

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

На правах рукописи



Герасимова Светлана Александровна

ГЕНЕРАЦИЯ И СИНХРОНИЗАЦИЯ СИГНАЛОВ В НЕЙРОМОРФНЫХ
РАДИОФИЗИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

01.04.03 – Радиофизика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

доктор физико-математических
наук, доцент

Казанцев Виктор Борисович

Нижний Новгород – 2020

Оглавление

Введение	5
1. Актуальность темы диссертации	5
2. Теоретическая и практическая значимость работы	12
3. Положения, выносимые на защиту	13
4. Публикации и апробация результатов	13
5. Личный вклад автора	15
6. Структура и объем диссертации	15
7. Обзор литературы	16
7.1 Нейрон	16
7.2 Модели нейронов	17
7.3 Модели синаптической передачи сигналов между нейронами	24
7.4 Модели взаимодействующих ансамблей нейронов	27
7.5 Мемристивные структуры как элемент нейроморфной системы	30
7.5.1 Сложные нейронные сети, основанные на мемристивных устройствах	34
7.6 Нейроинженерный подход для восстановления мозга при травмах и нейродегенеративных заболеваниях	35
7.6.1 Нейромодуляция	35
7.6.2. Нейропротезирование	37
7.7 Заключение по обзору литературы	39
Глава 1. Натурное изучение системы оптоволоконно связанных нейроноподобных генераторов Фитцхью-Нагумо	41
1.1 Теоретическая часть	41
1.2 Материалы и методы	43

1.2.1 Нейроноподобный генератор Фитцхью-Нагумо	44
1.2.2 Экспериментальная схема взаимодействия нейроноподобных генераторов	45
1.3 Результаты	46
1.4 Заключение по Главе 1	50
1.4.1 По результатам данной главы на защиту выносятся следующие положения:.....	50
Глава 2. Экспериментальное и теоретическое исследование взаимодействия нейроноподобных генераторов, связанных через мемристивное устройство	51
2.1 Теоретическая часть	51
2.2 Радиофизический эксперимент	62
2.2.1 Материалы и методы	62
2.2.2 Результаты	66
2.3 Заключение по Главе 2	78
2.3.1 По результатам данной главы на защиту выносятся следующие положения:.....	79
Глава 3. Верификация полученных результатов путем построения нейрогибридной системы, состоящей из живого нейрона и нейроноподобного генератора.....	80
3.1 Материалы и методы	80
3.1.1 Схема нейрогибридной системы	80
3.1.2 Схема биологического эксперимента	82
3.1.3 Регистрация нейронального ответа	83
3.2 Результаты	85

3.2.1 Синхронизация подаваемых от нейрогибридной системы стимулов с ответами от нервных клеток в срезе мозга	85
3.2.2 Влияние амплитуды стимула на нейронные ответы	86
3.3 Перспективы использования результатов диссертационной работы в технологии замещения областей мозга.....	87
3.4 Заключение по Главе 3	92
3.4.1 По результатам данной главы на защиту выносятся следующие положения:.....	93
Заключение	94
Список использованных источников:	96
Авторские публикации	109

Введение

1. Актуальность темы диссертации

Построение моделей и устройств генерации, передачи и синхронизации сигналов, имитирующих процессы в нейронных сетях мозга, иными словами разработка мозгоподобных (нейроморфных) систем, представляет собой одно из актуальных направлений применения радиофизических методов в нейронауке. Такие модели интересны как с фундаментальной точки зрения для изучения нелинейной динамики сложных систем, так и с прикладной — для разработки устройств мониторинга активности мозга, а также приборов, осуществляющих стимулирующее воздействие на нейронные клетки. Стоит отметить и перспективные медицинские приложения мозгоподобных систем, такие как реализация искусственных нейрочипов-имплантов, позволяющих осуществлять воздействие на электровозбудимые клетки (нервные клетки — нейроны, мышечные клетки сердца — кардиомиоциты), управлять их активностью, а также замещать поврежденную нервную ткань. Другим актуальным направлением является исследование нейроморфных и нейрогибридных (состоящих из живых и искусственных нейронов) устройств применительно к решению актуальных задач в сфере информационно-телекоммуникационных технологий — созданию интеллектуальных систем автоматического управления и синхронизации, систем распознавания, кодирования и декодирования информации. Своевременность решения данных задач обусловлена, с одной стороны, успехами современной нейронауки, позволяющей получать данные о процессах, происходящих на уровне молекулярно-клеточной организации систем мозга, и, с другой стороны, развитием радиотехники, физики микро- и наноструктур, твердотельной наноэлектроники.

Предметом исследования в данной диссертационной работе являются эффекты взаимодействия нейроморфных генераторов, связанных через

оптический канал связи и через мемристивное устройство, в рамках радиофизического подхода, а также верификация полученных результатов путем построения нейрогибридной системы, состоящей из нейроноподобного генератора, канала связи и живых нейронов мозга крысы.

Для моделирования динамики отдельного нейрона, как правило, используют радиотехнические генераторы с кубической нелинейностью типа Фитцхью-Нагумо [1]. Работы в этом направлении в настоящее время активно ведутся в ИРЭ РАН Москва (группа А.С. Дмитриева [2]) в ИПФ РАН Нижний Новгород (группа В.И. Некоркина [3-4]), в СГУ им. Чернышевского Саратов (группа Б.П. Безручко), а также в ведущих зарубежных научных центрах. Такие генераторы связывают при помощи разностной или однонаправленной электрической связи. Известно, что взаимодействие между нейронами мозга осуществляется посредством, так называемых, синаптических контактов [5]. С точки зрения радиофизики такие контакты обеспечивают однонаправленную передачу сигналов от передающего нейрона (пресинаптического) к принимающему (постсинаптическому). Отметим, что взаимодействующие нейроны могут находиться на достаточно большом расстоянии друг от друга. Канал связи обеспечивается распространением нервного импульса по аксону передающей клетки, длина которого может достигать сотен сантиметров [6]. Одним из эффектов синаптической связи являются вынужденные колебания и вынужденная синхронизация принимающего нейрона с передающим. Вынужденная синхронизация наблюдалась в моделях различных физических явлений и может быть описана в терминах теории динамических систем [7-9]. В настоящее время используются различные способы аппаратной реализации синаптических связей, например оптический интерфейс между электронными нейронными моделями [10,11] или использование систем с фазовой автоподстройкой частоты [12,13]. Стоит отметить, что эффекты синхронизации связаны с несколькими актуальными проблемами

нейронауки. Принято считать, что синхронизация является одним из наиболее значимых механизмов обработки информации нейронами в различных областях мозга, а также коммуникации между этими областями. Синхронная генерация спайков (нервных импульсов) многими нейронами лежит в основе таких когнитивных функций как память, внимание, обучение, восприятие.

Развитие радиофизического подхода применительно к задачам нейродинамики находит свое выражение в работах последних лет ведущих отечественных и зарубежных ученых (Рабинович М.И., Трубецков Д.И., Некоркин В.И., Безручко Б.П., Анищенко В.С., Шалфеев В.Д., Белых В.Н., Дмитриев А.С., Кащенко С.А., Матросов В.В., Осипов Г.В., Казанович Я.Б., Ermentrout B., Bilbault J.M., Izhikevich E.M., Pisarchik A.N. и других).

Большое внимание в современных работах уделяется таким аспектам функционирования нейронных сетей, как динамическая (пластичная) организация межнейронных взаимодействий. Недавние достижения в области нанотехнологий позволили разработать более биолого-правдоподобные искусственные синапсы, создав мемристивные наноструктуры, которые имитируют синаптическую динамику. Мемристоры или «резисторы памяти» впервые были предложены Леоном Чуа в 1971 году, как четвертый элемент наравне с прочими пассивными элементами, который работает как резистор и в то же время имеет «память». Впервые экспериментально мемристивный эффект был продемонстрирован исследователями лаборатории Hewlett-Packard (HP). Вольтамперные характеристики этого устройства имеют гистерезис, указывая на резистивную память, а область легирования играет важную роль переменной состояния, которая определяет состояние переключения, то есть состояние с высоким сопротивлением (HRS) и состояние с низким сопротивлением (LRS). Таким образом, способность мемристивной структуры менять проводимость под воздействием импульсных сигналов делает ее почти

идеальным электронным аналогом синапсов. Более сложный подход к моделированию нейроноподобных систем, основанных на мемристивных устройствах, заключается в использовании таких устройств для реализации правил обучения на основе синаптической пластичности (возможности адаптивного изменения силы связи между нейронами в зависимости от активности).

Отметим, что мемристивные устройства и системы на их основе в последнее время активно исследуются математическим сообществом как мультитабильные системы, обладающие большим потенциалом для расширения фундаментальных основ теории нелинейной динамики, однако подобные модели, не подкрепленные экспериментом, лишь качественно отражают свойства резистивного переключения мемристивных устройств. Стоит отметить несколько теоретических работ по моделированию новых нейроноподобных генераторов, в которых мемристивное устройство используется в качестве нелинейного элемента, имитируя потенциал-зависимые ионные каналы, а также исследуется взаимодействие полученных генераторов. [14-16]. Актуальность мемристивного подхода к построению нейроморфных систем подтверждается повышенным интересом со стороны зарубежных и российских ученых (Chua L., Strukov D.B., Brivio S., Spagnolo B., Kim S., Querlioz D., Zhong X., Budiman F., Vaidyanathan S., Saveliev S.) и российских ученых (Ерохин В.В., Демин В.А., Михайлов А.Н., Соболев Н.А., Панин Г.Н., Гриценко В.А.).

Другим перспективным приложением развития радиофизического метода в нейронауке является разработка нейрогибридных систем, состоящих из управляющего устройства и живой ткани. Нейрогибридные системы, частным случаем которых являются нейропротезы - искусственные устройства-имплантаты, взаимодействующие с живыми нейронами, для замещения утраченных или не сформированных функций мозга. Нейроинтерфейсы получили наиболее широкое распространение в задачах

управления протезами при повреждениях спинного мозга [17], когда в качестве управляющего сигнала используются сигналы от сохранившихся нервных путей. Кроме того, нейроинтерфейсы и нейропротезы оказались востребованными в восстановлении сенсорных систем, таких как зрительная и слуховая, при помощи искусственной сетчатки и кохлеарных имплантатов соответственно. Из литературных источников известно, что нейрогибридные системы могут в конечном итоге восстановить утраченные моторные функции у пациентов с нарушением работы двигательного аппарата, развившейся вследствие инсульта [18]. Однако задача слияния живых клеток и радиотехнических устройств управления в единый нейрочип, в котором бы реализовались механизмы самообучения и самоорганизации, обеспечивающие необходимую гибкость соединения живых нейронов и управляющих устройств находится на стадии разработки.

Среди значимых работ можно выделить труды зарубежных и отечественных исследователей (Altman J., Das G.D., Bartholow R., Chiappalone M., Kringelbach M.L., Renaud-Le Masson S., Deadwyler S.A., Nicolelis M.A., Лебедев М.А., Каплан А.Я., Казанцев В.Б., Бурцев М.С., Макаров В.А. и другие).

Несмотря на большое количество работ, посвященных построению радиофизических нейроморфных систем, до конца неизученными остаются вопросы генерации и передачи сигналов с заданными характеристиками, формирования адаптивных режимов синхронизации в нейроморфных сетевых системах, реализации заданных режимов преобразования сигналов. В связи с тем, что коммуникация и обработка информации между нейронами осуществляется с использованием одновременно как частотного, так и фазового кодирования, теоретические аспекты механизмов синхронизации остаются до конца невыясненными. Благодаря свойству пластичности межнейронных взаимодействий - изменению или подстройке силы связи в зависимости от частотных и фазовых характеристик сигнала, проходящего

через канал связи, существенно усложняется экспериментальная реализация такой связи.

Целью данной работы является теоретическое и экспериментальное исследование процессов генерации и синхронизации колебаний в нейроморфных автогенераторных сетях, а также прикладных аспектов взаимодействия нейроморфных устройств с живыми клетками мозга. В данной работе целью исследований не являлось изучение структуры, свойств и технологических операций по изготовлению и созданию новых типов мемристоров.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **ключевые задачи**:

- экспериментальное и теоретическое изучение взаимодействия нейроноподобных генераторов Фитцхью-Нагумо с помощью оптического канала связи;
- экспериментальное и теоретическое изучение, выявление закономерностей воздействия нейроноподобного импульсного сигнала на мемристивное устройство;
- натурное и теоретическое изучение взаимодействия нейроноподобных генераторов Фитцхью-Нагумо через мемристивное устройство, выявление принципов преобразования нейроноподобных сигналов с помощью мемристивного устройства, а также моделирование пластичности синаптического мемристивного контакта по правилу STDP;
- изучение закономерностей генерации, передачи и преобразования сигналов в системе связи нейроноподобных генераторов и живых нейронов мозга крысы для стимуляции нейронной активности, выявление оптимальных параметров полученного нейроинтерфейса.

Научная новизна диссертационной работы заключается в использовании *оптоэлектронного канала связи* между нейроноподобными генераторами, *включении в канал связи между передающим и приемным генераторами мемристивного устройства*, обеспечивающего реализацию адаптивной (зависящее от сигнала) связи между генераторами, построении на основе радиофизического подхода новой *оптоэлектронной системы стимуляции* живых нейронов мозга.

Из полученных **научных результатов** можно выделить следующие:

1. При изучении однонаправленного оптоволоконного канала связи между нейроноподобными генераторами Фитцхью-Нагумо были получены режимы синхронизации с соотношением частот $1 : 1$, $3 : 1$, $N : 1$, где N – количество импульсов пресинаптического электронного нейрона к каждому импульсу постсинаптического нейрона.
2. В результате включения в канал связи между импульсными генераторами мемристивного устройства продемонстрирована возможность реализации синаптической пластичности по правилу STDP, которое основано на перекрытии сигналов от пре- и постсинаптического нейронов.
3. Разработана нейрогибридная система, состоящая из нейроподобного генератора Фитцхью-Нагумо, оптоволоконного канала и фотоэлектрического преобразователя, предназначенная для создания интерфейса и взаимодействия с живыми нейронами мозга. Показано, что разработанная нейрогибридная система способна осуществлять электрическую стимуляцию живых нейронов мозга мыши/крысы.

Научная обоснованность и достоверность результатов, полученных в диссертации подтверждается согласованностью теоретических моделей и экспериментальных данных симуляции межнейронных процессов. Проведена верификация полученных теоретических и радиофизических моделей путем разработки на основе полученных результатов нейрогибридной системы для

стимуляции живых нейронов 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.

2. Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные исследования открывают широкие возможности не только имитационного моделирования динамики синаптически связанных нейронов, но и перспективы построения оптоэлектронных, мемристивных интерфейсов с живыми нейронами мозга. Одним из перспективных вариантов использования моделей является, например, введение оптоволокна непосредственно в мозг экспериментальным животным, а использование мемристивного устройства, как компонента нейроморфного интерфейса, позволит обеспечить адаптивность связи, положит начало разработке гибких биолого-правдоподобных нейропротезов.

В данной работе, в качестве принимающего генератора, впервые выступали живые нейроны, активируемые электрическим сигналом с фотодиода. Такая схема воздействия на мозг в отличие от традиционных оптогенетических воздействий с использованием фоточувствительных белков не требует генетических манипуляций с животными и позволила осуществить прямой оптоэлектрический интерфейс между нейроноподобными генераторами и живыми нервными клетками. Проведенные исследования обеспечат развитие нового направления внейроинженерии, так как задача слияния живых клеток, наноструктур, оптических элементов в единый нейрочип, в котором бы реализовались механизмы самообучения и самоорганизации, обеспечивающие необходимую гибкость соединения живых нейронов и управляющих устройств, находится на стадии разработки.

С другой стороны, можно утверждать о важном вкладе в развитие нелинейных динамических систем на основе мемристивных элементов. В ходе работы были выявлены и подтверждены мультистабильные свойства мемристивных устройств, что может положить начало построению больших нелинейных систем нейронных осцилляторов с мемристивными связями и исследованию сложных нелинейных эффектов, в том числе химерных состояний.

С точки зрения методологии, разработанные методы исследования, модели и макеты могут быть применены в студенческой практике в качестве лабораторных и специальных курсов, а также в аспирантских научных работах по нелинейной динамике.

3. Положения, выносимые на защиту

- 1) Нейроноподобные генераторы, выполненные в виде радиотехнических схем, связанные посредством оптоэлектронной связи, способны демонстрировать синхронизацию N:1.
- 2) Включение мемристивного устройства в канал связи между двумя взаимодействующими нейроноподобными генераторами позволяет адаптивно управлять режимами синхронизации между генераторами подобно синаптической связи между биологическими нейронами.
- 3) Реализованная нейрогибридная оптоэлектрическая система, состоящая из нейроноподобного генератора Фитцхью-Нагумо, оптоэлектрического интерфейса и живых нейронов мозга крысы позволила осуществить стимуляцию живых клеток мозга и обнаружить эффект синхронизации между сигналами искусственного и живого нейрона, найдены оптимальные параметры для эффективной работы полученной системы.

4. Публикации и апробация результатов

Результаты работы опубликованы в журналах: Радиотехника и электроника (2015), Physica status solidi (c) (2016), Журнал технической

физики (2017), PloSone (2018), Journal of Physics: Conference Series (2019), Frontiers in Neuroscience (2020), Chaos, Solitons and Fractals (2020). По теме диссертации опубликовано 41 научная работа, включая 7 статей в международных журналах и журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК, 2 статьи в научных сборниках, 1 свидетельство на программу для ЭВМ, 30 статей в трудах конференций, 1 учебно-методическое пособие.

Основные результаты диссертации докладывались на российских и международных конференциях, включая: XVII–XVIII, XXIV научные конференции по радиофизике (Н. Новгород, 2012-2014, 2020), 18-я Нижегородская сессия молодых ученых (естественные, математические науки), (Н. Новгород, 2013), XVIII, IX, XI Всероссийские конференции молодых ученых «Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика», (Саратов, 2013, 2014, 2016), Форум молодых ученых Нижегородского государственного университета, (Н. Новгород, 2013), "Наука будущего", (Санкт-Петербург, 2014), European Nonlinear Dynamics Conference (ENOC) 2014, 2017 (Vienna, Austria; Budapest, Hungary, 2014, 2017), Volga neuroscience meeting (Санкт-Петербург - Н. Новгород 2016, Н. Новгород – Самара - Н. Новгород, 2018), X Всероссийский с международным участием Конгресс молодых ученых-биологов “Симбиоз - Россия 2017” (Казань, 2017), VIII Поляховские чтения (Санкт-Петербург, 2018), XII, XIII Международная летняя школа «Компьютерные технологии анализа инженерных проблем механики» (Москва, 2018, 2019), XIV Международной конференции «Устойчивость и колебания нелинейных систем управления» (Конференция Пятницкого) (Москва, 2018), Dynamics Days Europe 2018, (UK, Loughborough, 2018), International workshop From ReRAM and Memristors to new Computing Paradigms (Crete, Greece, 2018), VIII Международной научной конференции «Актуальные проблемы физики твердого тела» (Минск, Беларусь, 2018), бая международная школа-конференция "Saint-Petersburg OPEN 2019" по

Оптоэлектронике, Фотонике, Нано- и Нанобиотехнологиям (Санкт-Петербург, 2019), 72-ую Всероссийскую с международным участием школу-конференцию молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление», (Н. Новгород, 2019), 1-ю Пущинскую конференцию молодых ученых «Методы естественно-научных дисциплин». (Пущино, 2019), International Conference on Memristive Materials, Devices&Systems (MEMRISYS) (Dresden, Germany, 2019), International Conference “New Trends in Nonequilibrium Stochastic Multistable Systems and Memristors (NES2019)” (Erice, Italy, 2019).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 11–04–12144), ФЦП (проекты № 14.740.11.0075, 16.512.11.2136, 11.519.11.1003), программы МКБ РАН, гранта Президента РФ для молодых ученых (MD–5096.2011.2), Минобрнауки России в рамках ФЦП "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014—2020 годы" (Соглашение №14.578.21.0074, уникальный идентификатор соглашения RFMEFI57814X0074), Минобрнауки России (№ 11.G34.31.0012), РНФ (№ 16-19-00144), РФФИ (18-29-23001).

5. Личный вклад автора

Все полученные результаты диссертационной работы получены лично автором. В совместных публикациях автору принадлежат все исследования генерации и преобразования сигналов нейроноподобных генераторов и вычислительные расчеты модельных уравнений.

6. Структура и объем диссертации

Диссертация содержит 114 страниц, включая 40 рисунков, 140 наименований цитируемой литературы, 41 научную публикацию по теме диссертации (из них 7 статей в реферируемых изданиях).

