алгоритма определяется не только тип выполняемого движения, например сжатие пальцев, но и сила, с которой оно происходит.

Кроме того, включение модуля анализа миоэлектрической активности в контур управления позволяет активизировать биологическую обратную связь, что в свою очередь выведет степень интеграции исполнительного устройства и оператора на качественно новый уровень. Вместе с этим активация механизмов пластичности мозга способствует восстановлению утраченных двигательных функций, что позволит эффективно устранять последствия неврологических заболеваний и травм головного мозга. Сочетание механизмов биологической обратной связи с распространенными подходами афферентной стимуляции (в результате периодического повторения некоторого фиксированного репертуара движений) придает мультипликативный эффект реабилитационной терапии.

Таким образом, преимущества предложенного гибридного алгоритма управления позволят расширить функциональные возможности и эффективность нейроинтерфейсов, применяемых как в повседневной жизни, так и в медицинских целях (к примеру, в реабилитационных комплексах, роботизированных экзоскелетах и т.д.).

3.4. Заключение к главе 3

В данной главе был исследован предложенный способ реализации классификатора многоканальных паттернов ЭМГ активности на основе импульсных нейронных осцилляторов. Предложенные методы обработки данных высокой размерности, основанные на нейросетевых алгоритмах, показали высокую производительность в приложении к задачам создания устройств нейроинтерфейса.

В результате исследований было показано, как биологически релевантные импульсные и формальные искусственные нейроны, объединенные в единую гибридную систему, могут повысить производительность нейроинтерфейса и реализовать новые возможности. Например, в рассмотренном выше случае активность сенсорных нейронов в детекторе зависела от общей активности двигательных единиц и, следовательно, от активности моторных нейронов в спинном мозге. С увеличением числа регистрирующих каналов пЭМГ,

улучшающих пространственное разрешение, можно ожидать лучшей степени синхронизации между отдельными живыми клетками и их внешними виртуальными аналогами. В подобном интерфейсе модель импульсного нейрона будет служить искусственным расширением нервной системы, которое могло бы обеспечить выполнение дополнительных функций и повысить гибкость перспективных систем нейроинтерфейса.

По результатам данной главы на защиту выносятся следующие положения:

1. Использование импульсных нейронных осцилляторов и нейросетевых алгоритмов для обработки высокоразмерных данных нейромышечной активности повышает эффективность классификатора сигналов в приложении к задачам разработки устройств нейроинтерфейса.

2. Нейроинтерфейс на основе регистрации и декодирования нейромышечных сигналов позволяет реализовать гибридное командно-пропорциональное управление внешними исполнительными устройствами (манипуляторами).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной диссертационной работе были проведены исследования сетевой активности биологических нейронных культур гиппокампа *in vitro*. Результаты могут способствовать развитию теории передачи информации в головном мозге и быть использованы при создании нейроморфных приложений (нейрокомпьютинг, нейроаниматы, нейроимпланты и др.).

Предложенная математическая модель сети взаимодействующих нейронных осцилляторов позволяет симулировать импульсную сигнализацию живых нервных тканей, интерпретировать результаты нейрофизиологических исследований. Проведены исследования сетевых сигналов и механизмов структурно-функциональных перестроек, изучены различные аспекты адаптации и синаптической пластичности.

Предложенные методы анализа многоканальных сигналов сетевой активности нелинейных динамических систем показали свою эффективность и были использованы при разработке систем управления исполнительными устройствами на основе биоэлектрической активности нервной системы человека. Подобный нейроинтерфейс может найти применение в робототехнике, при создании устройств интеллектуального ассистирования и биомедицинских приложений (комплексы для реабилитации, экзоскелеты, экзопротезы, промышленные манипуляторы, игровые устройства и др.).

Основные научные результаты, полученные в ходе выполнения работы, заключаются в следующем:

1. Установлена взаимосвязь функциональной импульсной активности биологических нейронных сетей в культурах гиппокампа *in vitro* с их структурной (пространственной) организацией. Архитектура синаптических связей, достигая в процессе пластичных изменений гомеостатического равновесия, определяет устойчивые наборы рисунков пачечной сигнализации. Показано существование

«доминирующих» наборов колебательно-волновых паттернов распространения возбуждения по сети.

2. Предложена новая модель импульсной нейронной сети с долговременной синаптической пластичностью по правилу STDP. Показано существование нейронов-«хабов», ответственных за генерацию синхронных разрядов и формирование кластеров функциональной активности нейронной сети.

3. Установлено, что в результате структурно-функциональных преобразований, вызванных действием механизма долговременной синаптической пластичности STDP и стереотипной электрической стимуляции нейронов-«хабов», расширяется частотный диапазон синхронизации вызванных нейросетевых разрядов. Таким образом, синаптическая пластичность STDP «стабилизирует» относительную фазу ответа на стимул и повышает робастность сети в целом как нелинейной динамической системы.

4. Показано повышение эффективности классификации паттернов высокой размерности в результате использования импульсных нейронных осцилляторов и нейросетевых алгоритмов для обработки данных нейромышечной активности в приложении к задачам разработки устройств нейроинтерфейса.

5. Впервые разработан нейроинтерфейс с гибридным командно-пропорциональным способом управления на основе регистрации и декодирования многоканальных нейромышечных сигналов. Нейроинтерфейс реализован в виде аппаратно-программного комплекса.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Buzsáki G. Rhythms of the Brain. – New York: Oxford University Press, 2006, 464 p.
2. Bragin A., Engel J., Wilson C.L., Fried I., Buzsáki G. High-frequency oscillations in human brain // *Hippocampus*. – 1999. – V. 9. – I. 2. – P. 137-142.
3. Chiappalone M., Bove M., Vato A., Tedesco M., Martinoia S. Dissociated cortical networks show spontaneously correlated activity patterns during in vitro development // *Brain research*. – 2006. – V. 1093. – I. 1. – P. 41-53.
4. Wagenaar D.A., Pine J., Potter S.M. An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures // *BMC neuroscience*. – 2006. – V. 7. – I. 11. – P. 1-18.
5. Shahaf G., Marom S. Learning in networks of cortical neurons // *The Journal of Neuroscience*. – 2001. – V. 21. – I. 22. – P. 8782-8788.
6. Beggs J.M., Plenz D. Neuronal avalanches in neocortical circuits // *The Journal of neuroscience*. – 2003. – V. 23. – I. 35. – P. 11167-11177.
7. Pimashkin A., Kastalskiy I., Simonov A., Koryagina E., Mukhina I., Kazantsev V. Spiking signatures of spontaneous activity bursts in hippocampal cultures // *Frontiers in computational neuroscience*. – 2011. – V. 5. – Art. 46. – P. 1-12.
8. Izhikevich E.M. Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting. – The MIT Press, 2005, 441 p.
9. Rabinovich M.I., Varona P., Selverston A.I., Abarbanel H.D. Dynamical principles in neuroscience // *Reviews of modern physics*. – 2006. – V. 78. – I. 4. – P. 1213.
10. Osipov G.V., Kurths J., Zhou C. Synchronization in oscillatory networks. – Springer Science & Business Media, 2007, 368 p.
11. Mosekilde E., Maistrenko Y., Postnov D. Chaotic synchronization: applications to living systems. – World Scientific, 2002. – V. 42.
12. Carmena J.M., Lebedev M.A., Crist R.E., O'Doherty J.E., Santucci D.M., Dimitrov D.F., Patil P.G., Henriquez C.S., Nicolelis M.A.L. Learning to control a brain-

- machine interface for reaching and grasping by primates // PLoS Biology. – 2003. – V. 1. – I. 2. – P. 193-208.
13. Farina D., Merletti R., Enoka R.M. The extraction of neural strategies from the surface EMG // Journal of Applied Physiology. – 2004. – V. 96. – I. 4. – P. 1486-1495.
 14. Negro F., Muceli S., Castronovo A.M., Holobar A., Farina D. Multi-channel intramuscular and surface EMG decomposition by convolutive blind source separation // Journal of neural engineering. – 2016. – V. 13. – I. 2. – P. 026027.
 15. Ison M., Vujaklija I., Whitsell B., Farina D., Artemiadis P. High-density electromyography and motor skill learning for robust long-term control of a 7-DoF robot arm // IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering. – 2016. – V. 24. – I. 4. – P. 424-433.
 16. Martinez-Valdes E., Laine C.M., Falla D., Mayer F., Farina D. High-density surface electromyography provides reliable estimates of motor unit behavior // Clinical Neurophysiology. – 2016. – V. 127. – I. 6. – P. 2534-2541.
 17. Ikegaya Y., Aaron G., Cossart R., Aronov D., Lampl I., Ferster D., Yuste R. Synfire chains and cortical songs: temporal modules of cortical activity // Science. – 2004. – V. 304. – I. 5670. – P. 559-564.
 18. Izhikevich E.M. Simple model of spiking neurons. // IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council. – 2003. – V. 14, – I. 6. – P. 1569-1572.
 19. Tsodyks M., Uziel A., Markram H. Synchrony generation in recurrent networks with frequency-dependent synapses // The Journal of Neuroscience. – 2000. – V. 20. – I. 1. – P. 825-835.
 20. Morrison A., Diesmann M., Gerstner W. Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing // Biological cybernetics. – 2008. – V. 98. – I. 6. – P. 459-478.
 21. Robinson D.A. The electrical properties of metal microelectrodes // Proceedings of the IEEE. – 1968. – T. 56. – №. 6. – C. 1065-1071.

22. Thomas C.A. et al. A miniature microelectrode array to monitor the bioelectric activity of cultured cells // *Experimental cell research*. – 1972. – T. 74. – №. 1. – C. 61-66.
23. Pine J. Recording action potentials from cultured neurons with extracellular microcircuit electrodes // *Journal of neuroscience methods*. – 1980. – T. 2. – №. 1. – C. 19-31.
24. Gross G.W., Williams A.N., Lucas J.H. Recording of spontaneous activity with photoetched microelectrode surfaces from mouse spinal neurons in culture // *Journal of neuroscience methods*. – 1982. – T. 5. – №. 1. – C. 13-22.
25. Odawara A. et al. Long-term electrophysiological activity and pharmacological response of a human induced pluripotent stem cell-derived neuron and astrocyte co-culture // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2014. – T. 443. – №. 4. – C. 1176-1181.
26. Li Y. et al. Characterization of synchronized bursts in cultured hippocampal neuronal networks with learning training on microelectrode arrays // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2007. – T. 22. – №. 12. – C. 2976-2982.
27. Le Feber J., Stegenga J., Rutten W.L.C. The effect of slow electrical stimuli to achieve learning in cultured networks of rat cortical neurons // *PloS one*. – 2010. – T. 5. – №. 1. – C. e8871.
28. Pimashkin A. et al. Adaptive enhancement of learning protocol in hippocampal cultured networks grown on multielectrode arrays // *Frontiers in neural circuits*. – 2013. – T. 7. – №. 87.
29. Fromherz P. et al. A neuron-silicon junction: a Retzius cell of the leech on an insulated-gate field-effect transistor // *Science*. – 1991. – T. 252. – №. 5010. – C. 1290.
30. Vassanelli S., Fromherz P. Transistor records of excitable neurons from rat brain // *Applied Physics A: Materials Science & Processing*. – 1998. – T. 66. – №. 4. – C. 459-463.
31. Marom S., Shahaf G. Development, learning and memory in large random networks of cortical neurons: lessons beyond anatomy // *Quarterly reviews of biophysics*. – 2002. – T. 35. – №. 01. – C. 63-87.