7. Обзор литературы

Последние несколько десятилетий возрастающий интерес исследователей привлекают нелинейные явления и процессы в многоэлементных системах нейродинамического типа или нейронных ансамблях. Элементами таких систем являются нейроны (нервные клетки) – активные нелинейные системы, обладающие собственной нетривиальной динамикой.

7.1 Нейрон

Нервная клетка или нейрон состоит из тела клетки – сомы, из отростков – дендритов и аксона. Клеточное тело – сома содержит ядро и другие внутриклеточные органеллы, общие для всех клеток. Дендриты – входные волокна, которые собирают информацию от других нейронов. Активность в дендритах меняется плавно. Длина их обычно составляет не более 1 мм. На концах сужающихся дендритов находятся синаптические (от греч. «соединять») окончания других нейронов. Длинный отросток, который покидает тело клетки и образует связь с другой клеткой, называется аксоном. Аксон обеспечивает проведение импульса и передачу воздействия на другие нейроны или мышечные волокна. Выходной сигнал (потенциал действия) генерируется в аксонном холмике, где плотность потенциалзависимых каналов наиболее высока. Далее этот сигнал распространяется по аксону и при достижении аксонной терминали активирует синаптические контакты, обеспечивающие передачу возбуждения другим клеткам [6]. Нейрон окружён оболочкой (мембраной), обладающей избирательной проводимостью в зависимости от своего текущего состояния, вследствие чего имеет определённые электрохимические свойства. Эти свойства, в основном, проявляются в динамике ионных токов Na^+ и K^+ и изменении потенциала мембраны, которое зачастую носит внезапный характер и называется «спайком». Спайк (импульс) генерируется в ответ на внешнее воздействие, когда оно превышает некоторый порог.

7.2 Модели нейронов

Как показывают биологические эксперименты, для нейронов различных областей нервной системы достаточно типичным свойством является колебательная активность (например, гиппокампальные нейроны [19], нейроны коры [20], интернейроны [21]), имеющая ярко выраженные быстрый и медленный временные масштабы, такая активность может быть и хаотической.

Одним из первых значимых результатов, имеющих значение по сей день, является модель Ходжкина-Хаксли, описывающая принципы генерации потенциала действия в нейроне, то есть механизмы формирования сигнала в нервной клетке, и ставшая классической моделью нейронов [22]. Уравнения модели Ходжкина-Хаксли выглядят следующим образом:

$$\begin{cases} C_m \frac{dV}{dt} = I_{ion}; \\ \frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) + \beta_m(V)m; \\ \frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) + \beta_h(V)h; \\ \frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) + \beta_n(V)n; \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} I_{ion} &= -g_{Na}m^3h(V-V_{Na}) - g_kn^4(V-V_k) - g_l(V-V_l); \\ \alpha_m(V) &= 0.1(25-V)/(\exp(25-V)/10 - 1); \\ \beta_m(V) &= 4\exp(-V/18); \\ \alpha_h(V) &= 0.07\exp(-V/20); \\ \beta_h(V) &= 1/(1 + \exp((30-V)/10)); \\ \alpha_n(V) &= 0.01(10-V)/(1 + \exp((10-V)/10)); \\ \beta_n(V) &= 0.125\exp(-V/80). \end{aligned}$$

Переменная V системы (1) описывает мембранный потенциал, изменения которого определяются суммой токов, протекающих через мембрану: тока ионных каналов (натриевых и калиевых), тока утечки (ионы хлора). Изменения проводимости ионных каналов в зависимости от мембранного потенциала определяются, так называемыми, воротными переменными m , n , h , динамика которых описывается тремя

дифференциальными уравнениями, в правые части которых входят нелинейные функции $\alpha(V)$ и $\beta(V)$. Параметры g_{Na} , g_K , g_l определяют максимальные проводимости соответствующих типов каналов, V_{Na} , V_K и V_l – равновесные потенциалы, соответствующие типу ионов, значения которых определяются уравнением Нернста и зависят от соотношения концентраций ионов по обе стороны от мембраны. Модель проявляет два динамических режима: возбудимый режим и режим генерации периодической последовательности импульсов. В зависимости от амплитуды внешнего возмущения возможно появление слабого подпорогового отклика, либо генерации импульса. Таким образом, согласно модели Ходжкина-Хаксли, импульс возникает при деполяризации мембраны до некоего порогового уровня. Деполяризация открывает натриевые каналы, ионы натрия устремляются внутрь нейрона, и внутренняя поверхность мембраны приобретает положительный заряд. Тогда чувствительные к изменению разности потенциалов калиевые каналы открываются, хотя и более медленно, чем натриевые, а последние со временем закрываются. Ионы калия устремляются из нейрона, и внутренняя поверхность мембраны нейрона постепенно приобретает отрицательный заряд по сравнению с наружной поверхностью. В течение рефракторного периода мембрана гиперполяризуется, а в последующем потенциал покоя восстанавливается за счет работы натрий-калиевого насоса. Особенностью модели является то, что она построена с учетом экспериментальных данных и позволяет с большой достоверностью прогнозировать появление импульсов на нейроне благодаря высокой детализации биофизических механизмов [23]. Значение рассматриваемой модели тем более велико, что биохимические методы для изучения ионных каналов и насосов были разработаны нейробиологией лишь в 1980-х гг.

На основе модели Ходжкина-Хаксли (система 1) было разработано большое количество математических моделей нейронов [24–28], которые

используются в качестве базовых элементов при построении моделей больших нейронных сетей, и их радиотехнических реализаций [29-33].

Одной из первых редуцированных малоразмерных моделей Ходжкина-Хаксли можно назвать радиотехническую модель Фитцхью-Нагумо, 1961 г., которая удобна не только для аналитического исследования, но и для радиотехнического прототипирования [1,34]. Модель Фитцхью-Нагумо разделяет математические свойства возбуждения и распространения от электрохимических свойств потоков ионов калия и натрия. Модель включает в себя потенциал-подобную переменную, имеющую кубическую нелинейность, которая позволяет воспроизводить самовозбуждение через положительную связь, и переменную восстановления, имеющую линейную динамику, которая обеспечивается отрицательной обратной связью. Модель описывается следующими уравнениями:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= V(a - V)(V - 1) - w + I, \\ \frac{dw}{dt} &= bV - cw,\end{aligned}\tag{2}$$

в которых V - потенциал-подобная переменная, I - входящий ток, w - восстанавливающая переменная, воспроизводящая активацию исходящего тока. Параметр a задает форму кубической параболы, а параметры b и c – кинетику восстанавливающей переменной. Данная модель (система 2) может иметь сосуществующие аттракторы, то есть рассматриваемая система бистабильна. В зависимости от начальных условий траектории могут сходиться к одному из двух состояний равновесия – устойчивому или неустойчивому (рисунок 1). Бассейны притяжения разделены сепаратрисами.

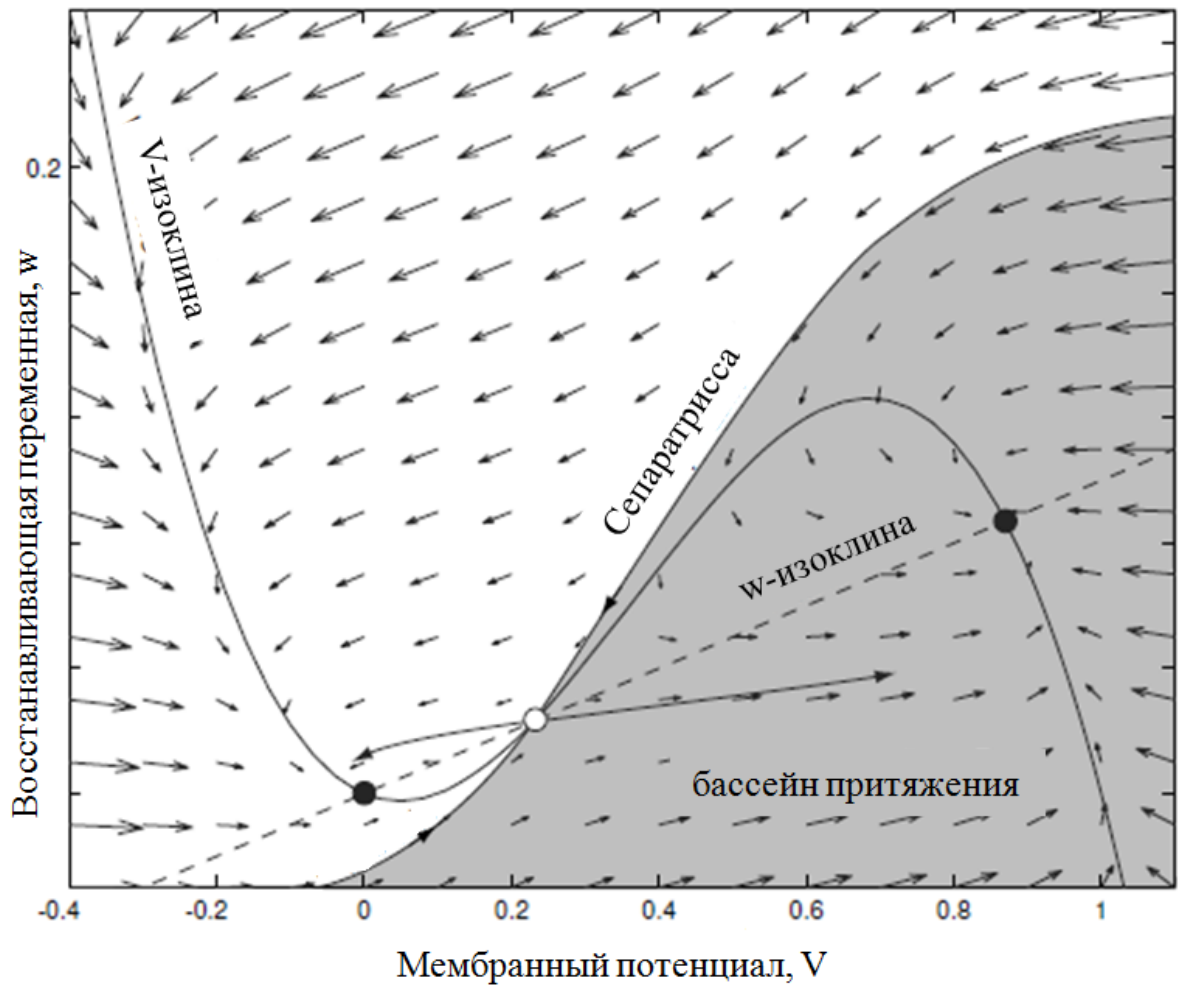


Рисунок 1 – Фазовый портрет системы Фитцхью-Нагумо: два устойчивых состояний равновесия (черные кружки) в модели Фитцхью-Нагумо. Закрашенная область – бассейн притяжения правого состояния равновесия. Параметры: $I = 0$, $b = 0.01$, $a = c = 0.1$, модифицировано из [35].

Также были предложены более детализированные модели, учитывающие динамику других ионных токов и обладающие качественно новыми динамическими режимами [36]. Добавление в модель кальциевого тока обеспечило дополнительные механизмы взаимодействия различных проводимостей с появлением резонансной бифуркации с решением, ветвящимся в критической точке с другим периодическим решением такого же периода. Такой способ позволяет получить бёрстовый режим (пачечный режим) в модели, при котором в ответ на сверхпороговое возбуждение осциллятор генерирует не один, а несколько импульсов (группы спайков).

Позднее были предложены другие модели с наличием бёрстовых режимов (например, [37-39]). Впервые модель нейронного бёрстинга – пачечной активности была предложена в работе Хиндмарша и Розе [40]. Данная модель может трактоваться, с одной стороны, как обобщение модели Фитцхью–Нагумо, а с другой стороны, как упрощение физиологически реалистичной модели Ходжкина–Хаксли. Модель Хиндмарша–Розе представляет собой трехмерную динамическую систему следующего вида:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= y + \phi(x) - z + I, \\ \frac{dy}{dt} &= \psi(x) - y, \\ \frac{dz}{dt} &= r[s(x - x_R) - z]\end{aligned}\tag{3}$$

где

$$\begin{aligned}\phi(x) &= -ax^3 + bx^2, \\ \psi(x) &= c - dx^2,\end{aligned}$$

в которой переменная x представляет собой мембранный потенциал нейрона, переменные y и z учитывают транспорт ионов через ионные каналы, то есть соответствуют быстрому и медленному ионным токам, протекающим через мембрану. Как видно из системы уравнений (3), модель имеет 8 параметров. Обычно параметр I , который обозначает входящий ток, принимается в качестве управляющего параметра. В основном в литературе если параметры a , b , c , d зафиксированы, то им соответствуют следующие значения: $a = 1$, $b = 3$, $c = 1$ и $d = 5$. Параметры $s = 4$ и $x_R = -8/5$ зачастую являются фиксированными параметрами [41]. Параметр $r \ll 1$ – малый параметр, определяющий отношение временных масштабов изменения ионных токов. Благодаря малости параметра r в системе Хиндмарша–Розе могут быть выделены так называемые быстрые и медленные движения, то есть систему уравнений можно разбить на быструю и медленную подсистемы [42]. Наиболее важным свойством быстрой подсистемы является

наличие в ней двух различных аттракторов – устойчивого предельного цикла и устойчивого состояния равновесия [31]. Предельный цикл соответствует периодической генерации нейроном спайков, а состояние равновесия – покою нейрона. При увеличении z предельный цикл исчезает через бифуркацию петли сепаратрис седла, а при уменьшении z через седло-узловую бифуркацию исчезает устойчивое состояние равновесия. Модель Хиндмарш-Розе демонстрирует бистабильное поведение, то есть сосуществование устойчивого предельного цикла и устойчивого состояния равновесия (рисунок 2). Также модель Хиндмарш-Розе способна демонстрировать не только регулярную, но и хаотическую генерацию спайков [41, 31]. Стоит отметить также радиотехническую имплементацию модели [43].

Указанные теоретические исследования имеют очень важное значение для понимания механизмов кодирования/декодирования информации в мозге, так как важнейшие экспериментальные результаты указывают на ключевую роль синхронной берстовой активности в генерации ритмичной моторной активности [44] и управлении различными моторными системами животных [45,46].

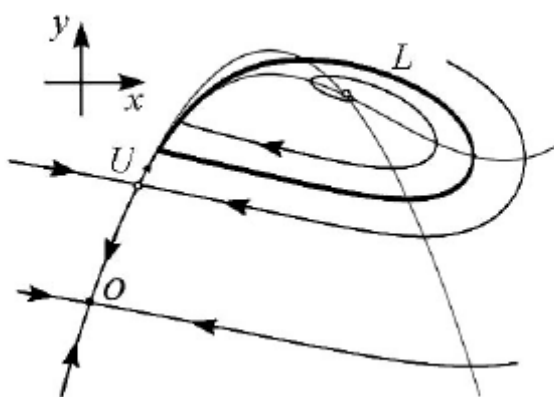


Рисунок 2 – Фазовый портрет быстрой подсистемы в модели Хиндмарш-Розе: O – устойчивое состояние равновесия, L – устойчивый предельный цикл, разделенный сепаратрисой седла U , модифицировано из [31].

Кроме того, для моделирования динамики определенных нервных клеток известные модели нейронов модифицируют путем, например, добавления новых токов [47-49]. Также существуют детализированные биологически-правдоподобные модели, имитирующие механизмы генерации и передачи нервного импульса. Такие модели представляют интерес в фундаментальных исследованиях сложных динамических систем. Однако для моделирования больших спайковых нейронных сетей целесообразнее использование достаточно простых моделей для описания распространения импульса возбуждения по нервному волокну, например, модификация модели Фитцхью-Нагумо, содержащую только две динамические переменные, имеющую радиотехническую имплементацию и демонстрирующую динамическое разнообразие при смене параметров системы [3, 50]. Модифицированная модель Фитцхью-Нагумо включает в себя потенциал-подобную переменную, имеющую кубическую нелинейность, которая позволяет воспроизводить самовозбуждение через положительную связь, и переменную восстановления, имеющую линейную динамику, которая обеспечивается отрицательной обратной связью. На рисунке 3 представлена модифицированная модель Фитцхью-Нагумо с кубической нелинейностью, выполненной с помощью туннельных диодов. Уравнения системы получены в соответствии с законом Кирхгофа, затем проведено введение безразмерных параметров и нормализация системы. Модель демонстрирует бифуркацию Андронова-Хопфа [50].

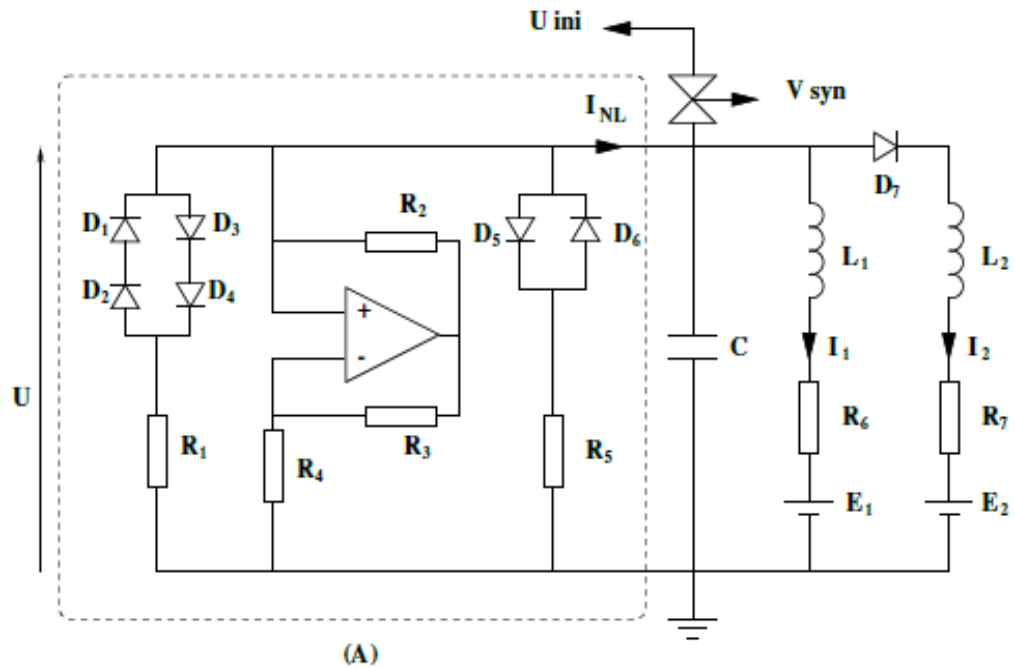


Рисунок 3 – Радиотехническая схема модифицированного генератора Фитцхью-Нагумо, модифицировано из [3].

7.3 Модели синаптической передачи сигналов между нейронами

Объединение нейронов как элементов единой системы происходит за счет, так называемых, синаптических связей, имеющих сложную пространственную архитектуру и обеспечивающих разнообразный характер межэлементных взаимодействий [51]. Известно, что взаимодействие между нейронами мозга осуществляется посредством синаптических контактов [19]. Такие контакты обеспечивают однонаправленную передачу сигналов от передающего нейрона (пресинаптического) к принимающему (постсинаптическому). Отметим, что взаимодействующие нейроны могут находиться на достаточно большом расстоянии друг от друга. Канал связи обеспечивается распространением нервного импульса по аксону передающей клетки, длина которого может достигать сотен сантиметров. Одним из эффектов синаптической связи является вынужденная синхронизация принимающего нейрона с передающим [52, 53]. Для имитирования межнейронного взаимодействия модели нейронов связывают между собой

при помощи разностной или однонаправленной электрической связи. В 2012 году для моделирования синапсов впервые было предложено использовать активный оптический канал связи между нейронными генераторами с использованием оптоволоконных лазеров [10, 11]. Такая система позволяет передавать сигналы между генераторами и использовать лазер в качестве синапса для управления динамикой активного канала связи. При сравнительно простой динамике нейроноподобного генератора такая связь позволила получить широкое разнообразие синхронных, квазисинхронных и хаотических режимов. Также были построены бифуркационные диаграммы, иллюстрирующие различные режимы синхронизации, в зависимости от значений контрольных параметров для двух схем включения лазера с диодной накачкой и с модуляцией потерь резонатора.

На плоскости параметров $(m_0:d)$ авторами [10] была выявлена характерная структура областей, соответствующих различным соотношениям частот колебаний ведущего и управляемого искусственных нейронов, называемая «языками Арнольда». Между «языками» существуют области с нерегулярным соотношением частот (рисунок 4).