32. Potter S.M., DeMarse T.B. A new approach to neural cell culture for long-term studies // *Journal of neuroscience methods*. – 2001. – T. 110. – №. 1. – C. 17-24.
33. Bakkum D.J. et al. MEART: the semi-living artist // *Frontiers in neurorobotics*. – 2007. – T. 1. – № 5.
34. Berdondini L. et al. Extracellular recordings from locally dense microelectrode arrays coupled to dissociated cortical cultures // *Journal of neuroscience methods*. – 2009. – T. 177. – №. 2. – C. 386-396.
35. Obien M.E.J. et al. CMOS-Based High-Density Microelectrode Arrays: Technology and Applications // *Emerging Trends in Neuro Engineering and Neural Computation*. – Springer Singapore, 2017. – C. 3-39.
36. Eversmann B. et al. A neural tissue interfacing chip for in-vitro applications with 32k recording/stimulation channels on an active area of 2.6 mm² // *Proceedings of the ESSCIRC*. – IEEE, 2011. – C. 211-214.
37. Berdondini L. et al. Active pixel sensor array for high spatio-temporal resolution electrophysiological recordings from single cell to large scale neuronal networks // *Lab on a Chip*. – 2009. – T. 9. – №. 18. – C. 2644-2651.
38. Bertotti G. et al. A CMOS-based sensor array for in-vitro neural tissue interfacing with 4225 recording sites and 1024 stimulation sites // *IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)*. – IEEE, 2014. – C. 304-307.
39. Ballini M. et al. A 1024-Channel CMOS microelectrode array with 26,400 electrodes for recording and stimulation of electrogenic cells in vitro // *IEEE Journal of Solid-State Circuits*. – 2014. – T. 49. – №. 11. – C. 2705-2719.
40. Dong C.-Y. et al. Systematic analysis of synchronized oscillatory neuronal networks reveals an enrichment for coupled direct and indirect feedback motifs // *Bioinformatics*. – 2009. – T. 25. – №. 13. – C. 1680-1685.
41. Gross G.W. et al. The use of neuronal networks on multielectrode arrays as biosensors // *Biosensors and Bioelectronics*. – 1995. – T. 10. – №. 6-7. – C. 553-567.
42. Massobrio P. et al. In vitro studies of neuronal networks and synaptic plasticity in invertebrates and in mammals using multielectrode arrays // *Neural plasticity*. – 2015. – T. 2015. – C. 196195.

43. Vassanelli S. et al. On the way to large-scale and high-resolution brain-chip interfacing // *Cognitive Computation*. – 2012. – T. 4. – №. 1. – C. 71-81.
44. Vassanelli S. Multielectrode and multitransistor arrays for in vivo recording // *Nanotechnology and Neuroscience: Nano-electronic, Photonic and Mechanical Neuronal Interfacing*. – Springer New York, 2014. – C. 239-267.
45. Kaul R.A., Syed N.I., Fromherz P. Neuron-semiconductor chip with chemical synapse between identified neurons // *Physical Review Letters*. – 2004. – T. 92. – №. 3. – C. 038102.
46. Frey U. et al. Microelectronic system for high-resolution mapping of extracellular electric fields applied to brain slices // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2009. – T. 24. – №. 7. – C. 2191-2198.
47. Thewes R. et al. Neural tissue and brain interfacing CMOS devices — An introduction to state-of-the-art, current and future challenges // *Circuits and Systems (ISCAS), 2016 IEEE International Symposium on*. – IEEE, 2016. – C. 1826-1829.
48. Ariano P. et al. Cellular adhesion and neuronal excitability on functionalised diamond surfaces // *Diamond and related materials*. – 2005. – T. 14. – №. 3. – C. 669-674.
49. Ariano P. et al. A diamond-based biosensor for the recording of neuronal activity // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2009. – T. 24. – №. 7. – C. 2046-2050.
50. Ben-Jacob E., Hanein Y. Carbon nanotube micro-electrodes for neuronal interfacing // *Journal of Materials Chemistry*. – 2008. – T. 18. – №. 43. – C. 5181-5186.
51. Quiroga R.Q., Nadasdy Z., Ben-Shaul Y. Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering // *Neural computation*. – 2004. – T. 16. – №. 8. – C. 1661-1687.
52. Einevoll G.T. et al. Towards reliable spike-train recordings from thousands of neurons with multielectrodes // *Current opinion in neurobiology*. – 2012. – T. 22. – №. 1. – C. 11-17.

53. Rossant C. et al. Spike sorting for large, dense electrode arrays // *Nature Neuroscience*. – 2016. – T. 19. – C. 634-641.
54. Frega M. et al. Network dynamics of 3D engineered neuronal cultures: a new experimental model for in-vitro electrophysiology // *Scientific reports*. – 2014. – T. 4. – C. 5489.
55. Eytan D., Marom S. Dynamics and effective topology underlying synchronization in networks of cortical neurons // *Journal of Neuroscience*. – 2006. – T. 26. – №. 33. – C. 8465-8476.
56. Van Pelt J. et al. Longterm stability and developmental changes in spontaneous network burst firing patterns in dissociated rat cerebral cortex cell cultures on multielectrode arrays // *Neuroscience letters*. – 2004. – T. 361. – №. 1. – C. 86-89.
57. Bologna L.L. et al. Low-frequency stimulation enhances burst activity in cortical cultures during development // *Neuroscience*. – 2010. – T. 165. – №. 3. – C. 692-704.
58. Bonifazi P., Ruaro M.E., Torre V. Statistical properties of information processing in neuronal networks // *European Journal of Neuroscience*. – 2005. – T. 22. – №. 11. – C. 2953-2964.
59. Chiappalone M. et al. Network dynamics and synchronous activity in cultured cortical neurons // *International journal of neural systems*. – 2007. – T. 17. – №. 02. – C. 87-103.
60. Biffi E. et al. The influence of neuronal density and maturation on network activity of hippocampal cell cultures: a methodological study // *PLoS One*. – 2013. – T. 8. – №. 12. – C. e83899.
61. Bisio M. et al. Emergence of bursting activity in connected neuronal subpopulations // *PloS one*. – 2014. – T. 9. – №. 9. – C. e107400.
62. Wagenaar D.A. et al. Controlling bursting in cortical cultures with closed-loop multi-electrode stimulation // *Journal of Neuroscience*. – 2005. – T. 25. – №. 3. – C. 680-688.
63. Colombi I. et al. Effects of antiepileptic drugs on hippocampal neurons coupled to micro-electrode arrays // *Frontiers in neuroengineering*. – 2013. – T. 6. – C. 10.

64. Keren H., Marom S. Controlling neural network responsiveness: tradeoffs and constraints // *Frontiers in neuroengineering*. – 2014. – T. 7. – C. 11.
65. Chao Z.C. et al. Effects of random external background stimulation on network synaptic stability after tetanization // *Neuroinformatics*. – 2005. – T. 3. – №. 3. – C. 263-280.
66. Bakkum D.J., Chao Z.C., Potter S.M. Long-term activity-dependent plasticity of action potential propagation delay and amplitude in cortical networks // *PLOS one*. – 2008. – T. 3. – №. 5. – C. e2088.
67. Vajda I. et al. Low-frequency stimulation induces stable transitions in stereotypical activity in cortical networks // *Biophysical Journal*. – 2008. – T. 94. – №. 12. – C. 5028-5039.
68. Segev R. et al. Long term behavior of lithographically prepared in vitro neuronal networks // *Physical review letters*. – 2002. – T. 88. – №. 11. – C. 118102.
69. Madhavan R., Chao Z.C., Potter S.M. Plasticity of recurring spatiotemporal activity patterns in cortical networks // *Physical biology*. – 2007. – T. 4. – №. 3. – C. 181.
70. Raichman N., Ben-Jacob E. Identifying repeating motifs in the activation of synchronized bursts in cultured neuronal networks // *Journal of neuroscience methods*. – 2008. – T. 170. – №. 1. – C. 96-110.
71. Hulata E. et al. Self-regulated complexity in cultured neuronal networks // *Physical review letters*. – 2004. – T. 92. – №. 19. – C. 198105.
72. Rolston J.D., Wagenaar D.A., Potter S.M. Precisely timed spatiotemporal patterns of neural activity in dissociated cortical cultures // *Neuroscience*. – 2007. – T. 148. – №. 1. – C. 294-303.
73. Yada Y., Kanzaki R., Takahashi H. State-Dependent Propagation of Neuronal Sub-Population in Spontaneous Synchronized Bursts // *Frontiers in systems neuroscience*. – 2016. – T. 10. – C. 28.
74. Shahaf G. et al. Order-based representation in random networks of cortical neurons // *PLoS Comput Biol*. – 2008. – T. 4. – №. 11. – C. e1000228.

75. Beggs J.M., Plenz D. Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for many hours in cortical slice cultures // *Journal of neuroscience*. – 2004. – T. 24. – №. 22. – C. 5216-5229.
76. Pasquale V. et al. Self-organization and neuronal avalanches in networks of dissociated cortical neurons // *Neuroscience*. – 2008. – T. 153. – №. 4. – C. 1354-1369.
77. Pirino V. et al. A topological study of repetitive co-activation networks in in vitro cortical assemblies // *Physical biology*. – 2015. – T. 12. – №. 1. – C. 016007.
78. Carrillo-Reid L. et al. Cell assembly signatures defined by short-term synaptic plasticity in cortical networks // *International journal of neural systems*. – 2015. – T. 25. – №. 07. – C. 1550026.
79. Poli D. et al. From functional to structural connectivity using partial correlation in neuronal assemblies // *Journal of neural engineering*. – 2016. – T. 13. – №. 2. – C. 026023.
80. Garofalo M. et al. Evaluation of the performance of information theory-based methods and cross-correlation to estimate the functional connectivity in cortical networks // *PloS one*. – 2009. – T. 4. – №. 8. – C. e6482.
81. Poli D., Pastore V.P., Massobrio P. Functional connectivity in in vitro neuronal assemblies // *Frontiers in neural circuits*. – 2015. – T. 9. – C. 57.
82. Ide A.N. et al. Chronic network stimulation enhances evoked action potentials // *Journal of neural engineering*. – 2010. – T. 7. – №. 1. – C. 016008.
83. Leondopoulos S.S. et al. Chronic stimulation of cultured neuronal networks boosts low-frequency oscillatory activity at theta and gamma with spikes phase-locked to gamma frequencies // *Journal of neural engineering*. – 2012. – T. 9. – №. 2. – C. 026015.
84. Stegenga J. et al. Phase-dependent effects of stimuli locked to oscillatory activity in cultured cortical networks // *Biophysical journal*. – 2010. – T. 98. – №. 11. – C. 2452-2458.

85. 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. – T. 117. – №. 4. – С. 500.
86. Doi S., Nabetani S., Kumagai S. Complex nonlinear dynamics of the Hodgkin–Huxley equations induced by time scale changes // *Biological cybernetics.* – 2001. – T. 85. – №. 1. – С. 51-64.
87. The SenseLab Project (Shepherd Lab, Yale University), [электронный ресурс] URL: <https://senselab.med.yale.edu/NeuronDB>
88. Lapicque L. Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation // *J. Physiol. Pathol. Gen.* – 1907. – T. 9. – №. 1. – С. 620-635.
89. Brette R. Dynamics of one-dimensional spiking neuron models // *Journal of mathematical biology.* – 2004. – T. 48. – №. 1. – С. 38-56.
90. Liu Y.H., Wang X.J. Spike-frequency adaptation of a generalized leaky integrate-and-fire model neuron // *Journal of computational neuroscience.* – 2001. – T. 10. – №. 1. – С. 25-45.
91. Gabbiani F., Krapp H.G. Spike-frequency adaptation and intrinsic properties of an identified, looming-sensitive neuron // *Journal of neurophysiology.* – 2006. – T. 96. – №. 6. – С. 2951-2962.
92. Teka W., Marinov T.M., Santamaria F. Neuronal spike timing adaptation described with a fractional leaky integrate-and-fire model // *PLoS Comput Biol.* – 2014. – T. 10. – №. 3. – С. e1003526.
93. FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // *Biophysical journal.* – 1961. – T. 1. – №. 6. – С. 445-466.
94. Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon // *Proceedings of the IRE.* – 1962. – T. 50. – №. 10. – С. 2061-2070.
95. Wang J., Zhang T., Deng B. Synchronization of FitzHugh–Nagumo neurons in external electrical stimulation via nonlinear control // *Chaos, Solitons & Fractals.* – 2007. – T. 31. – №. 1. – С. 30-38.

96. Zhou J. et al. Identifying the topology of a coupled FitzHugh–Nagumo neurobiological network via a pinning mechanism // *IEEE transactions on neural networks*. – 2009. – Т. 20. – №. 10. – С. 1679-1684.
97. Komarov M.A., Osipov G.V., Zhou C.S. Heteroclinic contours in oscillatory ensembles // *Physical Review E*. – 2013. – Т. 87. – №. 2. – С. 022909.
98. Morris C., Lecar H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber // *Biophysical journal*. – 1981. – Т. 35. – №. 1. – С. 193-213.
99. Абарбанель Г.Д. и др. Синхронизация в нейронных ансамблях // *Успехи физических наук*. – 1996. – Т. 166. – №. 4. – С. 363-390.
100. Zeldenrust F., Chameau P.J.P., Wadman W.J. Reliability of spike and burst firing in thalamocortical relay cells // *Journal of computational neuroscience*. – 2013. – Т. 35. – №. 3. – С. 317-334.
101. Huang C.H. et al. Propagation and synchronization of reverberatory bursts in developing cultured networks // *Journal of Computational Neuroscience*. – 2017. – Т. 42. – С. 177.
102. Salinas E., Sejnowski T.J. Correlated neuronal activity and the flow of neural information // *Nature reviews neuroscience*. – 2001. – Т. 2. – №. 8. – С. 539-550.
103. Wang X.J. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition // *Physiological reviews*. – 2010. – Т. 90. – №. 3. – С. 1195-1268.
104. Rossello J.L. et al. Studying the role of synchronized and chaotic spiking neural ensembles in neural information processing // *International journal of neural systems*. – 2014. – Т. 24. – №. 05. – С. 1430003.
105. Lytton W.W. Computer modelling of epilepsy // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2008. – Т. 9. – №. 8. – С. 626-637.
106. Markram H. et al. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs // *Science*. – 1997. – Т. 275. – №. 5297. – С. 213-215.
107. Bi G., Poo M. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type // *Journal of neuroscience*. – 1998. – Т. 18. – №. 24. – С. 10464-10472.