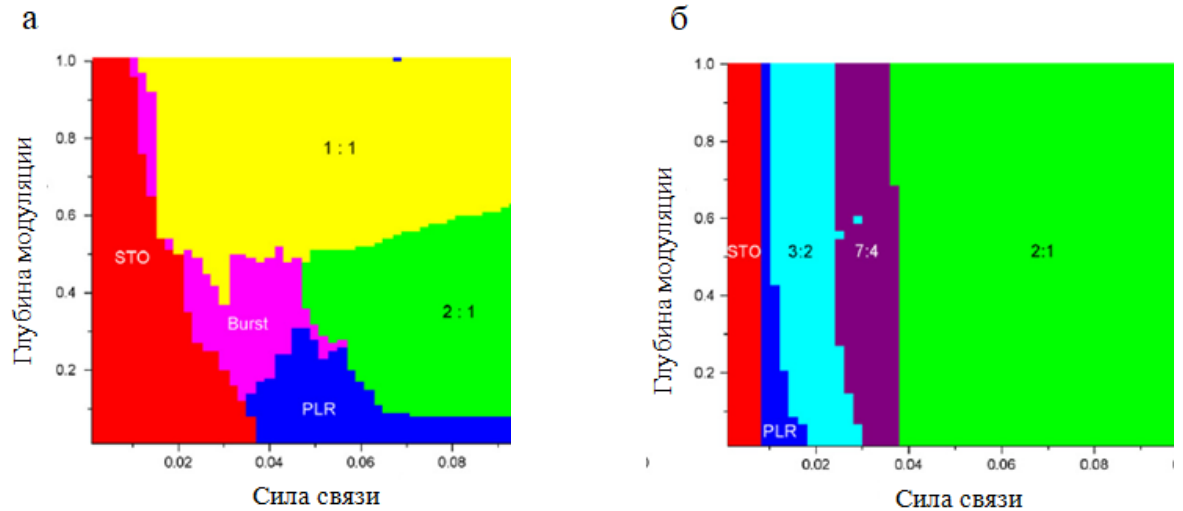


Рисунок 4 – Плоскость параметров ($m_0:d$) для системы с а) модуляцией потерь в резонаторе; б) модуляцией диодной накачкой, модифицировано из [10].

На рисунке 4 обозначение STO – область подпороговых колебаний. Показана область образования берстов - Burst. Область с обозначением PLR включает в себя режимы синхронизации с рациональным соотношением частот 5:3, 10:6, 3:2, 7:4, 12:7, 14:8, 5:3, 9:5, 16:9, 23:13, 14:8, 19:10, и 11:9 [10]. Подобное разнообразие динамических режимов системы говорит о пластичности – гибкости предложенного оптического синапса. Под пластичностью понимается возможность адаптивного изменения силы связи между нейронами в зависимости от активности.

Эффект пластичности присущ почти всем нейрональным клеткам. Правило пластичности, сформулированное Хэббом, говорит об увеличении силы связи между нейронами при воздействии ведущего (пресинаптического) нейрона на управляемый (постсинаптический). Зависимость эффективности синаптической связи (усиление связи — потенцияция, спад — депрессия) от разности прихода нервного импульса на синаптическую терминаль называется механизмом spike timing dependent plasticity — STDP. Механизм STDP реализуется следующим образом. Если постсинаптический импульс возникает во временном интервале после

пресинаптического импульса, то эффективность синаптической передачи увеличивается. Если же пресинаптический импульс следует за постсинаптическим, то эффективность уменьшается. Несмотря на всю простоту, данный феномен позволяет связать высшие когнитивные функции, такие как обучение и память, с молекулярными и клеточными процессами, лежащими в основе передачи сигнала в нейрональных сетях.

Синаптическая пластичность впервые стала рассматриваться как механизм высших когнитивных функций на основе теоретического анализа в 1949 г. [54]. В настоящее время известны, математически сконструированы, проанализированы многие модели вариаций STDP-механизмов [55-57], также была продемонстрирована электрическая имплементация STDP [58]. Разнообразие моделей синаптической пластичности отражает важность и актуальность этого явления в описании процессов обработки информации и функционировании мозга.

7.4 Модели взаимодействующих ансамблей нейронов

При исследовании коллективных процессов в ансамблях нейроноподобных элементов основным вопросом является способность таких систем формировать пространственно-временные структуры – паттерны. Эта проблема широко изучалась в связи с различными аспектами как нейродинамики, так и других областей нелинейной физики. Были исследованы процессы формирования стационарных пространственных структур в бистабильных системах [59-61], синхронизации ансамблей автоколебательных систем [62], синхронизации хаотических систем [63], явление кластерообразования [64,65], формирования химерных состояний динамических систем, при которых в одной однородной системе в разных областях пространства сосуществуют синхронные и асинхронные режимы. [66, 67]. Полученные результаты позволяют оценить области параметров существования и устойчивости тех или иных динамических режимов, условия их формирования и основные динамические, статистические и информационные характеристики. Другой ключевой проблемой является

изучение вынужденных процессов в нелинейных динамических системах. Основу составляют классические результаты по синхронизации автогенераторных систем внешним сигналом, нашедшие новые приложения при изучении преобразования сенсорных сигналов нейроноподобными системами. Задача о взаимодействии автогенераторных систем широко изучалась в связи с исследованием процессов в самых различных областях: электрической активности кардиомицитов - клеток сердечной ткани [69], процессов преобразования информации хаотическими системами [68,70], кодирования и декодирования в нейронных системах [71,72], процессов в системах автоматического регулирования [12,13]. Задачи хранения и преобразования информации многоэлементными нейроноподобными системами приводят к изучению и моделированию так называемых паттернов нейрональной активности (пачек нервных импульсов) с заданными пространственными и временными характеристиками [73]. Модель ассоциативной памяти, впервые предложенная Хопфилдом в 80-е годы прошлого столетия, открыла новый период в приложении идей и методов статистической физики в нейронауке [68]. Сеть Хопфилда представляет собой рекуррентную нейронную сеть, паттерны в которой формируются за счет состояния равновесия сети, которое является локальным минимумом функции Ляпунова. Таким образом, динамика нейронной сети Хопфилда управляема с помощью функции Ляпунова: рассматривая систему с любого начального состояния, состояние системы переходит в минимум функции Ляпунова, что соответствует феномену ассоциативной памяти. Представленная Хопфилдом теория была подтверждена экспериментально в исследованиях на обезьянах. Когда обезьяна вспоминала первый стимул, были обнаружены нейроны, которые проявляют повышенную селективную нейронную активность в течение всей задержки, которая обычно составляет несколько секунд. Модель Хопфилда также объясняет формирование кратковременных связей между состояниями в последовательности обучения. Как показано экспериментально, нейроны отображают группу

элементов, которые имеют соседние позиции в обучаемом наборе. При этом элементы могут быть полностью некоррелированы друг с другом□. Это может быть объяснено модификацией Хэбба для нейронов, которые изначально представляли соседние элементы. Основанные на сетях Хопфилда различные модели многоэлементных нейронных сетей [70] позволили симулировать правила обучения Хэбба [54] для построения теоретических моделей явления ассоциативной памяти. На основе теоретических исследований явления ассоциативной памяти были построены нейронные сети перцептронного типа (от лат. «восприятие» – то есть модель восприятия информации мозгом), положившим начало развитию нейрокомпьютерного вычисления [74-77].

Позднее были разработаны нейронные сети, представляющие собой массив динамических систем (ячеек, клеток) – клеточные нейронные сети или клеточные нелинейные сети (CNN- Cellular Neural Networks) [78, 79]. Такие нейронные сети были сконструированы на основе интегральных микросхем. Среди многочисленных приложений клеточных нейронных сетей наиболее распространенной является обработка изображений (отметим, что системы технического зрения на основе компьютеров CNN коммерчески доступны). Эти системы представляют интерес и в качестве объекта исследований нелинейной динамики, так как имеет место преобразование динамических структур и возникновение широкого спектра динамических состояний [80,81].

В области нелинейной динамики и радиофизики широко изучаются сложные эффекты, связанные с образованием новых структур активности, особое внимание уделяется задачам присвоения определенной конфигурации в больших нейронных сетях и выявлением колебательных свойств нейронных сетей. В качестве примера можно привести фазовую модель нейронной сети Курамото, где в качестве нейронов выступали модели фазовых осцилляторов [82, 83], взаимодействующих в определенной конфигурации. Для этой модели характерно возникновение фазовых

кластеров – существование синфазных и противофазных колебаний в пространстве. Фазовые генераторы Курамото используют для сегментации изображения, где каждая выделенная особенность кодируется ансамблем синхронных генераторов, как в биологически правдоподобных системах. Подобные модели предназначены для выполнения цветовой сегментации и сегментации объектов с использованием явлений синхронизации между генераторами при обработке изображений за счет работы многоядерной нейронной сети [84]. Проблема синхронизации осцилляторов Курамото с неидентичными генераторами (неидентичные собственные частоты) исследовалась в работах [85]. Были продемонстрированы не только кластерные, но и химерные решения на модели идентичных фазовых генераторов Курамото-Сакагучи [86]. Было показано, что определенная конфигурация кластера и собственную частота генераторов, которые обеспечивают способность восстанавливать конфигурацию синхронизации кластера после возмущения состояний осцилляторов, то есть асимптотическую устойчивость [87]. Прикладной аспект построения искусственных нейронных сетей связан с перспективами построения новых информационных, адаптивных и самоорганизующихся систем.

7.5 Мемристивные структуры как элемент нейроморфной системы

Одним из наиболее перспективных направлений в области построения адаптивных нейронных сетей и систем на их основе является применение тонкопленочных мемристивных устройств. Мемристоры или «резисторы памяти» работают как резисторы и в то же время обладают памятью. Впервые «резисторы памяти» были предложены Леоном Чуа в 1971 году [88]. Как элемент электрической цепи физическая модель мемристора – мемристивное устройство представляет собой наноструктуру, например, «металл-оксид-металл», способную менять сопротивление в зависимости от величины поступающего на вход электрического сигнала. Первая физическая модель мемристора – мемристивное устройство – была представлена исследователями лаборатории Hewlett-Packard (HP) [89]. В случае

неорганического твердотельного мемристивного устройства изменение сопротивления происходит за счет обратимой перестройки атомной структуры в нанометровой области пленки диэлектрика, расположенной между двумя проводящими электродами. При отключении питания заданное резистивное состояние хранится длительное время, что позволяет использовать такие структуры при создании устройств энергонезависимой резистивной памяти (RRAM – Resistive Random Access Memory) и логических устройств [90,91]. Мемристивные наноструктуры конденсаторного типа «металл-оксид-металл» (так называемые металл-оксидные наноструктуры) формируются на стандартной кремниевой пластине, совместимы с КМОП (комплементарная логика на транзисторах металл-оксид-полупроводник)-технологией создания современных аналоговых и цифровых электронных микросхем, а локальность процессов, отвечающих за резистивное переключение, обеспечивает высокую степень миниатюризации (единицы нанометров), быстродействие (десятки наносекунд) и низкое энергопотребление (доли пикоджоулей). Таким образом, способность мемристивной структуры изменять проводимость под действием импульсных сигналов делает ее почти идеальным электронным аналогом синапса [92].

Планомерное улучшение технологии мемристивных устройств и повышение их рабочих характеристик (повышением воспроизводимости резистивного переключения) позволило использовать мемристивные устройства в нейроморфных системах [93, 94]. Стоит отметить, что исследования, направленные на поиск наилучших архитектур, технологических процессов и конструктивных особенностей при создании мемристивных устройств не теряют свою актуальность. Благодаря этому нейроморфные системы, аппаратно реализованные на основе больших массивов мемристивных наноструктур, имитирующих функции как биологических синапсов, так и биологических нейронов демонстрируют

существенный прогресс. Например, в исследовании [95] сообщается, что в структурах Ag/SiGe/p-Si можно сформировать настраиваемые дислокационные каналы для проводящих ионных мостиков, отличающиеся высокой пространственной и временной однородностью электрических процессов. Специальные каналы [96] для ионного транспорта в твердотельном слое электролита SiGe позволяют значительно уменьшить пространственные и временные изменения электрических характеристик в резистивных коммутационных нейроморфных запоминающих устройствах. Более сложный подход к исследованию нейроморфных систем, основанных на мемристивных устройствах, заключается в использовании таких устройств для реализации правил обучения на основе синаптической пластичности. Зависимость эффективности синаптической связи (усиление связи — потенцияция, спад — депрессия) от соотношения времен прихода импульса на синапс (механизм *spike timing dependent plasticity* — STDP) была продемонстрирована в мемристивных системах [97,3]. Для демонстрации различных форм STDP-механизма используют непрерывный (аналоговый) характер изменения сопротивления в мемристивных структурах под действием пре- и постсинаптических сигналов с формой, подобной биологическим импульсам — спайкам [4]. В некоторых схемах также предусмотрена синаптическая пластичность, зависящая от времени (STDP), отвечающая, как принято считать, за долговременную память [98,99]. Однако стоит отметить, что данное правило выполняется на мемристивных устройствах в следующем виде. Сигнал от предполагаемых пре и постсинаптических нейронов складывают численно. Результирующую функцию вычисляют путем сложения прямого и обратного (инвертированного) сигналов, а затем исследуют влияние такой «сложной» функции на мемристор (рисунки 5а,б). Если амплитуда полученного сигнала допускает переключение мемристивного устройства, то считается, что связь усилилась, если же не допускает — то связь между пре и постсинаптическими нейронами ослабилась (см. рисунок 5в) [100]. По данным вольтамперных

характеристик мемристора строят кривую STDP, где весами служит проводимость, модельные результаты подтверждают экспериментальные (см. рисунок 5в) [101].

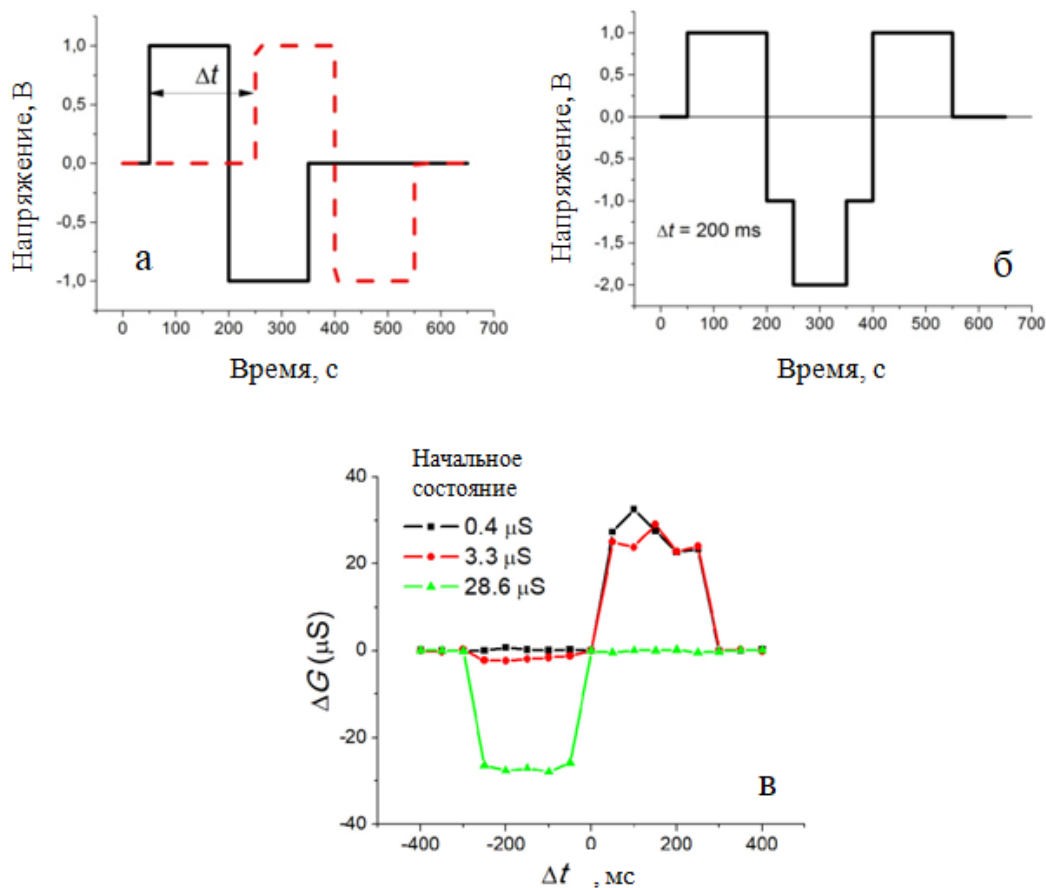


Рисунок 5 – Мемристивное правило STDP: а) Пресинаптический (сплошная черная кривая) и постсинаптический (пунктирная красная кривая) сигналы, б) Результирующая функция, в) Кривая изменения веса, модифицировано из [101].

Предпосылками к изучению мемристивных устройств методами теории колебаний и построению динамических нейроморфных мемристивных систем послужили работы по изучению ответа мемристивного устройства на колебательную активность классических генераторов Ван-дер-Поля [102, 103]. Впоследствии было показано, что мемристивное устройство способно обеспечивать адаптивную связь [104] между нелинейными нейроподобными системами.

7.5.1 Сложные нейронные сети, основанные на мемристивных устройствах

В настоящее время мемристивные устройства и системы на их основе активно исследуются математическим сообществом как мультистабильные системы, обладающие большим потенциалом для расширения фундаментальных основ теории нелинейной динамики, однако подобные модели, не подкрепленные экспериментом, лишь качественно отражают свойства резистивного переключения мемристоров. Стоит отметить несколько теоретических работ по моделированию новых нейроноподобных генераторов, в которых мемристивное устройство используется в качестве нелинейного элемента, имитируя работу потенциал-зависимых ионных каналов, а также исследуется взаимодействие полученных генераторов [105, 106]. Представляют интерес работы по математическому и численному моделированию мемристивных нейронных сетей. На основе мемристивных моделей нейронов Хиндмарш-Розе [107, 108] и мемристивных синапсов удалось построить кольцевую сеть и исследовать синхронизацию и коллективную динамику, продемонстрировать химерные состояния сложной мемристивной динамической искусственной нейронной сети [109]. Химерные состояния в сложной пространственно-временной модели состоят из сосуществующих областей пространственно-когерентной и некогерентной динамики, подобные состояния удалось продемонстрировать в мемристивной нейронной сети Хопфилда [110]. Есть основания полагать, что сосуществование когерентных и некогерентных состояний имеет отношение к динамике реальных процессов в мозге.

Большие успехи в нанотехнологиях, физике твердого тела, нелинейной динамике наряду с работами исследователей-нейробиологов и врачей-нейрохирургов позволили развиваться новым направлениям в медицине — нейроинженерии и нейропротезировании.

7.6 Нейроинженерный подход для восстановления мозга при травмах и нейродегенеративных заболеваниях

Одним из важнейших путей развития нейроморфных мемристивных систем является использование их в нейроинженерии и нейропротезировании. В настоящее время для лечения последствий различных нейродегенеративных заболеваний и травм головного мозга исследователи и медики обращаются к регенеративным нейротехнологиям, в частности, к нейроинженерным подходам [111, 112]. Нейроинженерный подход заключается в создании биогибридной архитектуры, которая связывает искусственное управляющее устройство с мозгом: препятствует нейрональной активности или же наоборот инициирует нейрональную активность. Из литературных источников известно, что нейроинтерфейсы могут в конечном итоге восстановить утраченные моторные функции у пациентов с нарушением работы двигательного аппарата [113, 114]. Текущие исследования в области развития внутрикортикальных мозг-компьютерных интерфейсов были сосредоточены на пациентах с неповрежденными корковыми структурами, к примеру, как при повреждении спинного мозга [115]. В то же время, известны работы, в которых исследовалась возможность применения нейропротезов в качестве терапии последствий инсульта [116].

В инженерном подходе к регенерации мозга используются искусственные устройства для восстановления физиологической функции мозга посредством: стимуляции центральной нервной системы (нейромодуляция), связывания мозга с конечным эффектором (мозг-компьютерный интерфейс), замены/замещения поврежденной ткани головного мозга (нейропротезирование).

7.6.1 Нейромодуляция

Нейромодуляция относится к методам различного уровня инвазивности, используемых для стимуляции выбранных областей мозга, активируя работу этих областей в терапевтических целях у тяжелобольных

пациентов. В частности, нейромодуляция может быть использована для вмешательства и устранения патологической активности головного мозга и поддержки функционального восстановления мозга (в том числе после травмы) путем стимулирования явления пластичности мозга. Терапевтический эффект может быть достигнут посредством электрической или магнитной стимуляции, реализуемой методом транскраниальной магнитной стимуляции или транскраниальной электрической стимуляции или посредством электрических импульсов, воздействующих непосредственно на целевые области мозга (глубокая стимуляция мозга).