108. Song S., Miller K.D., Abbott L.F. Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity // *Nature neuroscience*. – 2000. – T. 3. – №. 9. – C. 919-926.
109. Gütig R. et al. Learning input correlations through nonlinear temporally asymmetric Hebbian plasticity // *Journal of Neuroscience*. – 2003. – T. 23. – №. 9. – C. 3697-3714.
110. Dan Y., Poo M.M. Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception // *Physiological reviews*. – 2006. – T. 86. – №. 3. – C. 1033-1048.
111. Gilson M., Burkitt A., van Hemmen J.L. STDP in Recurrent Neuronal Networks // *Frontiers in Computational Neuroscience*. – 2010. – T. 4.
112. Clopath C. et al. Connectivity reflects coding: a model of voltage-based STDP with homeostasis // *Nature neuroscience*. – 2010. – T. 13. – №. 3. – C. 344-352.
113. Kazantsev V., Tyukin I. Adaptive and phase selective spike timing dependent plasticity in synaptically coupled neuronal oscillators // *PloS one*. – 2012. – T. 7. – №. 3. – C. e30411.
114. Graupner M., Brunel N. STDP in a bistable synapse model based on CaMKII and associated signaling pathways // *PLoS Comput Biol*. – 2007. – T. 3. – №. 11. – C. e221.
115. Izhikevich E.M., Gally J.A., Edelman G.M. Spike-timing dynamics of neuronal groups // *Cerebral cortex*. – 2004. – T. 14. – №. 8. – C. 933-944.
116. Izhikevich E.M. Polychronization: computation with spikes // *Neural computation*. – 2006. – T. 18. – №. 2. – C. 245-282.
117. Nowotny T. et al. Enhancement of synchronization in a hybrid neural circuit by spike-timing dependent plasticity // *Journal of Neuroscience*. – 2003. – T. 23. – №. 30. – C. 9776-9785.
118. Ruan Y., Zhao G. Comparison and regulation of neuronal synchronization for various STDP rules // *Neural plasticity*. – 2009. – T. 2009. – №. 704075.
119. Pfister J.P., Tass P.A. STDP in oscillatory recurrent networks: theoretical conditions for desynchronization and applications to deep brain stimulation // *Spike-timing dependent plasticity*. – 2010. – C. 374.

120. Lubenov E.V., Siapas A.G. Decoupling through synchrony in neuronal circuits with propagation delays // *Neuron*. – 2008. – T. 58. – №. 1. – C. 118-131.
121. Maccione A. et al. A novel algorithm for precise identification of spikes in extracellularly recorded neuronal signals // *Journal of neuroscience methods*. – 2009. – T. 177. – №. 1. – C. 241-249.
122. DeMarse T.B. et al. The neurally controlled animat: biological brains acting with simulated bodies // *Autonomous robots*. – 2001. – T. 11. – №. 3. – C. 305-310.
123. Novellino A. et al. Connecting neurons to a mobile robot: an in vitro bidirectional neural interface // *Computational Intelligence and Neuroscience*. – 2007. – T. 2007.
124. Marom S. et al. On the precarious path of reverse neuro-engineering // *Frontiers in computational neuroscience*. – 2009. – T. 3. – C. 5.
125. Warwick K. et al. Controlling a mobile robot with a biological brain // *Defence Science Journal*. – 2010. – T. 60. – №. 1. – C. 5.
126. Tessadori J., Bisio M., Martinoia S., Chiappalone M. Modular neuronal assemblies embodied in a closed-loop environment: towards future integration of brains and machines // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2012. – T. 6. – Article 99.
127. Nava I., Tessadori J., Chiappalone M. Change of network dynamics in a neuro-robotic system // *Conference on Biomimetic and Biohybrid Systems*. – Springer International Publishing, 2014. – C. 225-237.
128. Li Y. et al. Application of hierarchical dissociated neural network in closed-loop hybrid system integrating biological and mechanical intelligence // *PloS one*. – 2015. – T. 10. – №. 5. – C. e0127452.
129. Potter S.M., Wagenaar D.A., DeMarse T.B. Closing the loop: stimulation feedback systems for embodied MEA cultures // *Advances in network electrophysiology*. – Springer US, 2006. – C. 215-242.
130. Nicolelis M.A.L., Lebedev M.A. Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain-machine interfaces // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2009. – T. 10. – №. 7. – C. 530-540.
131. Indiveri G. et al. Neuromorphic silicon neuron circuits. // *Frontiers in neuroscience*. – 2011. – T. 5. – C. 73.

132. Stoppa M., Chiolerio A. Wearable electronics and smart textiles: a critical review // *Sensors*. – 2014. – T. 14. – №. 7. – C. 11957-11992.
133. Hochberg L. R. et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm // *Nature*. – 2012. – T. 485. – №. 7398. – C. 372-375.
134. Bonifazi P. et al. In vitro large-scale experimental and theoretical studies for the realization of bi-directional brain-prostheses // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2013. – T. 7. – C. 40.
135. Sanchez J.C., Camey P.R. Closed-loop micro-control system for predicting and preventing epileptic seizures: пат. 8374696 США. – 2013.
136. Zrenner E. et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words // *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. – 2011. – T. 278. – №. 1711. – C. 1489-1497.
137. Stronks H.C., Dagnelie G. The functional performance of the Argus II retinal prosthesis // *Expert review of medical devices*. – 2014. – T. 11. – №. 1. – C. 23-30.
138. Hampson R.E. et al. Facilitation and restoration of cognitive function in primate prefrontal cortex by a neuroprosthesis that utilizes minicolumn-specific neural firing // *Journal of neural engineering*. – 2012. – T. 9. – №. 5. – C. 056012.
139. Chua L. Memristor-the missing circuit element // *IEEE Transactions on circuit theory*. – 1971. – T. 18. – №. 5. – C. 507-519.
140. Strukov D.B. et al. The missing memristor found // *Nature*. – 2008. – T. 453. – №. 7191. – C. 80-83.
141. Linares-Barranco B., Serrano-Gotarredona T. Memristance can explain spike-time-dependent-plasticity in neural synapses // *Nature precedings*. – 2009. – T. 1. – C. 2009.
142. Bichler O. et al. Visual pattern extraction using energy-efficient “2-PCM synapse” neuromorphic architecture // *IEEE Transactions on Electron Devices*. – 2012. – T. 59. – №. 8. – C. 2206-2214.
143. Kuzum D. et al. Nanoelectronic programmable synapses based on phase change materials for brain-inspired computing // *Nano letters*. – 2011. – T. 12. – №. 5. – C. 2179-2186.

144. Kornijcuk V. et al. Multiprotocol-induced plasticity in artificial synapses // *Nanoscale*. – 2014. – T. 6. – №. 24. – C. 15151-15160.
145. Lim H. et al. Short-term memory of TiO₂-based electrochemical capacitors: empirical analysis with adoption of a sliding threshold // *Nanotechnology*. – 2013. – T. 24. – №. 38. – C. 384005.
146. Josberger E.E. et al. Two-Terminal Protonic Devices with Synaptic-Like Short-Term Depression and Device Memory // *Advanced materials*. – 2014. – T. 26. – №. 29. – C. 4986-4990.
147. Buonomano D.V., Maass W. State-dependent computations: spatiotemporal processing in cortical networks // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2009. – T. 10. – №. 2. – C. 113-125.
148. Kim W. et al. Multistate Memristive Tantalum Oxide Devices for Ternary Arithmetic // *Scientific Reports*. – 2016. – T. 6.
149. Chowdhury R.H. et al. Surface electromyography signal processing and classification techniques // *Sensors*. – 2013. – T. 13. – №. 9. – C. 12431-12466.
150. Myo™ Gesture Control Armband – Wearable Technology by Thalmic Labs, [электронный ресурс] URL: <https://www.myo.com/>
151. Ison M., Artemiadis P. Proportional myoelectric control of robots: muscle synergy development drives performance enhancement, retainment, and generalization // *IEEE Transactions on Robotics*. – 2015. – T. 31. – №. 2. – C. 259-268.
152. Singh R.M., Chatterji S., Kumar A. Trends and challenges in EMG based control scheme of exoskeleton robots—a review // *Int. J. Sci. Eng. Res.* – 2012. – T. 3. – C. 933-40.
153. Kaplan A.Ya. et al. Unconscious operant conditioning in the paradigm of brain-computer interface based on color perception // *International journal of neuroscience*. – 2005. – T. 115. – №. 6. – C. 781-802.
154. Hahne J.M. et al. Simultaneous and proportional control of 2D wrist movements with myoelectric signals // *IEEE International Workshop on Machine Learning for Signal Processing (MLSP)*. – 2012. – C. 1-6.

155. Roche A.D. et al. Prosthetic myoelectric control strategies: a clinical perspective // Current Surgery Reports. – 2014. – Т. 2. – №. 3. – С. 44.
156. Benatti S. et al. A Prosthetic Hand Body Area Controller Based on Efficient Pattern Recognition Control Strategies //Sensors. – 2017. – Т. 17. – №. 4. – С. 869.
157. Nicolelis M.A.L. Brain–machine interfaces to restore motor function and probe neural circuits // Nature Reviews Neuroscience. – 2003. – Т. 4. – №. 5. – С. 417-422.
158. Delsys® Trigno™ Wireless Systems and Smart Sensors, [электронный ресурс] URL: <http://www.delsys.com/products/wireless-emg/>
159. Wolpaw J.R. et al. Brain–computer interfaces for communication and control // Clinical neurophysiology. – 2002. – Т. 113. – №. 6. – С. 767-791.
160. Gancet J. et al. MINDWALKER: Going one step further with assistive lower limbs exoskeleton for SCI condition subjects // 4th IEEE RAS & EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob). – 2012. – С. 1794-1800.
161. Bortole M. et al. The H2 robotic exoskeleton for gait rehabilitation after stroke: early findings from a clinical study // Journal of neuroengineering and rehabilitation. – 2015. – Т. 12. – №. 1. – С. 54.
162. Kaplan A.Ya. et al. Adapting the P300-based brain–computer interface for gaming: a review // IEEE Transactions on Computational Intelligence and AI in Games. – 2013. – Т. 5. – №. 2. – С. 141-149.
163. Blankertz B. et al. The Berlin brain–computer interface: non-medical uses of BCI technology // Frontiers in neuroscience. – 2010. – Т. 4. – С. 198.
164. Ramsey L. et al. Practicing fast-decision BCI using a “goalkeeper” paradigm // BMC Neurosci. – 2009. – Т. 10. – №. Suppl 1. – С. 69.
165. Чадова Е.А. Оценка эффективности восстановительного лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в условиях санатория // Уральский медицинский журнал. – 2014. – Т. 2. – № 116. – С. 105–109.
166. Lobov S. et al. A spiking neural network in sEMG feature extraction // Sensors. – 2015. – Т. 15. – №. 11. – С. 27894-27904.