Первая прямая электрическая стимуляция коры головного мозга бодрствующего человека была выполнена в 1874 году Робертом Бартоловым [117]. С тех пор электротерапия интенсивно изучается для лечения широкого спектра неврологических и психических расстройств [117-120]. Появление первого стереотаксического аппарата для людей в конце 1940-х годов [121] сделало применение глубокой стимуляции мозга возможным. Стереотаксическая глубокая стимуляция мозга была впервые применена в начале 50-х годов [122] для лечения пациентов [123]. В начале 90-х годов этот метод нашел применение как самостоятельный терапевтический подход для борьбы с нарушениями движения [124-126]. Несколько клинических испытаний также показали многообещающие терапевтические эффекты против эпилептических синдромов [111-120] хронической боли [127] и психиатрических синдромов [128]. Несмотря на инвазивность, большая популярность глубокой стимуляции мозга обусловлена тем, что данный подход нацелен на специфические (малые и глубокие) области мозга благодаря стереотаксическим и визуализационным функциям, также данный подход признан относительно безопасным.

Что касается алгоритмов, используемых для управления стимулирующим устройством, то системы, используемые в настоящее время в клинической практике, в основном обеспечивают стимуляцию с фиксированной частотой (также называемую периодической стимуляцией).

Поскольку на их функционирование не влияет текущая деятельность мозга, эти устройства не обладают интеллектуальными характеристиками; скорее они действуют как стимуляторы работы мозга, то есть осуществляют однонаправленное действие. Алгоритм работы таких устройств относится к устройствам разомкнутого типа. Это означает, что механизм обратной связи не задействован для перенаправления модулированной активности мозга обратно на устройство и корректировки в реальном времени алгоритма управления.

На практике нейромодуляция с помощью устройств разомкнутого типа не дает возможности индивидуализированного лечения и приводит к недостаткам в виде повышенного стресса ткани мозга, а в случае глубокой стимуляции мозга и сокращения срока службы батареи стимулятора.

Новейшие методы нейромодуляции используют электрическую мозговую активность для запуска стимулирующего аппарата. Поскольку активность этих устройств зависит от обратной связи, полученной от мозга, такие устройства называют устройствами замкнутого типа.

С помощью алгоритма стимуляции мозга крыс было продемонстрировано, что потеря управления движением может быть успешно восстановлена путем подачи электрических импульсов на определенные области коры с заданной задержкой после обнаружения электрографического события в соматосенсорной коре [129]. Этот простой и в то же время эффективный протокол стимуляции на основе фазовой синхронизации, определенный авторами как «стимуляция в зависимости от активности», является одной из реализаций мостового нейропротеза. Аналогичная конструкция использовалась для снижения симптомов болезни Паркинсона [128].

7.6.2. Нейропротезирование

Другим вариантом инженерного подхода к восстановлению активности мозга является нейропротезирование, при котором искусственная система (аппаратная или программная) используется для шунтирования или

замещения поврежденной области мозга с целью восстановления утраченного функционала. В 1993 году Сильвия Ренауд с коллегами впервые установили контакт между искусственным нейроном и биологической нейронной сетью [131]. Эволюция данной работы, посвященная воссозданию таламокортикального пути при помощи соединения биологической сети и искусственной сети, воспроизведенной на основе аналоговой микросхемы, была опубликована в журнале *Nature* [132]. Данный подход позволил работать с реальной биологической системой при этом осуществляя полный контроль за параметрами искусственного нейрона. В 2000 году была представлена первая гибридная нейророботизированная система: двухстороннее взаимодействие между мозгом миноги и небольшого мобильного робота [133]. Указанные исследования позволили говорить о новой концепции нейропротезирования («протезирования мозга»), нацеленной на замещение поврежденной нервной ткани при помощи искусственных компонентов или на шунтировании двух областей мозга для поддержания функционального восстановления после повреждения.

Первый пример заместительного нейропротеза был предложен группой Теодора Бергера, работавшей над созданием протеза гиппокампа для улучшения памяти в экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*. Была представлена компьютерная модель, воспроизводящая нелинейную функцию передачи входной импульсной последовательности нейронной сети в выходную [135].

Нейроморфные устройства (инженерные системы, имитирующие сложную параллельную обработку сигналов человеческим мозгом) представляют новейшие тенденции в заместительных регенеративных технологиях. В 2015 году был представлен аппаратный комплекс, выполняющий функции мозжечка: электронный чип был связан в реальном времени с входным и выходным ядрами мозжечка анестезированной крысы, что позволило добиться функциональной реабилитации [136]. Команда проекта Brain Wow представила первые результаты по созданию

нейроморфного протеза для замещения кластера в сложной нейрональной сети диссоциированных нейронов [137]. Нейроморфные устройства имеют большое разнообразие архитектур, что теоретически дает неограниченное количество реализаций и возможностей применения.

В 2006 году было показано, что реорганизация в кортикальных нейронных сетях может быть индуцирована пластичностью под воздействием причинной взаимосвязи между пресинаптической и постсинаптической активностями [137]. Позже данные результаты были применены при разработке первого примера мостового протеза для функционального связывания двух областей мозга крысы с травмой мозга [138].

Таким образом, инженерный подход к регенерации нейронных сетей мозга после травмы дает значительно больший контроль в сравнении с биологическим подходом. Но обратной стороной является ограниченная гибкость и технологические ограничения. Кроме того, стоит отметить, что структурная пластичность, присущая биологическим нейронам, не может быть воспроизведена аппаратно, поскольку набор электронных компонентов остается неизменным.

7.7 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 разработки и исследования радиофизических моделей и систем, описывающих динамику нейронов и нейрональных сетей. Системы, в состав которых входят мемристивные устройства, демонстрируют такие сложные динамические режимы, как хаос. Подобные системы играют важнейшую роль в развитии нейросетевых архитектур. Использование методов и подходов нелинейной динамики позволяет описать детерминированную эволюцию нейроморфных и нейроноподобных систем во времени и в пространстве, а в сочетании с мемристивными

наноматериалами построить систему, способную к самоорганизации. В последнее время, как показал литературный обзор, такие научные задачи находятся в фокусе внимания многих научных сообществ. В связи с проявлением мемристивными устройствами свойств адаптивности в составе нейроморфных систем появилась перспектива построения более гибких устройств управления и мониторинга нейрональной активности. Стоит отметить, что подобные радиофизические системы актуальны не только для развития фундаментальных основ нелинейной динамики, но и в прикладном значении для задач нейроинженерии и нейропротезирования. Благодаря развитию междисциплинарного подхода появляются новые горизонты в исследовании мозга в норме и патологии, разработка нейроинженерных протезов особенно актуальна в наше время исходя из высокой потребности больных нейродегенеративными заболеваниями в повышении качества жизни за счет возможного восстановления поврежденных участков мозга.

Глава 1. Натурное изучение системы оптоволоконно связанных нейроноподобных генераторов Фитцхью-Нагумо

В главе 1 проведено исследование радиофизической модели синаптически связанных нейроноподобных генераторов, взаимодействующих через оптоволоконный канал связи, которая имитирует синаптическую передачу импульсных сигналов между нейронами мозга. Воздействие на принимающий генератор осуществлено при помощи фотодиода, управляемого сигналом из оптоволоконка. Установлено, что оптоволоконный канал связи может обеспечить вынужденную синхронизацию. Экспериментально получены режимы синхронизации с различным соотношением частот.

1.1 Теоретическая часть

Для изучения динамики отдельного нейрона использован аналоговый генератор Фитцхью-Нагумо с кубической нелинейностью, выполненной с помощью диодов. Система дифференциальных уравнений Фитцхью-Нагумо выводится путем нормализации уравнений, полученных в соответствии с законом Кирхгофа [3]. Эта модель содержит потенциал-подобную переменную (u) и «восстанавливающую функцию», определяющую динамику ионного тока (v), нелинейность кубического вида, параметр деполяризации, характеризующий порог возбуждения (I), и малый параметр системы ε .

Модель описывается следующими уравнениями:

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= f(u) - v \\ \frac{dv}{dt} &= \varepsilon(g(u) - v) - I\end{aligned}\quad (4)$$

u – мембранный потенциал пресинаптического нейрона.

v – «восстанавливающая» переменная (определяет динамику ионного тока, отвечающего за восстановление равновесного потенциала клетки) для пресинаптического нейрона.

$f(u) = u - u^3/3$ – нелинейность кубического вида.

$g(u) = \alpha u$, если $u < 0$, $g(u) = \beta u$, если $u \geq 0$, α, β отвечают за форму и расположение v -изоклины, ε – малый параметр

Полученная система обыкновенных дифференциальных уравнений решена методом Рунге-Кутты в среде MATLAB.

Продемонстрированы границы областей устойчивости используемых в модели режимов. Состояние равновесия системы Фитцхью-Нагумо является локально устойчивым ($I = 0.9-1.45$, смотреть рисунок 6).

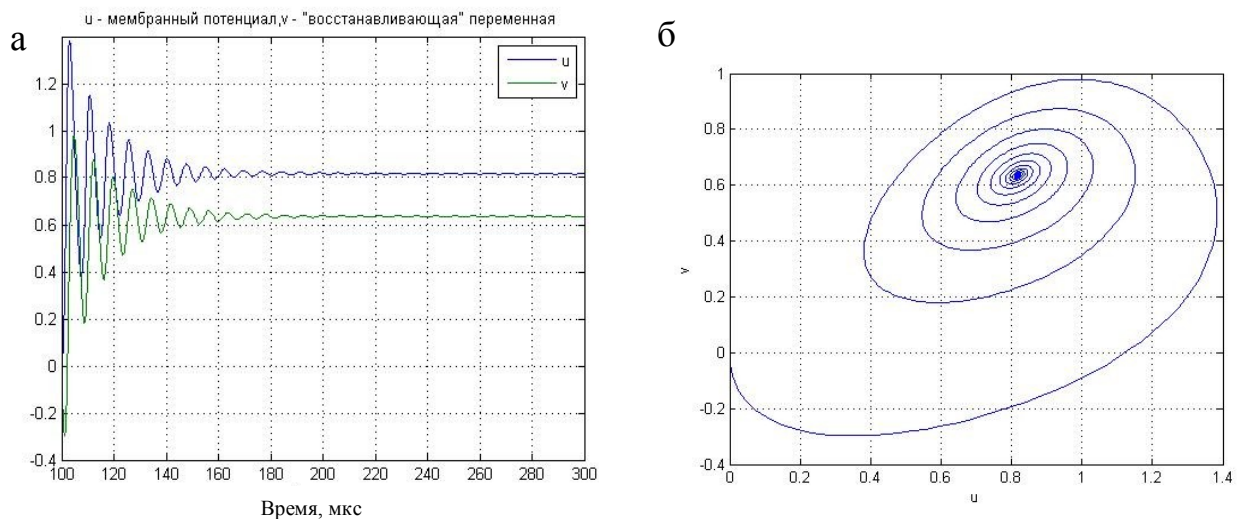


Рисунок 6 – Затухающие колебания: (а) временные серии, (б) плоскость амплитуд.

Однако, при достаточно сильном его возмущении, модель генерирует импульс возбуждения ($I = 0.01-0.218$, см. рисунок 7).

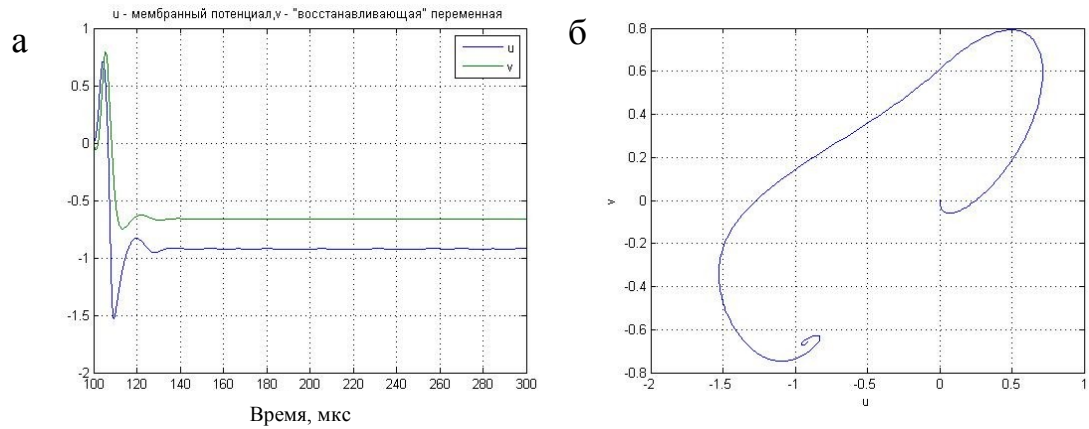


Рисунок 7 – Импульс возбуждения: (а) временные серии, (б) плоскость амплитуд.

Заметим, что при изменении параметров (при выборе рабочей точки на среднем участке вольтамперной характеристики) модель переходит в режим непрерывной генерации ($I = 0.219-0.850$, см. рисунок 8). На фазовой плоскости это соответствует рождению устойчивого предельного цикла.

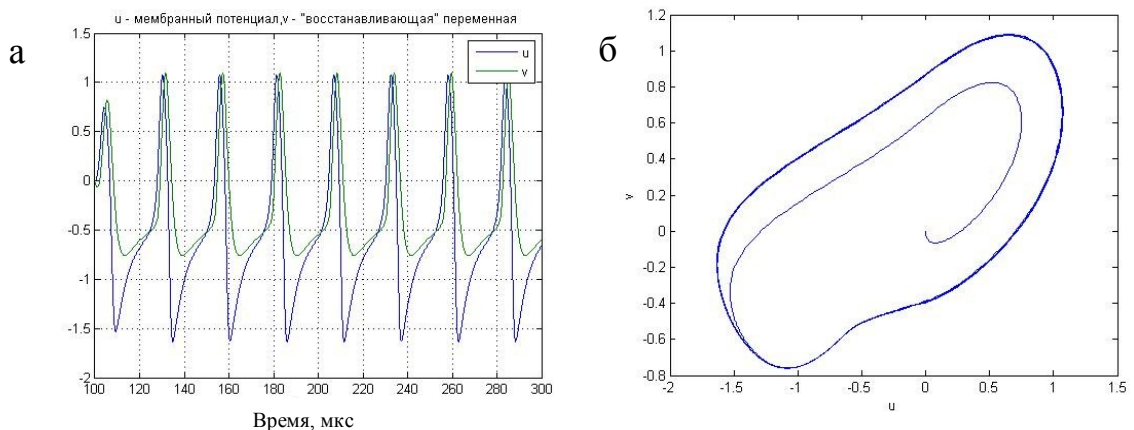


Рисунок 8 - Автоколебательный режим: (а) временные серии, (б) плоскость амплитуд.

1.2 Материалы и методы

В данной диссертационной работе представлен экспериментальный макет системы синхронизации двух нейроноподобных генераторов, связанных посредством прямого пассивного канала связи с использованием оптоволоконна и, показано, как такой оптоволоконный канал связи обеспечивает передачу сигнала, вынужденные колебания и синхронизацию принимающего генератора.

1.2.1 Нейроноподобный генератор Фитцхью-Нагумо

Экспериментальный макет включает в себя следующие основные блоки: управляющий (передающий) генератор Фитцхью-Нагумо, имитирующий генерацию импульсов пресинаптического нейрона; управляемый (принимающий) генератор Фитцхью-Нагумо, имитирующий генерацию импульсов постсинаптического нейрона. Взаимодействие генераторов осуществляется при помощи ИК-светодиода BL\ч L314IRBB на опорном генераторе и фотодиода TEMD 5000 на принимающем. Оптоэлектронная связь обеспечивает отсутствие внешних воздействий на передаваемый сигнал. Анализ сигналов произведен при помощи осциллографа TDS2012 фирмы Tektronix. В проводимых экспериментах диапазон частот генерации колебаний составлял 12...30 Гц, а длительность импульсов варьировали от 1 до 10 мкс. Каждый нейроноподобный генератор реализован в виде генератора импульсных сигналов на основе модельного нейрона Фитцхью-Нагумо (рисунок 9). Треугольниками на схеме обозначены операционные усилители mc1458, диоды 1N4148. Индуктивность была реализована схемой на операционном усилителе, а кубическая нелинейность была получена набором диодов. Конденсатор C0 моделирует емкость мембраны нейрона, потенциал V_3 , – имитирует равновесный потенциал, управляемый источником питания. В данной схеме напряжение от источника питания 1.5 В варьируют при помощи последовательного включения переменного резистора (от 0 до 150 кОм). С точки выхода генератора out сигнал U приходит на регистрирующее устройство (цифровой осциллограф), затем экспериментальные данные записываются в формате csv, bmp. Обработка полученных данных осуществлена в программе Origin 8.1.

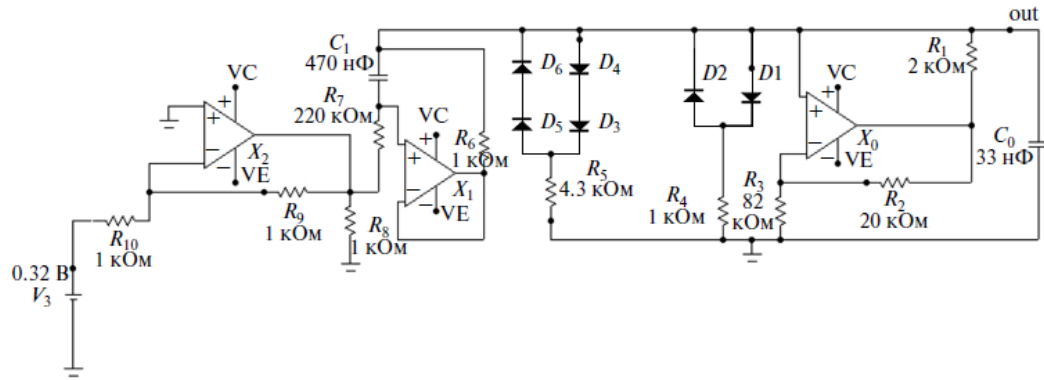


Рисунок 9 - Электрическая схема нейроноподобного генератора Фитцхью-Нагумо

1.2.2 Экспериментальная схема взаимодействия нейроноподобных генераторов

Взаимодействие между нейронными генераторами реализовано следующим образом (рисунок 10). Выходной сигнал с управляющего генератора поступает на светодиод, затем проходит по оптоволоконному каналу, далее поступает на фотодетектор D14 управляемого генератора, обеспечивая однонаправленную связь. В предлагаемой схеме связи (рисунок 11) сигнал поступал на светодиод D13 через резистор R24 сопротивлением 100 Ом. Управление коэффициентом передачи, и соответственно силой связи нейроноподобных генераторов, осуществлялось за счет варьирования нагрузочного сопротивления резистора фотодиода R25 от 1 кОм до 1 МОм.

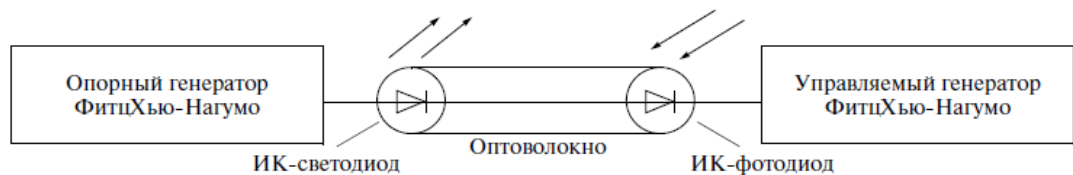


Рисунок 10 – Блок-схема оптоволоконной связи нейроноподобных генераторов.

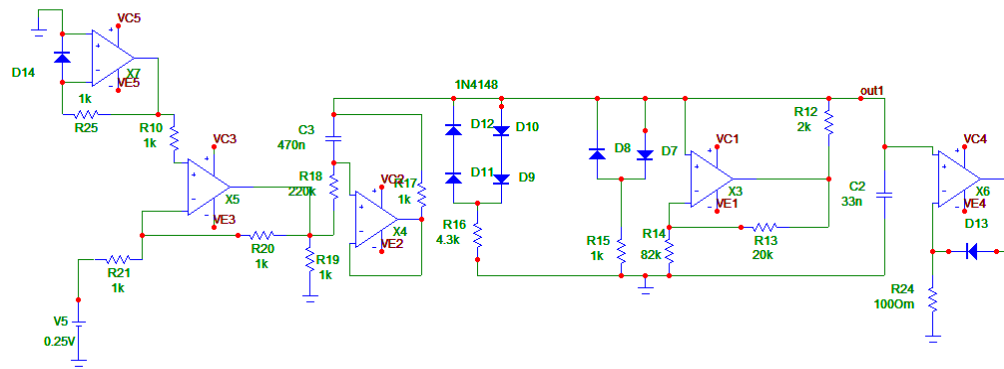


Рисунок 11 – Электрическая схема связи нейроноподобных генераторов Фитцхью-Нагумо.