167. Paugam-Moisy H., Bohte S. Computing with spiking neuron networks // Handbook of natural computing. – Springer Berlin Heidelberg, 2012. – C. 335-376.
168. Bichler O. et al. Unsupervised features extraction from asynchronous silicon retina through spike-timing-dependent plasticity // IEEE International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). – 2011. – C. 859-866.
169. Wang G., Pavel M. A spiking neuron representation of auditory signals // Proceedings. IEEE International Joint Conference on Neural Networks. IJCNN'05. – 2005. – T. 1. – C. 416-421.
170. Kasabov N. et al. Dynamic evolving spiking neural networks for on-line spatio-and spectro-temporal pattern recognition // Neural Networks. – 2013. – T. 41. – C. 188-201.
171. Loisel S. et al. Exploration of rank order coding with spiking neural networks for speech recognition // Proceedings. IEEE International Joint Conference on Neural Networks IJCNN'05. – 2005. – T. 4. – C. 2076-2080.
172. Goel P. et al. Spiking neural network based classification of task-evoked EEG signals // Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems. – Springer Berlin/Heidelberg, 2006. – C. 825-832.
173. Ghosh-Dastidar S., Adeli H. A new supervised learning algorithm for multiple spiking neural networks with application in epilepsy and seizure detection // Neural networks. – 2009. – T. 22. – №. 10. – C. 1419-1431.
174. Pasquale V., Martinoia S., Chiappalone M. A self-adapting approach for the detection of bursts and network bursts in neuronal cultures // Journal of computational neuroscience. – 2010. – T. 29. – №. 1-2. – C. 213-229.
175. Mann H.B., Whitney D.R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other // The annals of mathematical statistics. – 1947. – C. 50-60.
176. Jaccard P. Étude comparative de la distribution florale dans une portion des Alpes et des Jura // Bull Soc Vaudoise Sci Nat. – 1901. – T. 37. – C. 547-579.

177. Johnson H.A., Buonomano D.V. Development and plasticity of spontaneous activity and Up states in cortical organotypic slices // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – T. 27. – №. 22. – C. 5915-5925.
178. Johnson H.A., Goel A., Buonomano D.V. Neural dynamics of in vitro cortical networks reflects experienced temporal patterns // *Nature neuroscience*. – 2010. – T. 13. – №. 8. – C. 917-919.
179. Galán R.F. On how network architecture determines the dominant patterns of spontaneous neural activity // *PloS one*. – 2008. – T. 3. – №. 5. – C. e2148.
180. Simonov A.Yu., Kazantsev V.B. Model of the appearance of avalanche bioelectric discharges in neural networks of the brain // *JETP letters*. – 2011. – T. 93. – №. 8. – C. 470-475.
181. Gritsun T.A. et al. Network bursts in cortical cultures are best simulated using pacemaker neurons and adaptive synapses // *Biological cybernetics*. – 2010. – T. 102. – №. 4. – C. 293-310.
182. Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. *Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences*. – Cambridge university press, 2003. – T. 12.
183. Eckmann J.P. et al. Leader neurons in population bursts of 2D living neural networks // *New Journal of Physics*. – 2008. – T. 10. – №. 1. – C. 015011.
184. Pasquale V., Martinoia S., Chiappalone M. Leader neurons drive spontaneous and evoked activation patterns in cortical networks // *BMC Neuroscience*. – 2013. – T. 14. – №. Suppl 1. – № 64.
185. Phinyomark A., Limsakul C., Phukpattaranont P. A novel feature extraction for robust EMG pattern recognition // *J Comput*. – 2009. – T. 1. – C. 71-80.
186. Tsodyks M., Pawelzik K., Markram H. Neural networks with dynamic synapses // *Neural computation*. – 1998. – T. 10. – №. 4. – C. 821-835.
187. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. *Principles of neural science*. – New York: McGraw-hill, 2000. – T. 4. – C. 1227-1246.
188. Izhikevich E.M. Resonate-and-fire neurons // *Neural networks*. – 2001. – T. 14. – №. 6. – C. 883-894.

Публикации автора по теме диссертации

Публикации в изданиях, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, а также в реферируемых журналах, рекомендованных ВАК:

1. Lobov S., Simonov A., **Kastalskiy I.**, Kazantsev V. Network response synchronization enhanced by synaptic plasticity // The European Physical Journal – Special Topics. – 2016. – V. 225. – I. 1. – P. 29-39, doi: 10.1140/epjst/e2016-02614-y
2. Lobov S., Mironov V., **Kastalskiy I.**, Kazantsev V. A Spiking Neural Network in sEMG Feature Extraction // Sensors. – 2015. – V. 15. – I. 11. – P. 27894-27904, doi: 10.3390/s151127894
3. Mironov V., Lobov S., **Kastalskiy I.**, Kazantsev V. Myoelectric Control System of Lower Limb Exoskeleton for Re-training Motion Deficiencies // Lecture Notes in Computer Science. – 2015. – V. 9492. – P. 428-435, doi: 10.1007/978-3-319-26561-2_51
4. Лобов С.А., Миронов В.И., **Кастальский И.А.**, Казанцев В.Б. Совместное использование командного и пропорционального управления внешними робототехническими устройствами на основе электромиографических сигналов // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 30-38, doi: 10.17691/stm2015.7.4.04
5. Симонов А.Ю., **Кастальский И.А.**, Миронов В.И., Прокин И.С., Пимашкин А.С., Мухина И.В., Казанцев В.Б. Сигнальные процессы в мозге: обработка многоканальных данных и виртуальные нейронные сети // Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. – 2013. – Т. 3. – № 1. – С. 231-239.
6. Pimashkin A., **Kastalskiy I.**, Simonov A., Koryagina E., Mukhina I., Kazantsev V. Spiking signatures of spontaneous activity bursts in hippocampal cultures // Frontiers in computational neuroscience. – 2011. – V. 5. – Article #46, doi: 10.3389/fncom.2011.00046

Публикации в других изданиях:

7. Гордлеева С.Ю., Лобов С.А., Миронов В.И., **Кастальский И.А.**, Лукоянов М.В., Крылова Н.П., Мухина И.В., Каплан А.Я., Казанцев В.Б. Разработка аппаратно-программного комплекса по управлению роботизированными устройствами посредством биоэлектрических сигналов мозга и мышц // Наука и инновации в медицине. – 2016. – № 3. – С. 77-82.
8. Lobov S., Krilova N., **Kastalskiy I.**, Kazantsev V., Makarov V. A Human-Computer Interface based on Electromyography Command-Proportional Control // Proceedings of the 4th International Congress on Neurotechnology, Electronics and Informatics: NEUROTECHNIX. – 2016. – V. 1. – P. 57-64, doi: 10.5220/0006033300570064
9. Симонов А.Ю., Пимашкин А.С., Корягина Е.А., Прокин И.С., Миронов В.И., **Кастальский И.А.**, Савихин С.А., Терентьев А.Б., Иудин Д.И., Мухина И.В., Казанцев В.Б. Эффекты сетевой сигнализации в моделях спонтанно развивающихся нейрональных сетей в диссоциированных культурах клеток мозга // Лекции по нейроинформатике по материалам Школы-семинара «Современные проблемы нейроинформатики» XIII Всероссийской научно-технической конференции «Нейроинформатика-2011». – М.: НИЯУ МИФИ. – 2011. – С. 138-184.

Патенты на изобретения:

10. Семенов В.Ю., Казанцев В.Б., Миронов В.И., Лобов С.А., **Кастальский И.А.**, Ли А.Н., Салихов Р.А. Система регистрации и декодирования биоэлектрической активности мозга и мышц человека. Заявка на патент на изобретение RU2016148983, дата приоритета: 13.12.2016.
11. Пимашкин А.С., Гладков А.А., **Кастальский И.А.**, Мухина И.В., Казанцев В.Б. Способ обучения биологической нейронной сети культуры, выращенной на мультиэлектродной матрице. Патент на изобретение RU2553947, дата приоритета: 16.08.2013.

Научные работы, опубликованные в трудах конференций и симпозиумов:

12. **Kastalskiy I.A.**, Makarov V.A., Lobov S.A. A human-machine interface built on sEMG toolkit with artificial neural network feature classifier // *Opera Medica et Physiologica*. – 2016. – P. 111.
13. Krilova N., **Kastalskiy I.**, Makarov V.A., Lobov S.A. A Human-Computer Interface Based on Electromyography and Factors Limiting its Performance // *Opera Medica et Physiologica*. – 2016. – P. 82.
14. **Kastalskiy I.**, Lobov S., Makarov V. Impact of visual control of movement on EMG patterns // *Proceedings of the 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark*. – 2016. – Abstract No. 1537.
15. Lobov S., **Kastalskiy I.**, Kazantsev V. Two types of bursts in STDP driven neural network differing in repeating, initiators and impact on spatial weights distribution // *Proceedings of the 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark*. – 2016. – Abstract No. 1517.
16. Lobov S., **Kastalskiy I.**, Kazantsev V. Regularity estimation of neural network activity // *Proceedings of the International Scientific School "Frontiers in Modern Neuroscience"*. – 2014. – P. 19.
17. **Кастальский И.А.**, Лобов С.А., Казанцев В.Б. Классификация паттернов пачечной электрической активности нейронных сетей мозга // Тезисы докладов Форума молодых учёных Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород. – 2013. – Т. 1. – С. 153.
18. **Кастальский И.А.**, Лобов С.А., Казанцев В.Б. Влияние шума на повторяемость паттернов активации в нейронной сети с синаптической пластичностью // Труды XVII научной конференции по радиофизике, Нижний Новгород. – 2013. – С. 104.
19. Pimashkin A.S., **Kastalskiy I.A.**, Simonov A.Yu., Mukhina I.V., Kazantsev V.B. Reproducible spiking patterns in the profile of spontaneous bursts in hippocampal

- cultures // Proceedings of the 8th International FENS Forum of Neuroscience, Barcelona, Spain. – 2012. – Abstract No. 3413.
20. **Кастальский И.А.**, Лобов С.А., Казанцев В.Б. Аниматный подход для индикации синхронизации в нейронной сети с синаптической пластичностью // Сборник тезисов докладов 17-й Нижегородской сессии молодых ученых, Нижний Новгород. – 2012.
 21. Симонов А.Ю., Миронов В.И., Прокин И.С., Пимашкин А.С., **Кастальский И.А.**, Казанцев В.Б. Виртуальные нейронные сети // Труды XI Всероссийской конференции «Высокопроизводительные параллельные вычисления на кластерных системах», Нижний Новгород. – 2011.
 22. **Кастальский И.А.**, Лобов С.А., Казанцев В.Б. Повторяющиеся сетевые разряды в модели нейрональной сети с синаптической пластичностью // Сборник докладов международной научной конференции и молодежной школы «На пути к нейроморфному интеллекту: эксперименты, модели и технологии», Нижний Новгород. – 2011. – С. 12.
 23. **Kastalskiy I.A.**, Lobov S.A., Pimashkin A.S., Kazantsev V.B. Repeatability of burst activation pathways in STDP driven neuronal network model // Proceedings of III International Symposium "Topical problems of biophotonics", St.-Petersburg – Nizhny Novgorod. – 2011. – P. 228.
 24. **Кастальский И.А.**, Пимашкин А.С., Казанцев В.Б. Радиофизические методы исследования функциональной активности биологических систем // Тезисы докладов Второй Всероссийской конференции «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях», Нижний Новгород. – 2011. – С. 84.
 25. **Kastalskiy I.A.**, Pimashkin A.S., Lobov S.A., Kazantsev V.B. The method for identifying repeating spatio-temporal bioelectric discharges in neural networks // Труды XV научной конференции по радиофизике, Нижний Новгород. – 2011. – С. 301.
 26. **Кастальский И.А.**, Пимашкин А.С., Лобов С.А., Казанцев В.Б. Метод детекции повторяющихся биоэлектрических разрядов в нейронных сетях //

Сборник тезисов докладов 16-й Нижегородской сессии молодых ученых, Нижний Новгород. – 2011.

27. **Кастальский И.А.** Пространственно-временное кодирование информации в осцилляторных нейронных сетях мозга // Сборник докладов Всероссийской молодежной школы БиоН, Москва. – 2010. – С. 11.
28. **Кастальский И.А.**, Пимашкин А.С., Казанцев В.Б. Разработка метода анализа и классификации паттернов сетевой электрической активности нейрональных культур *in vitro* // Труды XXI съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова, секция «Нейронные механизмы поведения», Калуга – Москва. – 2010. – С. 265.
29. Pimashkin A.S., **Kastalskiy I.A.**, Simonov A.Yu., Koryagina E.A., Korotchenko S.A., Mukhina I.V., Kazantsev V.B. Spike patterns similarity in bursts of spontaneous activity in hippocampal cultures using MEA // Abstr. of The Monte Verita' Workshop on the Frontiers in Neuroengineering, Ascona, Switzerland. – 2010, doi: 10.3389/conf.fneng.2010.10.00011
30. Пимашкин А.С., **Кастальский И.А.**, Казанцев В.Б. Детектирование повторяющихся паттернов в спонтанной активности сети культуры нейронов // Труды XIV научной конференции по радиофизике, Нижний Новгород. – 2010. – С. 111.