1.3 Результаты

После тестирования и настройки модели, каждый из генераторов был переведен в автоколебательный режим. На рисунке 12 представлен рабочий режим непрерывной генерации сигнала нейроноподобного элемента Фитцхью-Нагумо (частота 22 Гц, амплитуда 0.6 В).

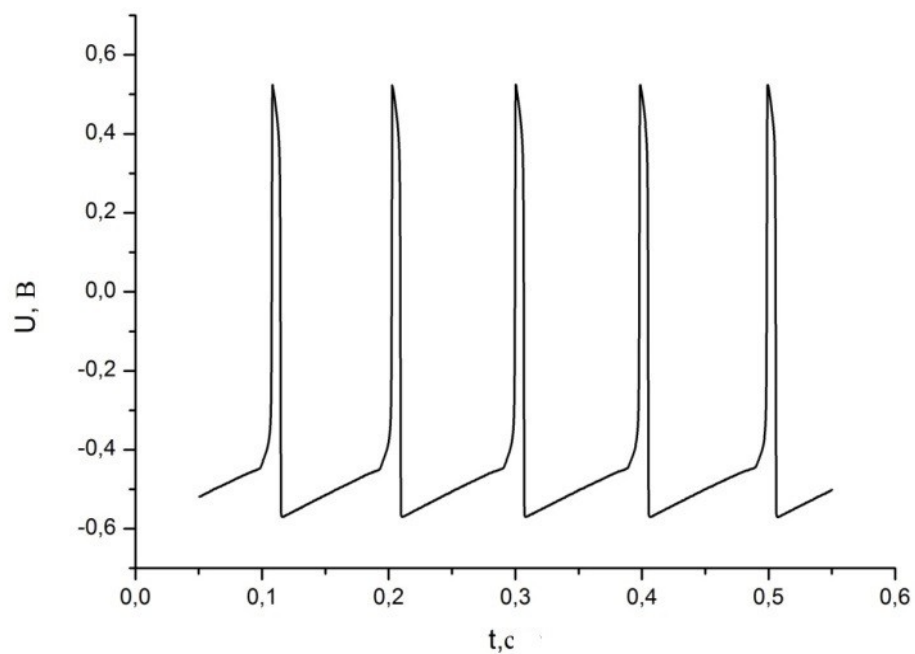


Рисунок 12 – Режим генерации автоколебаний нейроноподобного элемента.

Рассмотрим однонаправленное включение схемы связи нейроноподобных генераторов (рисунок 10). Сигнал с выхода управляющего генератора активирует ИК-светодиод, затем, распространяясь по оптоволокну, достигает фотодиода и поступает на вход второго генератора. При варьировании нагрузочного сопротивления от 1 кОм до 1 МОм были получены режимы синхронизации с соотношением частот $1 : 1$, $3 : 1$, $N : 1$, где N – количество импульсов пресинаптического электронного нейрона к каждому импульсу постсинаптического нейрона. При нагрузочном сопротивлении от 1 кОм до 500 кОм колебания передающего и принимающего генераторов асинхронны. При увеличении нагрузочного сопротивления (интервал 500...800 кОм) устанавливается режим синхронизации сигналов с соотношением частот $1 : 1$ (рисунок 13). На рисунке 13 штрихпунктирной кривой изображен сигнал управляемого генератора, сплошной кривой – сигнал управляющего генератора, амплитуда сигналов 0.6 В, частота 17...18 Гц.

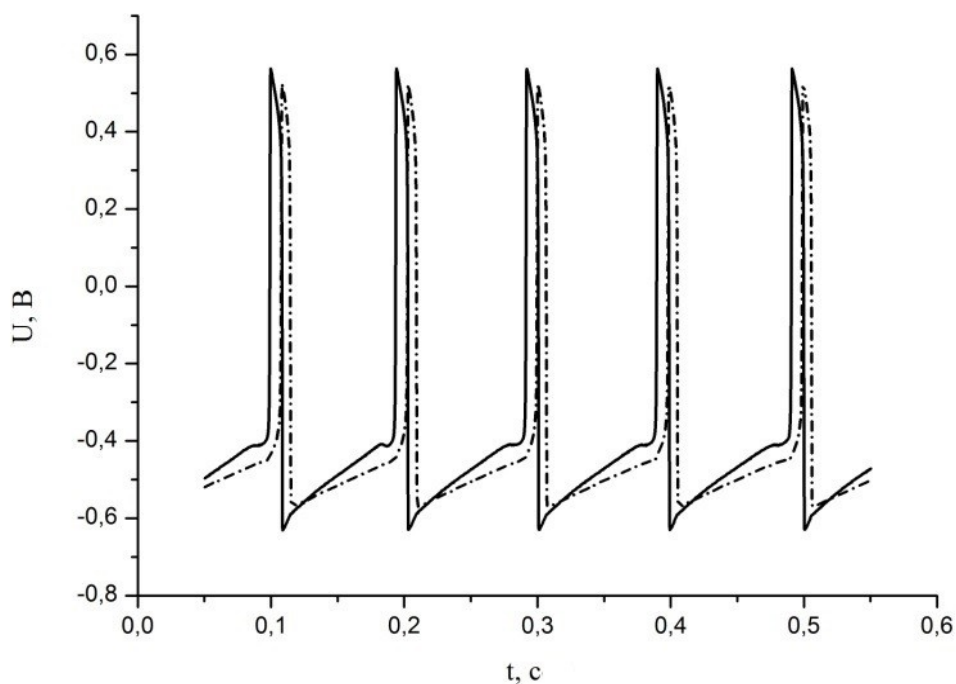


Рисунок 13 - Вынужденная синхронизация сигналов передающего и управляемого генераторов.

При дальнейшем повышении нагрузочного сопротивления (интервал 800...900 кОм) обнаруживаем режим синхронизации сигналов с соотношением частот 3 : 1 (рисунок 14). На рисунке 14 штрихпунктирной кривой изображен сигнал управляемого генератора, сплошной кривой – сигнал управляющего генератора, амплитуда сигналов 0.6 В, частота 7...9 Гц.

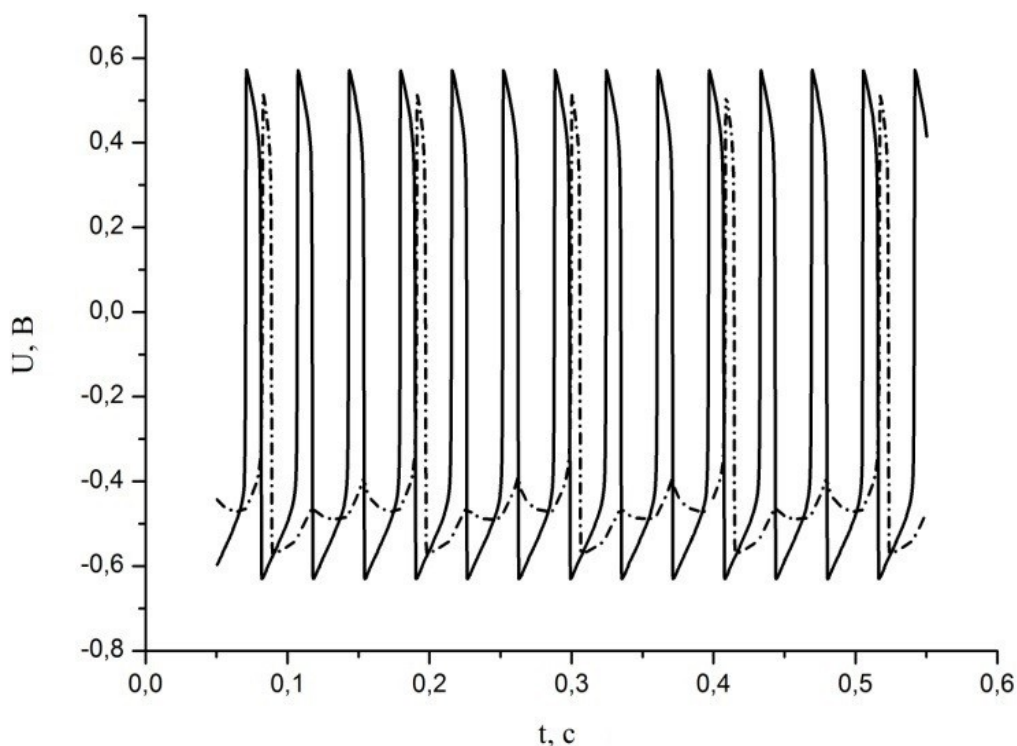


Рисунок 14 - Вынужденная синхронизация сигналов передающего и управляемого генераторов.

На рисунке 14 штрихпунктирной кривой изображен сигнал управляемого генератора, сплошной кривой – сигнал управляющего генератора, амплитуда сигналов 0.6 В, частота 7...9 Гц. На рисунке 14 задержка следования импульсов по времени составила несколько миллисекунд. При максимальном повышении сопротивления нагрузки фотодиода (интервал 900 кОм...1 МОм) установлен режим подпороговых колебаний (рисунке 15). На рисунке 15 штрихпунктирной кривой изображен

сигнал управляемого генератора, сплошной кривой – сигнал управляющего генератора, амплитуда сигналов 0.6 В, частота 4 Гц.

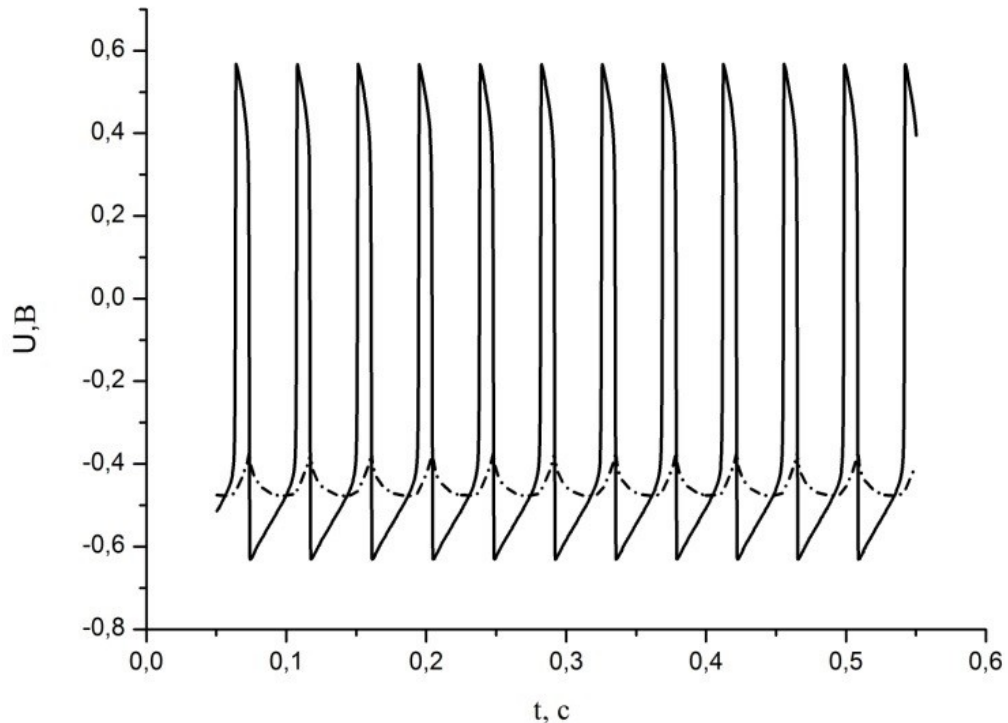


Рисунок 15 –Синхронизация сигналов передающего и управляемого генератора N : 1.

Отметим, что использование оптоволоконного канала связи открывает широкие возможности не только имитационного моделирования динамики синаптически связанных нейронов, но и перспективы построения оптоэлектронных интерфейсов, воздействующих на живые нейроны мозга.

Одним из вариантов использования модели является, например, введение оптоволокна непосредственно в мозг экспериментальным животным. В этом случае, в качестве принимающего генератора будут выступать живые нейроны, активируемые электрическим сигналом с фотодиода. Такая схема воздействия на мозг в отличие от традиционных оптогенетических воздействий с использованием фоточувствительных белков не требует генетических манипуляций с животными и позволит

осуществлять прямой оптоэлектрический интерфейс между нейроноподобными генераторами и живыми нервными клетками.

1.4 Заключение по Главе 1

Было проведено теоретическое исследование системы синхронизации, передачи и обработки информации на основе оптоволоконных нейроноподобных генераторов. Были показаны различные режимы колебаний сигнала постсинаптического нейрона в зависимости от контрольного параметра - силы синаптической связи. Был разработан и реализован радиофизический макет системы оптической связи на основе нейроноподобных генераторов. Было показано, что нейроноподобные генераторы, выполненные в виде радиотехнических схем, связанные посредством оптоэлектронной связи, способны демонстрировать синхронизацию N:1. Предложенная модель имеет ключевое значение для построения электронно-оптических интерфейсов и создания гибридных систем, состоящих из электронных нейроноподобных устройств и живых нейробиологических объектов.

1.4.1 По результатам данной главы на защиту выносятся следующие положения:

Нейроноподобные генераторы, выполненные в виде радиотехнических схем, связанные посредством оптоэлектронной связи, способны демонстрировать синхронизацию N:1.

Глава 2. Экспериментальное и теоретическое исследование взаимодействия нейроноподобных генераторов, связанных через мемристивное устройство

В данной главе диссертационной работы изучена стохастическая природа изменения резистивного состояния мемристивного устройства при воздействии периодических электрических сигналов разной формы. Впервые экспериментально показано, что изменение сопротивления мемристивных устройств под действием спайкоподобных сигналов обеспечивает адаптивную связь и синхронизацию нейроноподобных генераторов. Разработана теоретическая модель мемристивного устройства и проведено изучение воздействия нейроноподобного сигнала Фитцхью-Нагумо на мемристивное устройство. Также проведено исследование взаимодействия нейроноподобных генераторов, связанных через мемристивное устройство. На основе полученной модели удалось продемонстрировать явление синаптической пластичности и получить кривую STDP.

2.1 Теоретическая часть

Было проведено теоретическое изучение процессов резистивного переключения мемристивного устройства в ответ на нейроноподобный сигнал, а также взаимодействие генераторов, связанных посредством мемристивного устройства. Система, описывающая передачу сигналов от нейроноподобного генератора к мемристивному устройству, состоит из аналогового генератора Фитцхью-Нагумо и модели мемристивного устройства, соответствующей экспериментальному образцу $\text{Au/ZrO}_2(\text{Y})/\text{TiN/Ti}$.

Система дифференциальных уравнений, моделирующая воздействие нейроноподобного генератора Фитцхью-Нагумо на мемристивное устройство состоит из уравнений (4) и модели мемристивного устройства. Модель мемристивного устройства представляет собой сложную функцию. Модель мемристивного устройства была разработана на основе стандартного подхода

к описанию динамической реакции мемристора на электрическое воздействие – аналогового изменения сопротивления, аналогичного потенциации и депрессии [36], и физических закономерностей, наблюдаемых в экспериментах [15].

Модель описывается следующими уравнениями:

$$\begin{aligned}
 \frac{du}{dt} &= f(u) - v \\
 \frac{dv}{dt} &= \varepsilon(g(u) - v) - I \\
 j &= wj_{lin} + (1-w)j_{nonlin} \\
 j_{lin} &= u / \rho \\
 j_{nonlin} &= u \exp(b\sqrt{u} - E_b) \\
 w(t, u) &= A \exp\left(-\frac{E_m - \alpha_1 u}{kT}\right)
 \end{aligned} \tag{5}$$

Переменные и параметры уравнений Фитцхью-Нагумо:

v – «восстанавливающая» переменная (определяет динамику ионного тока, отвечающего за восстановление равновесного потенциала клетки) для пресинаптического нейрона.

u – мембранный потенциал, сигнал.

$f(u) = u - u^3/3$ – нелинейность кубического вида.

I – параметр деполяризации, характеризующий порог возбуждения.

$g(u) = \alpha u$, если $u < 0$, $g(u) = \beta u$, если $u \geq 0$, ε – малый параметр.

Параметры α , β определяют форму и положение v -изоклины над порогом возбуждения, оптимальные параметры выбраны в статье [3]: $\alpha = 0.5$, $\beta = 2$.

Параметры модели мемристивного устройства:

j – плотность тока.

w – параметр внутреннего состояния системы.

u – напряжение, поступающее на вход мемристивного устройства

ρ – удельное сопротивление.

b , α_I , A – коэффициенты, соответствующие экспериментальным данным.

t – время, T – температура, k – постоянная Больцмана.

E_m , E_b – эффективные барьеры.

Подход к моделированию мемристивной функции предусматривает введение так называемого параметра внутреннего состояния системы w , который определяется долей площади структуры, занятой проводящими филаментами, и ее изменением за счет миграции кислородных вакансий (эффективный барьер для миграции E_m), активированной джоулевым разогревом (kT) и электрическим полем / напряжением (u). Полная плотность электронного тока через мемристивную структуру складывается из линейной составляющей (j_{lin}), которая соответствует омической проводимости через филаменты, и нелинейной (j_{nonlin}), которая определяется транспортом через дефектные состояния в оксидном материале в области разрыва филаментов или в остальной части структуры. Нелинейный транспорт носителей заряда (эффективный барьер для миграции E_b) описывается законом Френкеля-Пула, исходя из аппроксимации вольтамперной характеристики в высокоомном состоянии. Плавный переход между высокоомным и низкоомным состояниями определяется динамическим вкладом в полный ток проводящих филаментов, а значит – параметром состояния.

Для сопоставления экспериментальных данных мемристивных устройств с результатами моделирования в математической модели мемристора учтена стохастичность микроскопических явлений, приводящих к изменению внутреннего состояния w динамической системы. К параметрам модели добавлена случайная величина, распределенная по нормальному закону, что позволило получить разброс вольтамперных характеристик, характерный для экспериментальных кривых. Учтены три основных источника стохастичности: энергетический барьер для перескока ионов E_m (дисперсия 10%), энергетический барьер E_b для прыжков электронов в механизме проводимости Пула-Френкеля в высокоомном состоянии

(дисперсия 1%) и величина омического сопротивления структуры в проводящем состоянии ρ (дисперсия 10%). Итоговый разброс напряжений переключения в основном связан со стохастичностью энергетического барьера для ионов, тогда как разброс резистивных состояний от цикла к циклу связан со стохастичностью процессов электронного транспорта.

При моделировании резистивного мемристивного переключения были получены вольтамперные характеристики, соответствующие экспериментальным данным (рисунок 16).

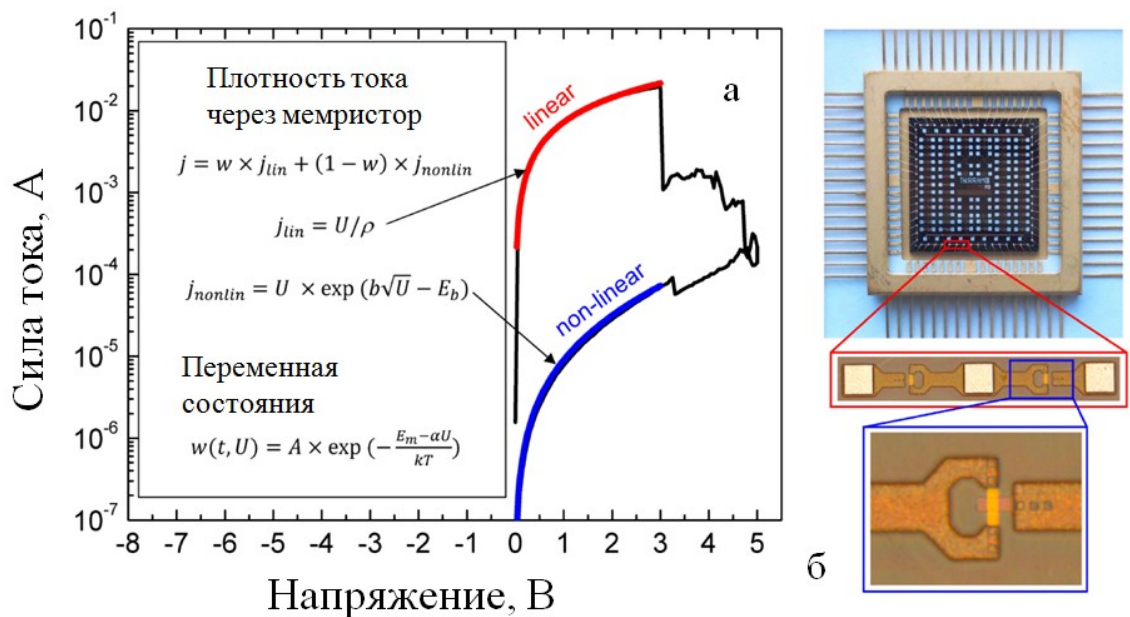


Рисунок 16 - Вольтамперные характеристики (а) мемристивного устройства на основе ZrO_2 (Y), реализованного на мемристивном чипе (б).

На рисунок 16 изображены численные результаты исследования резистивного переключения мемристивного устройства под воздействием нейроноподобного сигнала, а также приведено изображение мемристивного чипа – устройства, состоящего из нескольких мемристивных структур с отдельными выводами для соединения с внешними устройствами.

В ходе исследования было проведено теоретическое изучение токового ответа (синяя кривая на рисунке 17а) мемристивного устройства на нейроноподобный сигнал модели Фитцхью-Нагумо (красная кривая на

рисунке 17а) в течение 90 минут, частота около 30 Гц. Исследование показало, что при сравнительно небольшой амплитуде нейроноподобного сигнала переключения мемристивного устройства из высокоомного в низкоомное состояния не происходит (рисунок 17б), при увеличении амплитуды воздействия наблюдается резистивное переключение, процессы SET и RESET отражают скачкообразное изменение тока через мемристивное устройство.

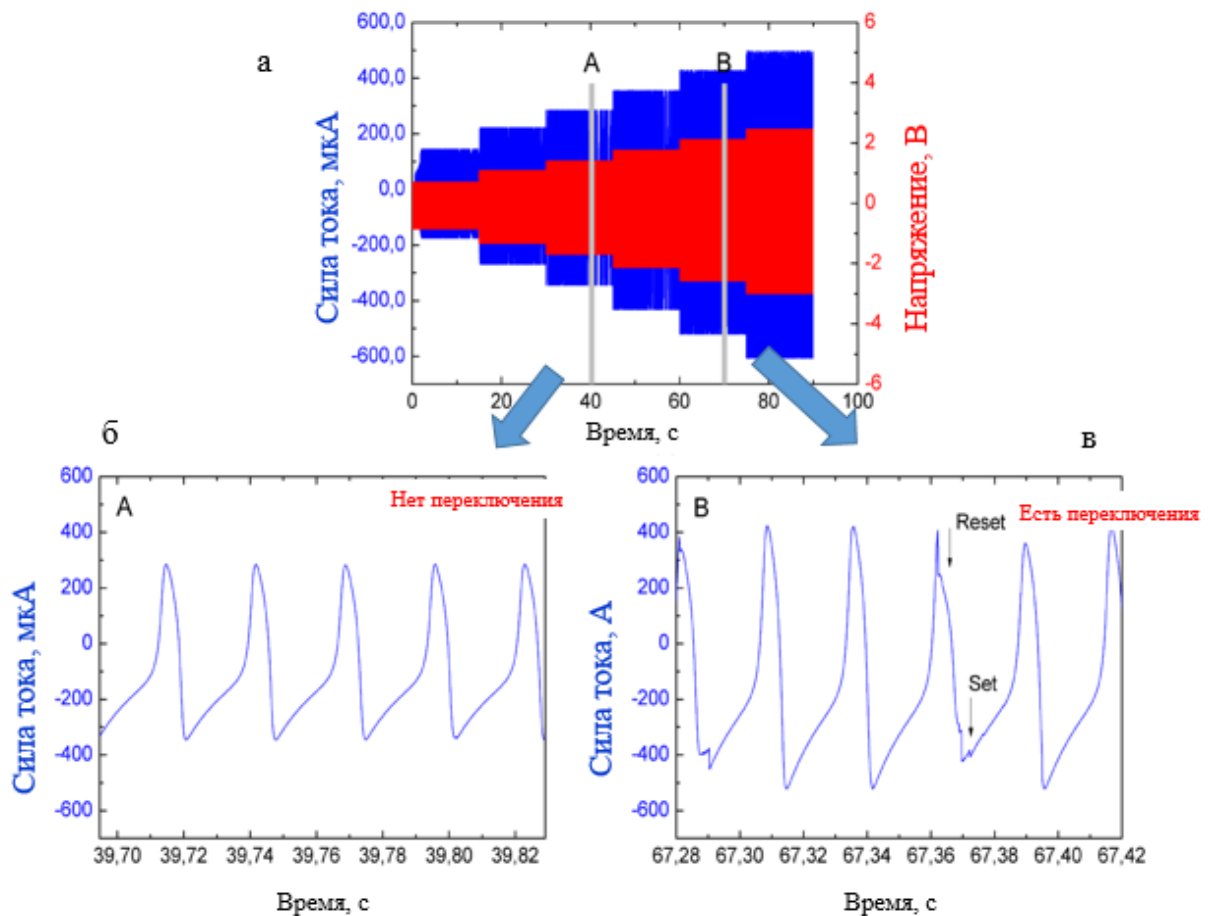


Рисунок 17 –Изменение тока через мемристивное устройство в зависимости от поданного на него напряжения. Временные серии входного напряжения и тока через мемристор (а),осциллограммы токового отклика в режимах без переключения (б) и с переключениеммемристивного устройства (в). SET, RESET – скачки тока при переключении мемристивного устройства из низкоомного состояния в высокоомное состояние. Численный результат.

Рассмотрим одностороннее соединение между искусственными нейронами через мемристивное устройство, ведущее к конфигурации

ведущий-ведомый. Это взаимодействие можно выразить следующими уравнениями:

$$\begin{aligned}\frac{du_i}{dt} &= f(u_i) - v_i + j(u_1)d\delta_{2,i} \\ \frac{dv_i}{dt} &= \varepsilon(g(u_i) - v_i) - I_i\end{aligned}\tag{6}$$

при $i = \{1,2\}$, d - эквивалентное сопротивление нагрузки, $\delta_{2,i}$ - символ Кронекера, поэтому $\delta_{2,1} = 0$, $\delta_{2,2} = 1$, $j(u_1)$ - ток через мемристивное устройство.

Следовательно, два модельных нейрона связаны так, что часть тока, сопряженная с током $j(u_1)$ мемристивного устройства через сопротивление нагрузки, и сигнал, генерируемый первым нейроном (ведущим), включается во второй нейрон (ведомый). Начальные условия и параметры модели соответствуют экспериментам.

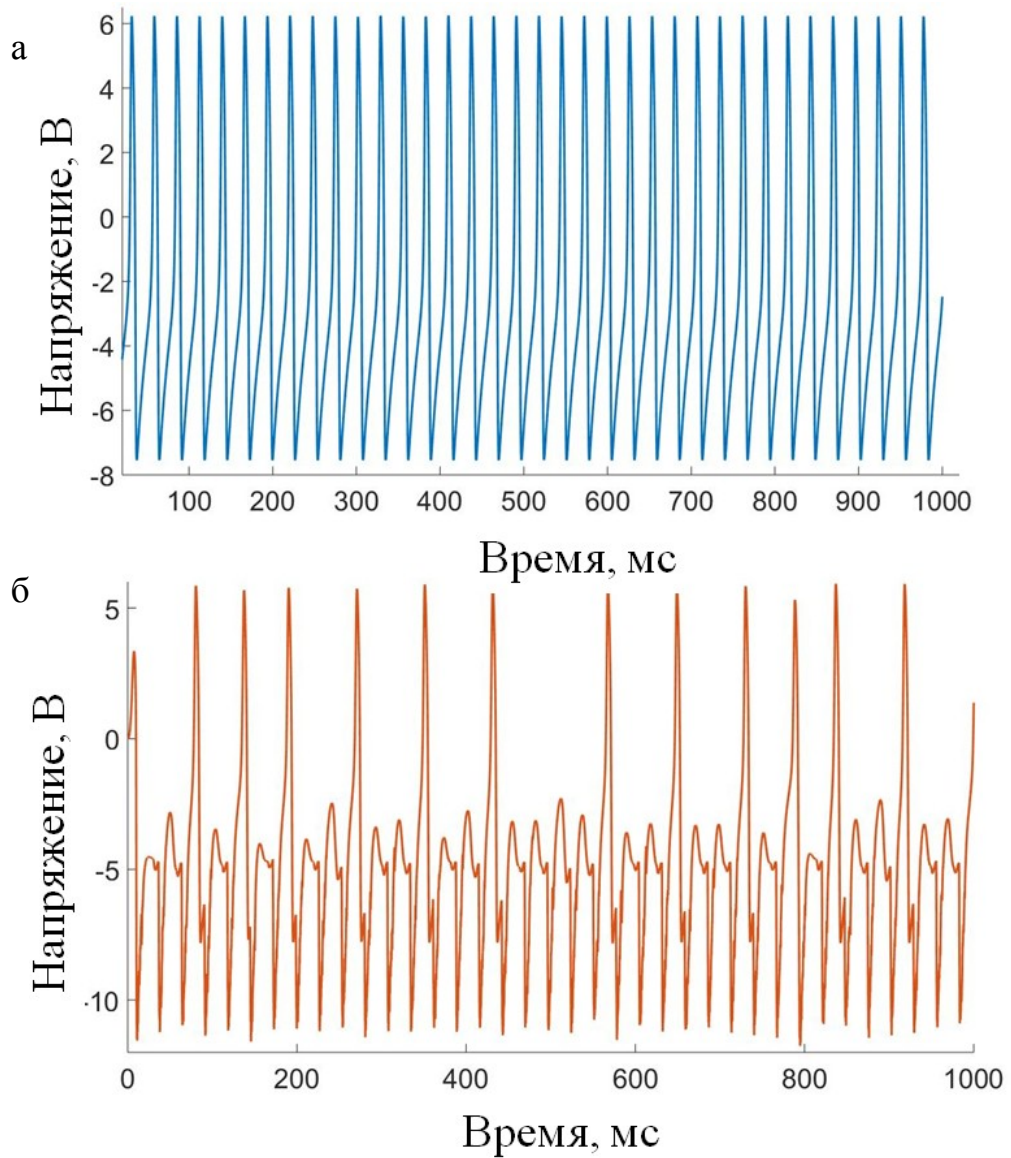


Рисунок 18 – Временные серии сигналов ведущего (а) и ведомого генераторов (б).

Потенциал-подобная переменная (u) с частотой 22 Гц и амплитудой от 0,6 В до 5 В поступает в качестве входного напряжения на мемристивное устройство. В начальный момент времени ведущий осциллятор находится в автоколебательном режиме (рисунок 19а – синяя кривая u_m), ведомый осциллятор находится в возбуждимом режиме, в качестве синапса используется мемристивное устройство, вольтамперные характеристики которого показаны на рисунке 19б. Сигнал с выхода ведущего генератора изменяет состояние мемристивного устройства, с выхода мемристивного устройства сигнал достигает управляемого генератора. Сила связи M

рассчитывается как среднее значение относительного изменения сопротивления мемристивного устройства (рисунок 18).

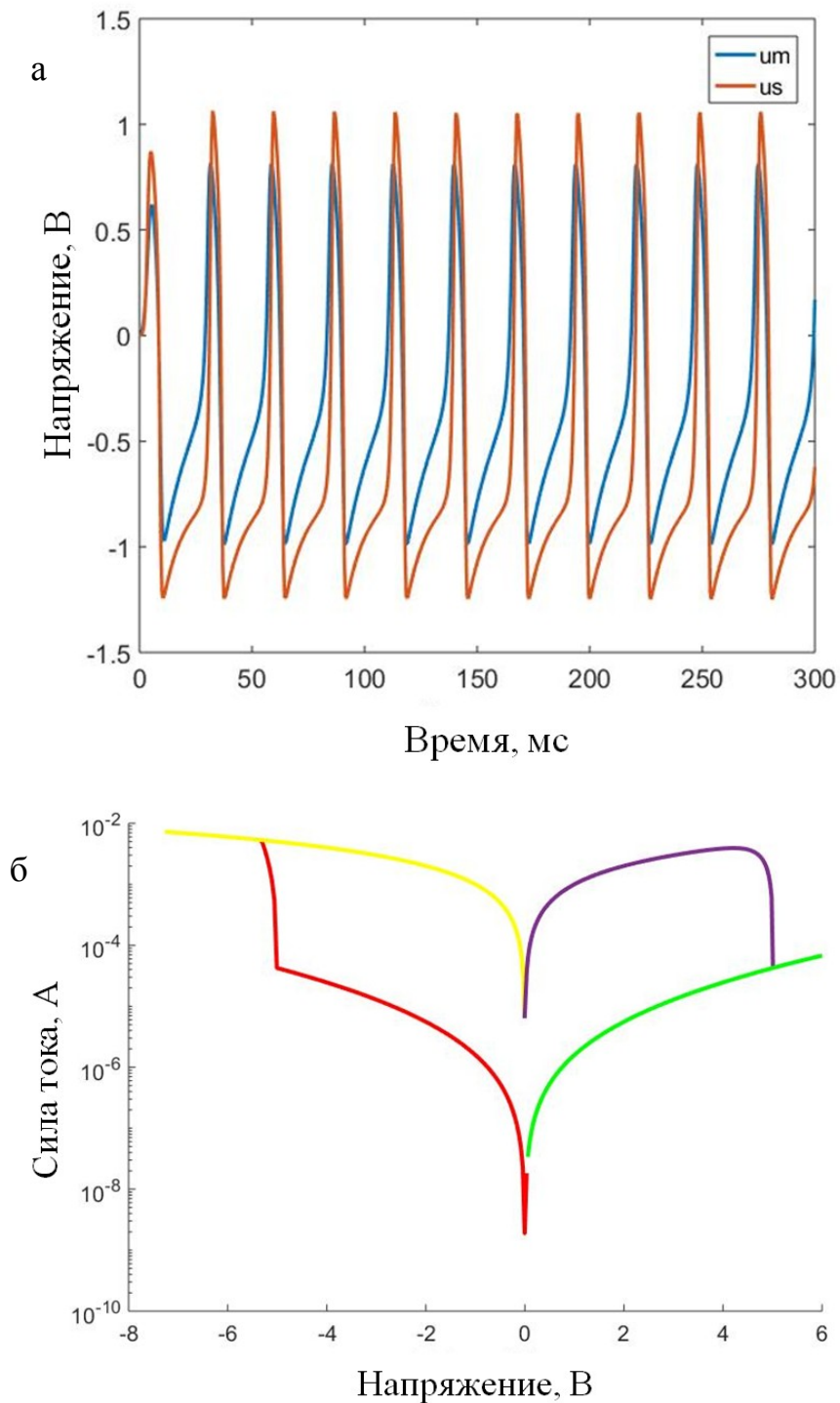


Рисунок 19 - Модель синаптически связанных нейроноподобных генераторов: синхронизация нейроноподобных сигналов (а) и типичные вольтамперных характеристики мемристивного устройства (б).

Продemonстрировано изменение сопротивления мемристивного устройства из состояния высокого сопротивления в состояние низкого сопротивления (эффект потенцирования) под действием нейроноподобного сигнала (рисунке 20). Для этого были проанализированы вольтамперные характеристики мемристивного устройства при изменении входного напряжения от 0,5В до 3,1В. Установлено, что мемристивное устройство переводится в более проводящее состояние при амплитуде от 1,99В до 2,64В, при амплитуде менее 1,99В остается в высокоомном состоянии, а при амплитуде более 2,64В - в низкоомном, что соответствует экспериментальным данным.

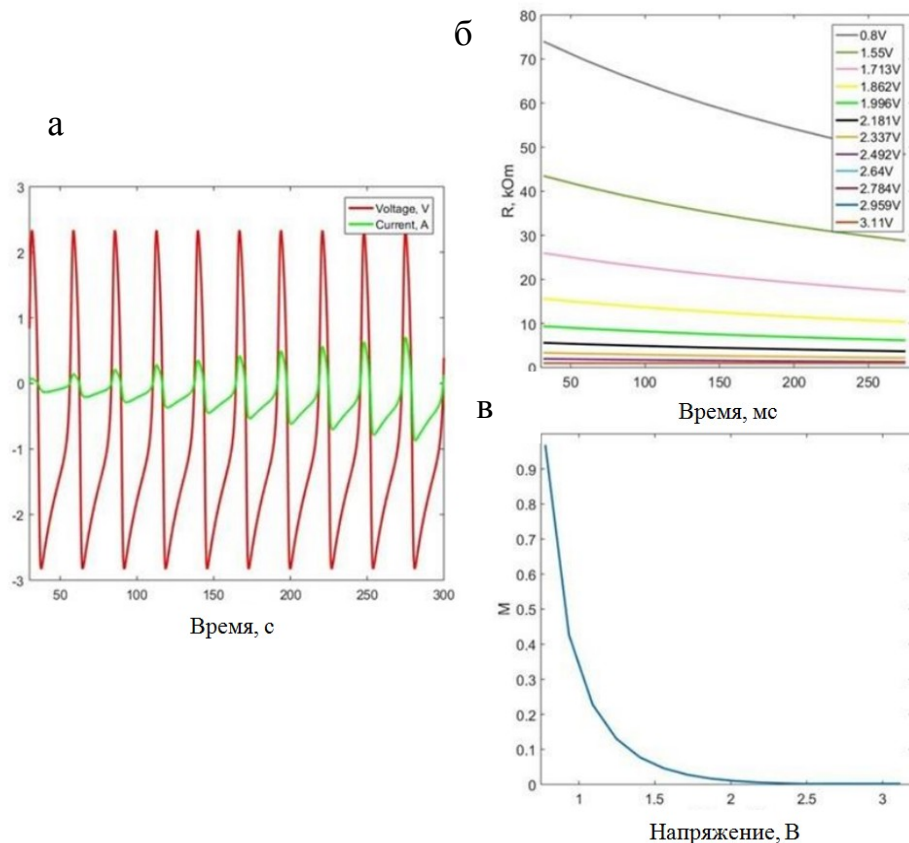


Рисунок 20 - Характеристики нейроноподобного сигнала (а) и среднее сопротивление мемристивного устройства в зависимости от длительности и амплитуды сигнала (б, в).

Установлено, что при силе связи $0,30 < M < 0,68$ и амплитуде менее 1 В наблюдается синхронизация сигналов ведущего и ведомого генераторов. Для

$0,16 < M < 0,30$ и для пресинаптической амплитуды нейрона $0,90 < u_m < 1,09$ наблюдается фазовая синхронизация импульсных сигналов. При $M < 0,16$ возникают подпороговые колебания, соответствующие амплитуде воздействия на мемристор $u_m > 1,09$ В. Проведенное исследование позволяет прогнозировать режимы синхронизации в зависимости от диапазона изменения сопротивления мемристивного интерфейса.

Разработанная модель мемристивного устройства была использована для демонстрации синаптической пластичности по правилу Spike Timing Dependent Plasticity (STDP). Для демонстрации эффекта STDP амплитуда спайков была выбрана таким образом, чтобы каждый из спайков по отдельности не способствовал переключению состояния мемристора, но при этом вероятность переключения мемристора при воздействии на него результирующим сигналом была бы достаточно велика. Постсинаптический спайк поступал на мемристор после пресинаптического с задержкой Δt . Форма импульсов и наглядное представление задержек по времени Δt показано (рисунок 21). В результате моделирования построена кривая изменения веса синаптической связи в зависимости от задержки между пре- и постсинаптическим импульсами, которая хорошо соответствует предварительным экспериментальным данным, полученным ранее с использованием импульсных сигналов прямоугольной формы. Кривые STDP зависят от исходного состояния мемристора, что связано с разным изменением проводимости при приближении к крайним резистивным состояниям. Продемонстрированная возможность изменения проводимости мемристивных устройств по правилу STDP может быть использована для реализации локальных правил обучения (без учителя) в импульсных нейросетевых архитектурах, однако требует специальных методик программирования для точного задания начального состояния мемристора и определенного перекрытия во времени нейрональных спайков.

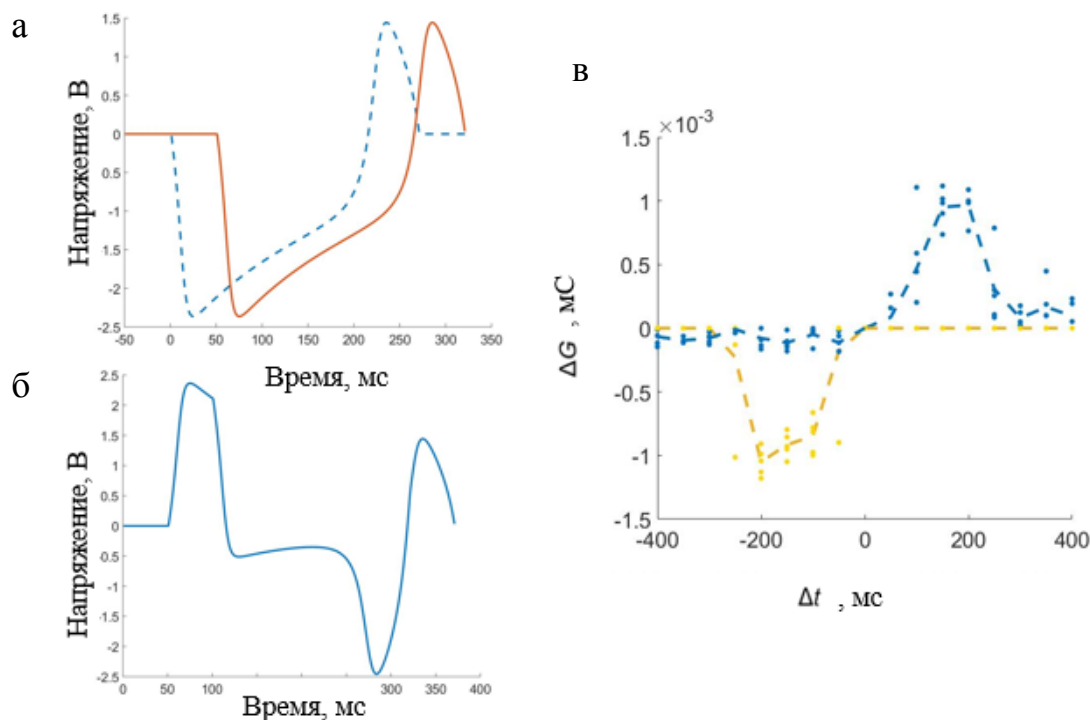


Рисунок 21 - Реализация правила STDP. Нейроноподобный сигнал (а): красная кривая - сигнал пресинаптического нейрона, синяя пунктирная кривая – сигнал постсинаптического нейрона. Результирующая функция (б). Изменением проводимости в зависимости от времени прихода импульса (в).

Таким образом, при построении модели связанных через мемристивное устройство нейроноподобных генераторов было показано, что изменение сопротивления мемристивных устройств под действием спайкоподобных сигналов обеспечивает адаптивную связь и синхронизацию нейроноподобных генераторов Фитцхью-Нагумо. В результате моделирования свойств мемристивных устройств продемонстрирована синаптическая пластичность по правилу STDP, которая основана на перекрытии сигналов от пре- и постсинаптического нейронов, поступающих на разные терминалы мемристора, построена кривая изменения веса синаптической связи в зависимости от задержки между пре- и постсинаптическими импульсами.

2.2 Радиофизический эксперимент

2.2.1 Материалы и методы

Для построения активного синаптического интерфейса были использованы мемристивные устройства. В качестве мемристивных устройств исследованы тонкопленочные наноструктуры Au/SiO₂/TiN/Ti и Au/ZrO₂(Y)/TiN/Ti. Структуры были получены физиками-нанотехнологами с помощью метода магнетронного распыления на окисленных подложках кремния. Толщина рабочего диэлектрика (SiO₂ или ZrO₂(Y)) составляла 40 нм, толщина верхнего электрода Au 40 нм, толщины составных слоев нижнего электрода TiN и Ti по 25 нм. Детали технологических операций представлены в работах [139, 140].

Стоит отметить, что целью моих исследований не являлось создание новых типов мемристивных устройств, информация о составе мемристивной структуры представлена здесь для полного понимания, какие мемристивные устройства были использованы в изучении генерации и преобразования сигналов нейроноподобных генераторов, а также для демонстрации стохастической природы самого мемристивного устройства.

Вольтамперные характеристики структур, демонстрирующие воспроизводимое переключение между состоянием с низким сопротивлением (low-resistance state — LRS) и состоянием с высоким сопротивлением (high-resistance state — HRS), показаны на рисунке 22 [139,140].

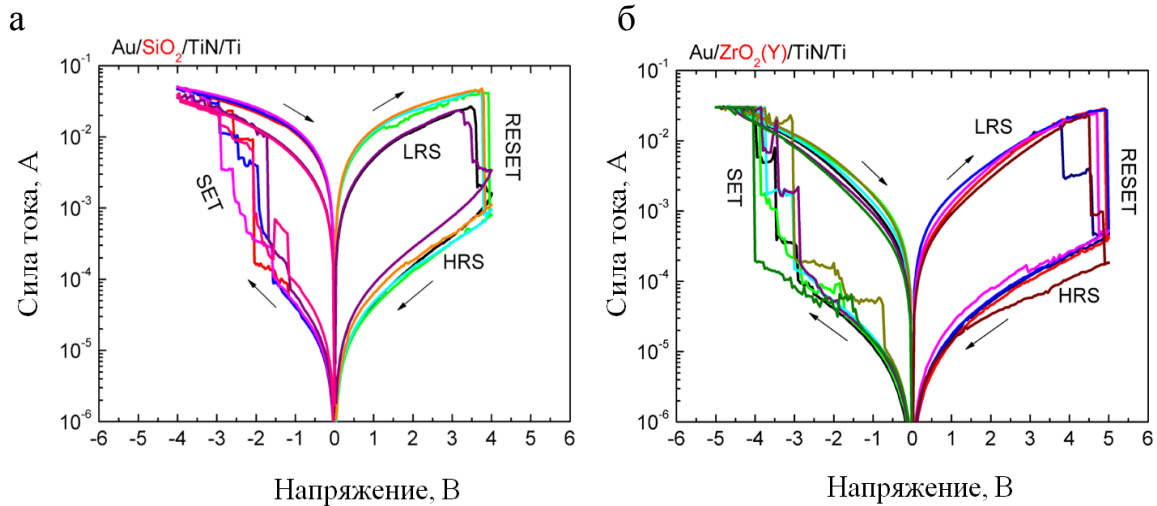


Рисунок 22 - Вольтамперные характеристики мемристивных наноструктур на основе SiO_2 (а) и $\text{ZrO}_2(\text{Y})$ (б).

Резистивное переключение обусловлено окислением и восстановлением участков проводящих каналов (филаментов) в оксидной пленке при приложении напряжения разной полярности. Соответствующие изменения тока обозначены на рисунке 22 как RESET и SET. Степень резистивного переключения (изменения величины сопротивления структур) зависит от параметров электрического воздействия и определяет адаптивное (синаптическое) поведение мемристивных наноструктур [13].

Видно, что для обоих видов наноструктур резистивное переключение характеризуется определенным разбросом значений напряжений переключения, а также значений сопротивлений (токов) в состояниях LRS и HRS, что связано со стохастической природой микроскопических процессов разрушения и восстановления филаментов.

Несмотря на общее качественное поведение, есть и ряд различий в параметрах резистивного переключения, которые связаны с характеристиками используемых оксидных пленок. В частности, для полного завершения процесса SET, который соответствует уменьшению сопротивления мемристивной структуры, в случае $\text{Au/SiO}_2/\text{TiN/Ti}$ достаточно отрицательного напряжения в диапазоне 1.5–3В, в то время как для

Au/ZrO₂(Y)/TiN/Ti это напряжение находится в диапазоне 3–4.5В. Следует отметить, что для реализации RESET требуется большее напряжение, чем для SET. Как будет видно далее, такая асимметрия важна для понимания отклика мемристивной структуры на биполярные спайкоподобные сигналы.

В ходе предварительных экспериментов было проведено качественное исследование влияния сигналов различной формы (прямоугольный импульс отрицательной и положительной полярностей, «сложный» сигнал — кардиоритм), амплитуды и частоты на возможность переключения мемристивного устройства. Схема соединения мемристивного устройства и генератора показана на рисунке 23. Сигнал с выхода генератора поступает на верхний электрод (вход) мемристивной структуры, с нижнего электрода (выхода) мемристивной структуры сигнал идет на второй канал осциллографа через нагрузочное сопротивление. С выхода генератора сигнал фиксируется на первом канале осциллографа. Исследования проводились с помощью генератора WaveStation 2012.

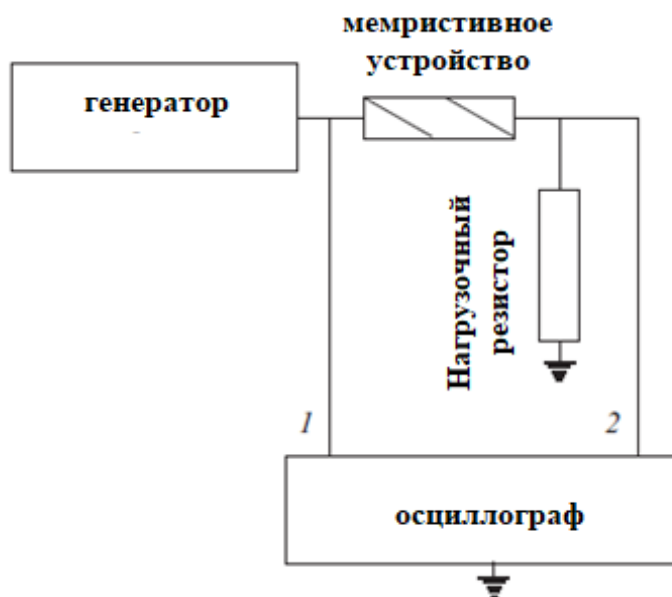


Рисунок 23 - Блок-схема соединения мемристивного устройства и генератора произвольных сигналов.

Для построения системы связанных нейроноподобных генераторов через мемристивное устройство было проведено исследование характеристик переключения мемристивного образца из высокоомного в низкоомное состояние под воздействием радиотехнического нейроноподобного генератора (в той же схеме, что представлена на рисунке 23). Были проведены эксперименты по изучению влияния импульсного нейроноподобного сигнала различной амплитуды и частоты следования импульсов на возможность переключения мемристивного устройства из более проводящего состояния в менее проводящее.

Имитация нейронной активности в настоящей работе осуществлялась с помощью радиотехнического генератора, аналогичного генератору Фитцхью–Нагумо. Электрическая схема нейроноподобного генератора разрабатывалась в программе MicroCap. Динамика выходного сигнала генератора Фитцхью–Нагумо качественно отражает основные свойства нервного импульса — спайка. С помощью потенциометра реализована возможность переключения между автоколебательным и возбудимым динамическими режимами. В схеме реализована возможность изменения характеристик колебательного контура (частота, длительность импульсов). Кубическая нелинейность реализована двумя ветками диодов. Амплитуда выходного сигнала увеличивается с помощью операционного усилителя $\mu\text{c}1458$ от 0.6 до 5 В, возможность варьирования амплитуды осуществлена с помощью потенциометра.

Воздействие нейроноподобного генератора на мемристивную структуру $\text{Au/SiO}_2/\text{TiN/Ti}$ изучалось путем измерения сопротивления мемристивной структуры и регистрации сигналов в точках 1 и 2 схемы, представленной на рисунке 23, в зависимости от амплитуды сигнала на входе мемристивной структуры.

После настройки и отладки управляющего и управляемого нейроноподобных генераторов Фитцхью–Нагумо был проведен эксперимент по исследованию взаимодействия генераторов с использованием

мемристивной структуры в качестве синаптического соединения. Схема эксперимента представлена на рисунке 24.

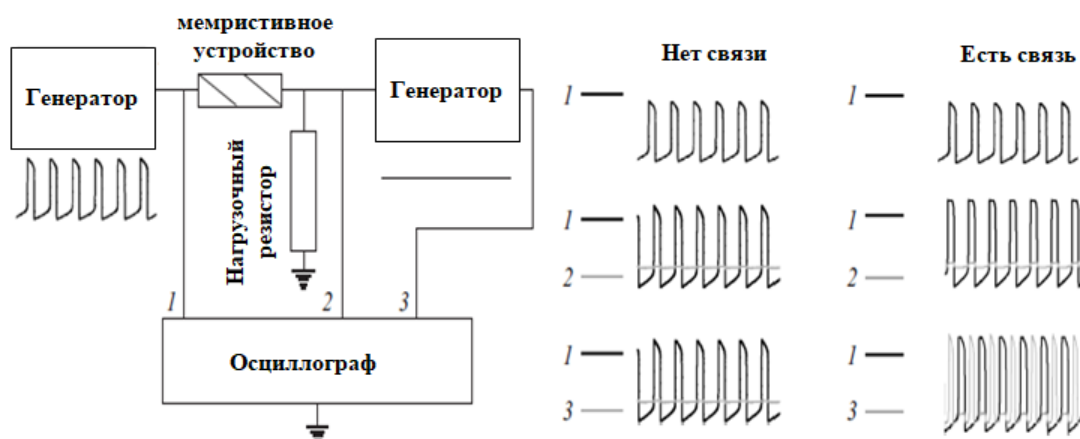


Рисунок 24 - Схема эксперимента по взаимодействию нейроноподобных генераторов с помощью мемристивного устройства.

Эксперимент проводился следующим образом. В начальный момент времени управляющий генератор находился в автоколебательном режиме, управляемый генератор — в возбуждимом режиме, в качестве синапса использовалась мемристивная структура $\text{Au/ZrO}_2(\text{Y})/\text{TiN/Ti}$, проявляющая более плавное изменение сопротивления под воздействием управляющего генератора. Сигнал с управляющего генератора (точка 1 на рисунке 24) поступал на вход мемристивного устройства, с выхода мемристивного устройства (точка 2 на рисунке 24) приходил на вход управляемого генератора через нагрузочное сопротивление. Сигналы в точках 1 и 2, 1 и 3 на схеме фиксировались осциллографом (точка 3 на рисунке 24 — выход управляемого генератора). При увеличении амплитуды сигнала управляющего генератора регистрировалось воздействие на модель мемристора (путем сравнения сигналов в точках 1 и 2 на схеме).

2.2.2 Результаты

В ходе проведения экспериментов по исследованию адаптивных свойств мемристивных устройств было выявлено, что структура $\text{Au/ZrO}_2(\text{Y})/\text{TiN/Ti}$ обладает более широким диапазоном чувствительности к

воздействию используемого нейроноподобного сигнала, чем мемристивная структура $\text{Au/SiO}_2/\text{TiN/Ti}$. Показано, что форма сигнала влияет на способность переключения модели мемристора из высокоомного состояния в низкоомное и обратно. Для структуры $\text{Au/SiO}_2/\text{TiN/Ti}$ были зафиксированы переходы из высокоомного (5 кОм) в низкоомное (100 Ом) состояние с увеличением амплитуды воздействующего сигнала от 1 до 5 В при разной форме воздействующего сигнала генератора. Было выявлено, что частота использованного нейроноподобного сигнала в исследованном диапазоне 2–150 Гц не влияет на возможность переключения мемристора.

На рисунке 25 представлены результаты эксперимента по переключению мемристивной структуры $\text{Au/SiO}_2/\text{TiN/Ti}$ из более проводящего состояния в менее проводящее и обратно. Переход осуществлен под действием сигнала, моделирующего кардиоритм. На рисунке 22 кривая 1 представляет сигнал с выхода генератора до воздействия на модель мемристора (точка 1 на схеме рисунок 23), кривая 2 — сигнал с выхода мемристивного устройства при нагрузочном сопротивлении 1 кОм (точка 2 на схеме рисунка 23). Сопротивление мемристивной структуры изменялось от 5 кОм (при амплитуде сигнала генератора от 1 до 5 В) до 100 Ом при увеличении амплитуды сигнала генератора до 6–7 В. Изменение сигнала в точке 1 характеризует изменение сопротивления мемристивной структуры. При переходе мемристивного устройства в более проводящее состояние сигналы становятся сравнимы по амплитуде, поскольку подавляющая часть напряжения начинает падать на нагрузочном сопротивлении (рисунок 25, б). При смене полярности сигнала мемристор переходил в менее проводящее состояние, в таком случае сигналы в точках 1 и 2 (рисунок 23) отличались более чем в 5 раз (рисунок 25, а). Стоит отметить, что при амплитуде воздействующего сигнала (рисунок 23, точка 1) около 6 В происходило самопроизвольное изменение состояния мемристивной структуры $\text{Au/SiO}_2/\text{TiN/Ti}$, по-видимому, обусловленное изменением структуры филамента и его проводящих свойств.

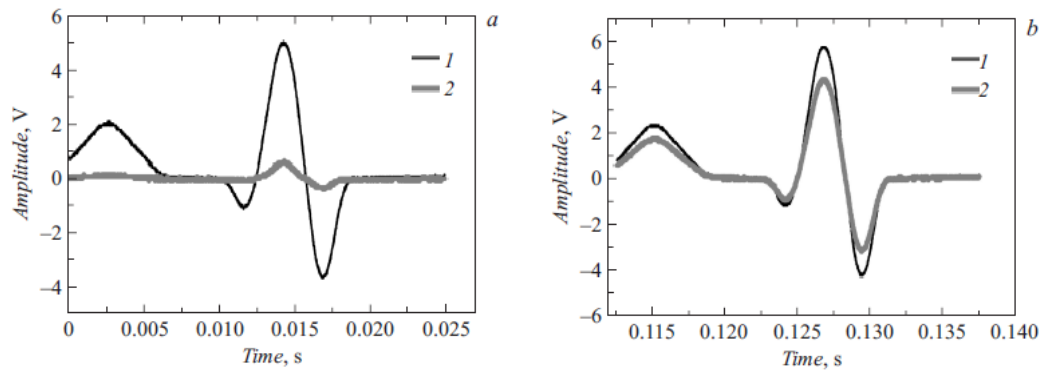


Рисунок 25 - Результаты экспериментов по переключению мемристивной структуры Au/SiO₂/TiN/Ti из более проводящего состояния в менее проводящее состояние (а) и обратно (б) при воздействии кардиоритма.

Таким образом, результаты предварительных экспериментов с применением сигналов различной формы свидетельствуют об адаптивном поведении мемристивного устройства, поэтому можно считать, что соединение нейроноподобных генераторов на основе мемристора будет имитировать свойство пластичности.

Для построения системы связанных нейроноподобных генераторов через мемристивное устройство было проведено исследование характеристик переключения мемристивного образца из высокоомного в низкоомное состояние под воздействием радиотехнического нейроноподобного генератора (в той же схеме, что представлена на рисунок 24). Были проведены эксперименты по изучению влияния импульсного нейроноподобного сигнала различной амплитуды и частоты следования импульсов на возможность переключения мемристивного устройства из более проводящего состояния в менее проводящее. Было выявлено, что частота использованного нейроноподобного сигнала в исследованном диапазоне 2–150 Гц не влияет на возможность переключения мемристивного устройства.

При исследовании влияния нейроноподобного сигнала на переключение мемристивного устройства из более проводящего в менее проводящее состояние и обратно были получены следующие результаты. Из

рисунка 23 следует, что исследуемый образец переключается при воздействии сигнала нейроноподобного генератора в более проводящее состояние при амплитуде от 2 до 3В. При этом следует отметить большой разброс значений сопротивления в начальном и конечном состояниях, что связано с отмеченной выше стохастической природой резистивного переключения. Также имеет место большой разброс значений амплитуды нейроноподобного сигнала (точка 2 на схеме рисунка 23), при воздействии которого происходит изменение резистивного состояния.

В диапазоне амплитуд воздействия 2–3 В, в котором реализуется реакция на внешнее воздействие (рисунок 26), были зафиксированы самопроизвольные изменения состояния мемристивной структуры, что также характеризует стохастическую природу резистивного переключения.

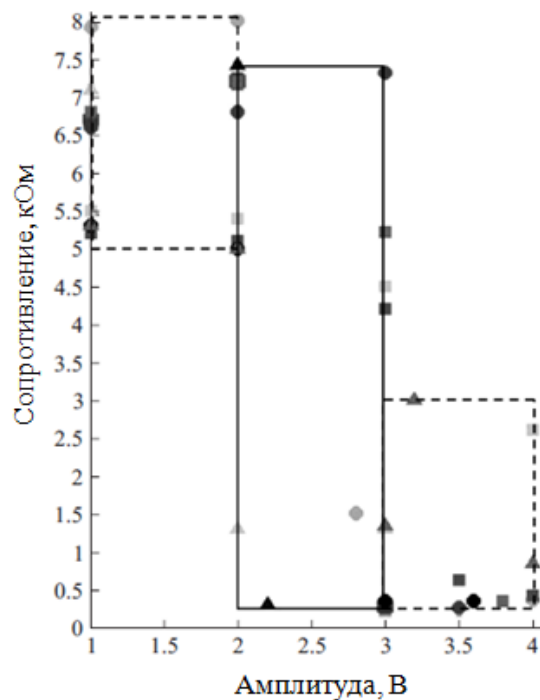


Рисунок 26 - Зависимость сопротивления мемристивного устройства Au/SiO₂/TiN/Ti от амплитуды сигнала нейроноподобного генератора. Прямоугольниками показаны диапазоны значений, соответствующие разбросу сопротивлений в состояниях до и после переключения, а также в процессе переключения мемристивного устройства.

Далее было проведено исследование адаптивных свойств мемристивных структур с использованием аппаратно-программного комплекса, позволяющего фиксировать состояние мемристивного устройства в режиме реального времени, для этого было настроено устройство ввода-вывода DAQ National Instruments. В этом случае исследование показало, что увеличение амплитуды нейроноподобного сигнала от 1 до 6 В инициирует резистивное переключение мемристивного устройства $\text{Au/ZrO}_2(\text{Y})/\text{TiN/Ti}$ из высокоомного (4-5 кОм) в низкоомное (~ 1 кОм) состояние и обратно. Степень резистивного переключения определяется окислением и восстановлением участков проводящих каналов (филаментов) в оксидной пленке при приложении к ней напряжения разной полярности. При отключении питания заданное резистивное состояние хранится длительное время, что говорит о так называемой «резистивной памяти». В проведенных экспериментах было показано, что благодаря самообучаемости мемристивных устройств под воздействием спайкоподобных сигналов можно построить нейроморфную систему стохастической мемристивной пластичностью. В проведенных экспериментах продемонстрированы самопроизвольные изменения состояния мемристивной структуры $\text{Au/SiO}_2/\text{TiN/Ti}$, обусловленные изменением структуры филаментов и их проводящих свойств. На рисунке 24 показан входной нейроноподобный сигнал и отклик на него мемристивного устройства в режиме переключения (скачки SET и RESET на осциллограмме тока, протекающего через мемристор). Используемый аппаратно-программный комплекс позволяет исследовать режимы переключения мемристора в реальном времени. Как показано на рисунке 24, мемристивная структура при достаточном входном напряжении реагирует стохастическим образом на каждый нейроноподобный импульс так же, как и модельный мемристор. В модельном мемристоре этот эффект задается путем добавления разброса в параметры, отвечающие за переключение – эффективные барьеры. Таким образом, появляется возможность задать оптимальные параметры почти для каждого

эксперимента с лабораторными образцами. В данном случае показана возможность нашей модели демонстрировать стохастическое поведение мемристивной структуры, что полностью соответствует эксперименту.

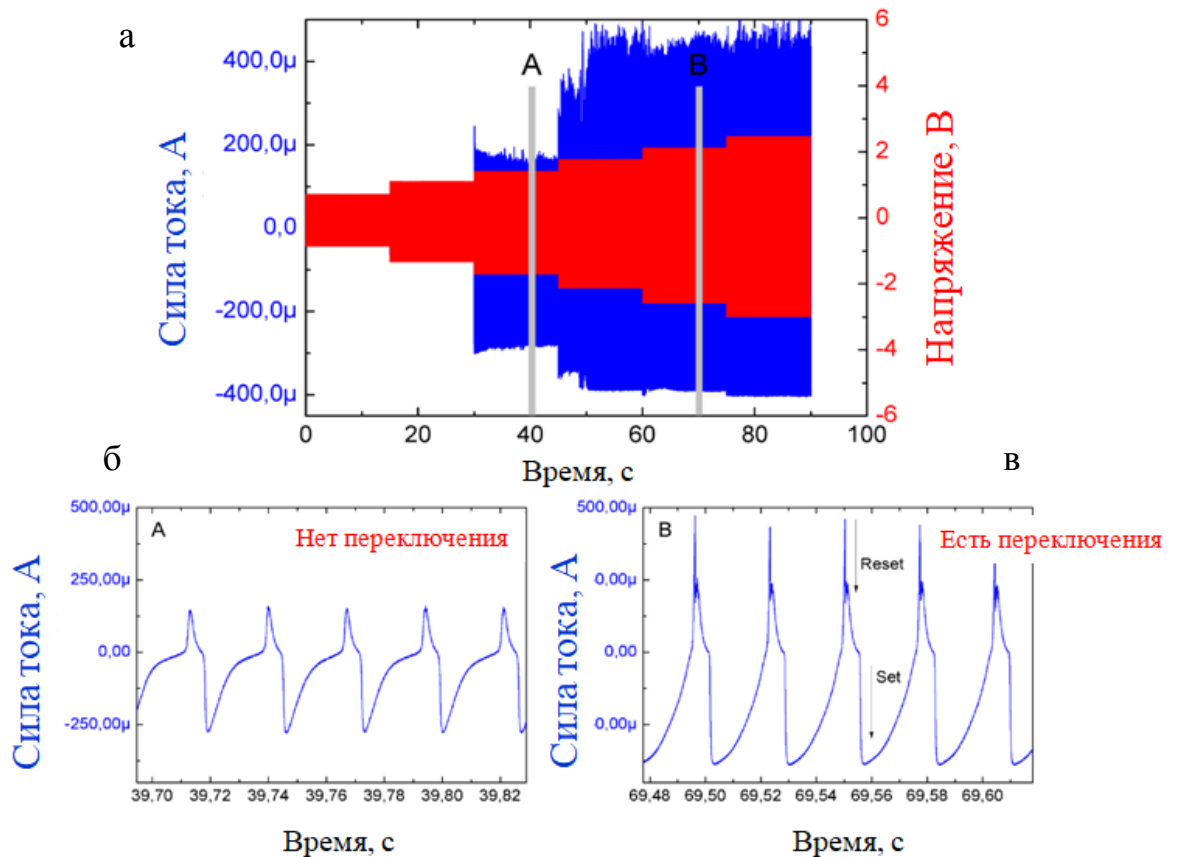


Рисунок - 27. Изменение тока через мемристивное устройство в зависимости от поданного на него напряжения. Временные серии входного напряжения и тока через мемристор (а), осциллограммы токового отклика в режимах без переключения (б) и с переключением мемристивного устройства (в). SET, RESET – скачки тока при переключении мемристивного устройства из низкоомного состояния в высокоомное состояние. Экспериментальные данные.

Для наиболее наглядного представления диапазона изменения сопротивления проводящего состояния при воздействии нейроноподобного сигнала разной амплитуды (рисунок 28) были вычислены функции плотности вероятности сопротивления мемристивной структуры в низкоомном состоянии. Такая плотность вероятности характеризуется значением сопротивления в максимуме (что определяет наиболее вероятное сопротивление устройства) и шириной (разбросом сопротивлений

относительно наиболее вероятного). По определению ширина и амплитуда кривой связаны таким образом, чтобы площадь под кривой соответствовала единице.

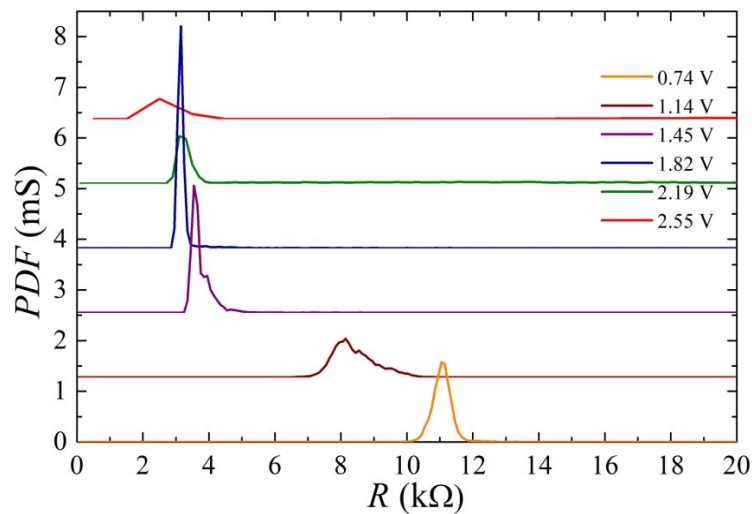


Рисунок 28 - Типичные распределения резистивных состояний для различных амплитуд спайков Фитцхью-Нагумо.

Наблюдаемое уменьшение наиболее вероятного сопротивления при увеличении амплитуды нейроноподобного сигнала связано, вероятно, с достройкой филаментов (увеличением их токонесущей способности) при увеличении воздействующего на структуру внешнего электрического поля. В идеальном случае плотности вероятности для сопротивления мемристивного устройства в одном из состояний представляет собой дельта-функцию. Однако в реальном эксперименте наблюдается уширение кривой за счет как собственных шумов измерительной установки, включая объект исследования, так и процессов, характерных для мемристивного устройства: при малых амплитудах нейроноподобного сигнала (0.74 – 1.82 В) возможно незначительное изменение конфигурации атомов филамента за счет его разогрева под действием протекающего тока, а при больших амплитудах (2.19 и 2.55 В), когда структура начинает демонстрировать резистивное переключение, на уширение влияет наличие стохастической природы микроскопических процессов разрушения и восстановления филаментов. При этом в высокопроводящем состоянии необходимо также учитывать

нелинейный характер ВАХ, который также приводит к наблюдаемому уширению плотности вероятности.

Для сравнения реакции разных образцов мемристивных структур Au/SiO₂/TiN/Ti и Au/ZrO₂(Y)/TiN/Ti, характеризующихся разными параметрами переключения их из высокоомного в низкоомное состояние, была использована нормировка значений сопротивления мемристивного элемента на значение сопротивления в исходном состоянии R_1 . Относительное изменение сопротивления вычислялось по формуле:

$$\delta R = R/R_1 \quad (7)$$

Были вычислены средние значения относительного изменения сопротивления мемристивной структуры $M = \overline{\delta R}$. Стандартное отклонение (S) вычислялось по формуле (8).

$$S = \left(\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\delta R_i - \overline{\delta R})^2 \right)^{1/2}, \quad (8)$$

где $\overline{\delta R} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \delta R_i$ - среднее арифметическое, δR_i – i -й элемент выборки;

n – объём выборки.

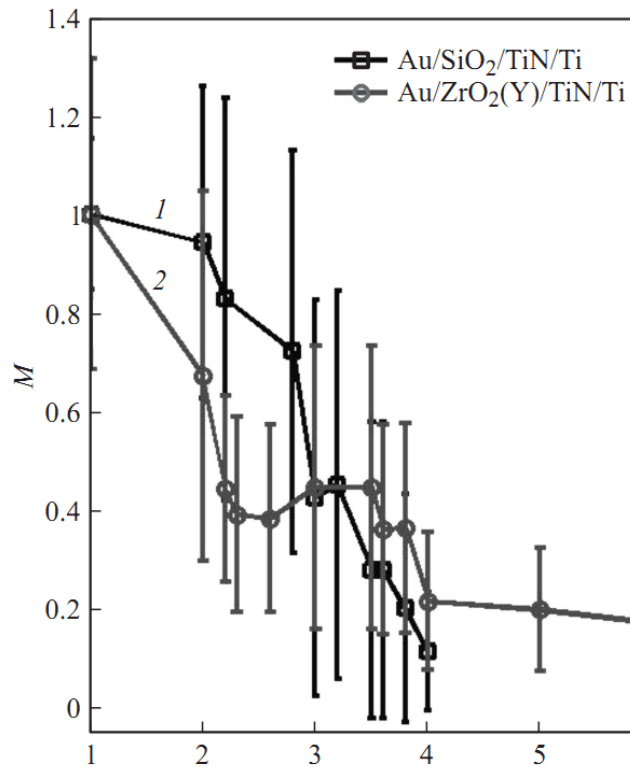


Рисунок 29 - Зависимости среднего относительного изменения сопротивления мемристивных наноструктур Au/SiO₂/TiN/Ti и Au/ZrO₂(Y)/TiN/Ti от амплитуды сигнала нейромиметического генератора.

На рисунке 29 круглыми и квадратными маркерами обозначены средние значения относительного изменения сопротивления мемристивного элемента M от амплитуды воздействия сигнала нейромиметического генератора с учетом вычисленных стандартных отклонений для образцов Au/SiO₂/TiN/Ti и Au/ZrO₂(Y)/TiN/Ti (кривая 1 и кривая 2 соответственно). Видно, что в определенном диапазоне амплитуд входного сигнала происходит переключение мемристивного устройства в более проводящее состояние. Для образца Au/SiO₂/TiN/Ti (кривая 1) характерны изменения сопротивления от 8.5 кОм до 140 Ом при амплитуде воздействия нейромиметического генератора около 4 В. Сопротивление структуры Au/ZrO₂(Y)/TiN/Ti (кривая 2) изменяется от 30 кОм до 150 Ом при амплитуде входного сигнала до 6 В, что согласуется с большими значениями напряжения резистивного переключения при измерении вольтамперных характеристик для данного образца (рисунок 26).

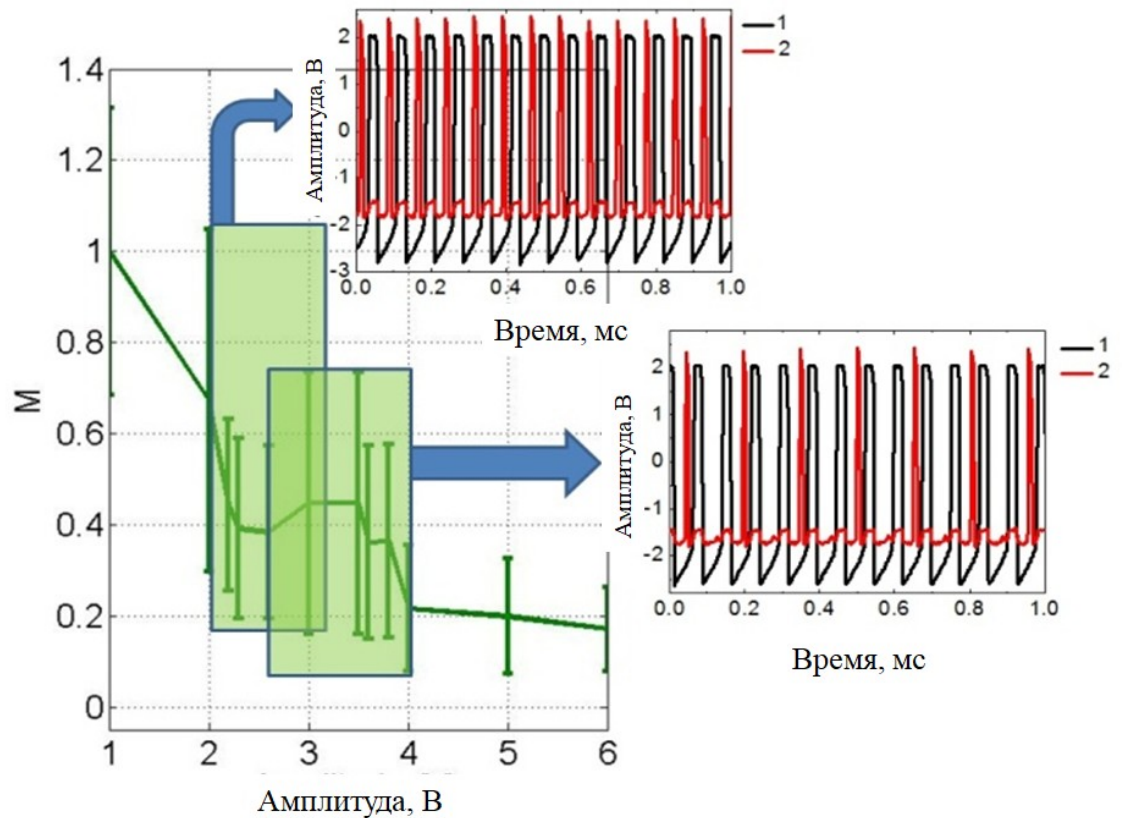


Рисунок 30 - Результаты экспериментов по взаимодействию нейроноподобных генераторов с помощью мемристивного устройства

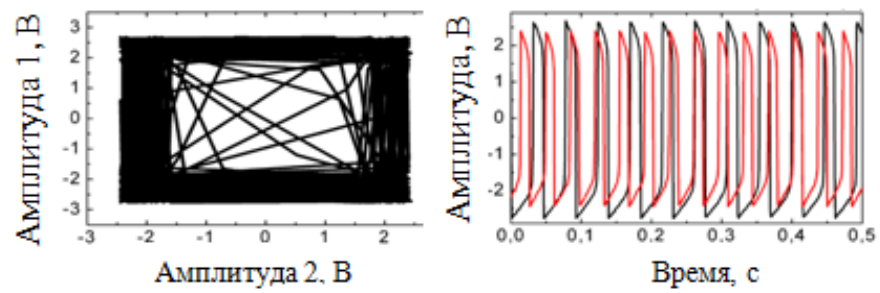
При переходе мемристивного устройства из высокоомного состояния в более низкоомное состояние происходило установление связи между двумя нейроноподобными генераторами. Управляемый генератор переходил в колебательный режим, при этом сигналы генераторов синхронизовались. При дальнейшем увеличении амплитуды управляющего нейроноподобного генератора были зафиксированы режимы синхронизации 1 : 1, 1 : 2. Параметром, характеризующим силу связи, являлось сопротивление мемристивной структуры, причем для наблюдения различных режимов синхронизации необходимо, чтобы сопротивление мемристивной структуры менялось плавно в большом диапазоне амплитуд управляющего генератора.

Так, для структуры $\text{Au/ZrO}_2(\text{Y})/\text{TiN}/\text{Ti}$, удовлетворяющей этому требованию, различные режимы синхронизации нейроноподобных генераторов наблюдаются при амплитуде сигнала управляющего генератора

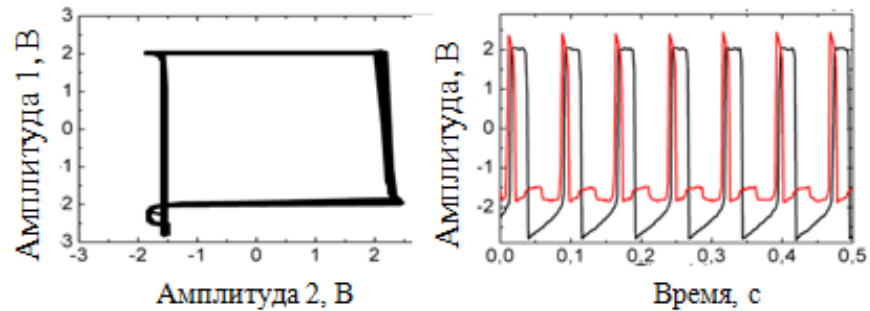
в диапазоне 2–3 В и сопротивлении мемристивной структуры в диапазоне 5–7 кОм (рисунок 30).

Для подтверждения эффекта синхронизации были построены графики зависимости амплитуды сигнала пресинаптического и постсинаптического электронного нейрона, а также осциллограммы (рисунок 31). Видно, что при отсутствии синхронизации на плоскости амплитуд (рисунок 31) не наблюдается замкнутой траектории, а временная зависимость показывает, что колебания асинхронны. При установлении связи между двумя генераторами в режиме синхронизации 1 : 1 возникает замкнутая траектория. При наблюдении режима синхронизации 2 : 1 основные точки сосредоточены вдоль главной диагонали, что указывает на наличие фазовой синхронизации импульсных сигналов. Точки, находящиеся справа от главной диагонали, соответствуют недостаточной частоте дискретизации сигнала на осциллографе на больших временных отрезках до 10 с. Наличие петли слева от главной диагонали соответствует дробной синхронизации 2 : 1.

Нет связи



Синхронизация 1:1



Синхронизация 2:1

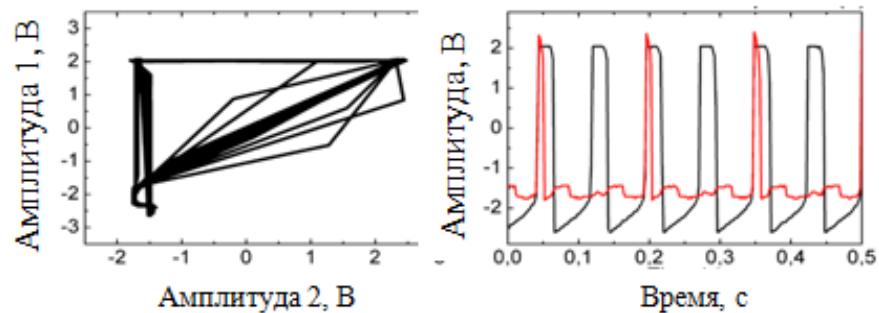


Рисунок 31 - Амплитуды сигналов нейроноподобных генераторов, связанных через мемристивное устройство, при отсутствии синхронизации и в случаях синхронизации 1 : 1, 2 : 1 (плоскость амплитуд взаимодействующих генераторов).

В ходе экспериментов, проведенных в режиме реального времени, было выявлено, что благодаря адаптивному поведению мемристивного устройства, выходной сигнал самопроизвольно меняет частоту, таким образом обеспечивая адаптивную стимуляцию живого нейрона. На рисунке 32 показано, что при передаче сигнала от первого генератора ко второму через мемристивное устройство выходной сигнал второго генератора модулируется следующим образом: частота сигнала второго генератора меняется при переключениях мемристивного устройства.

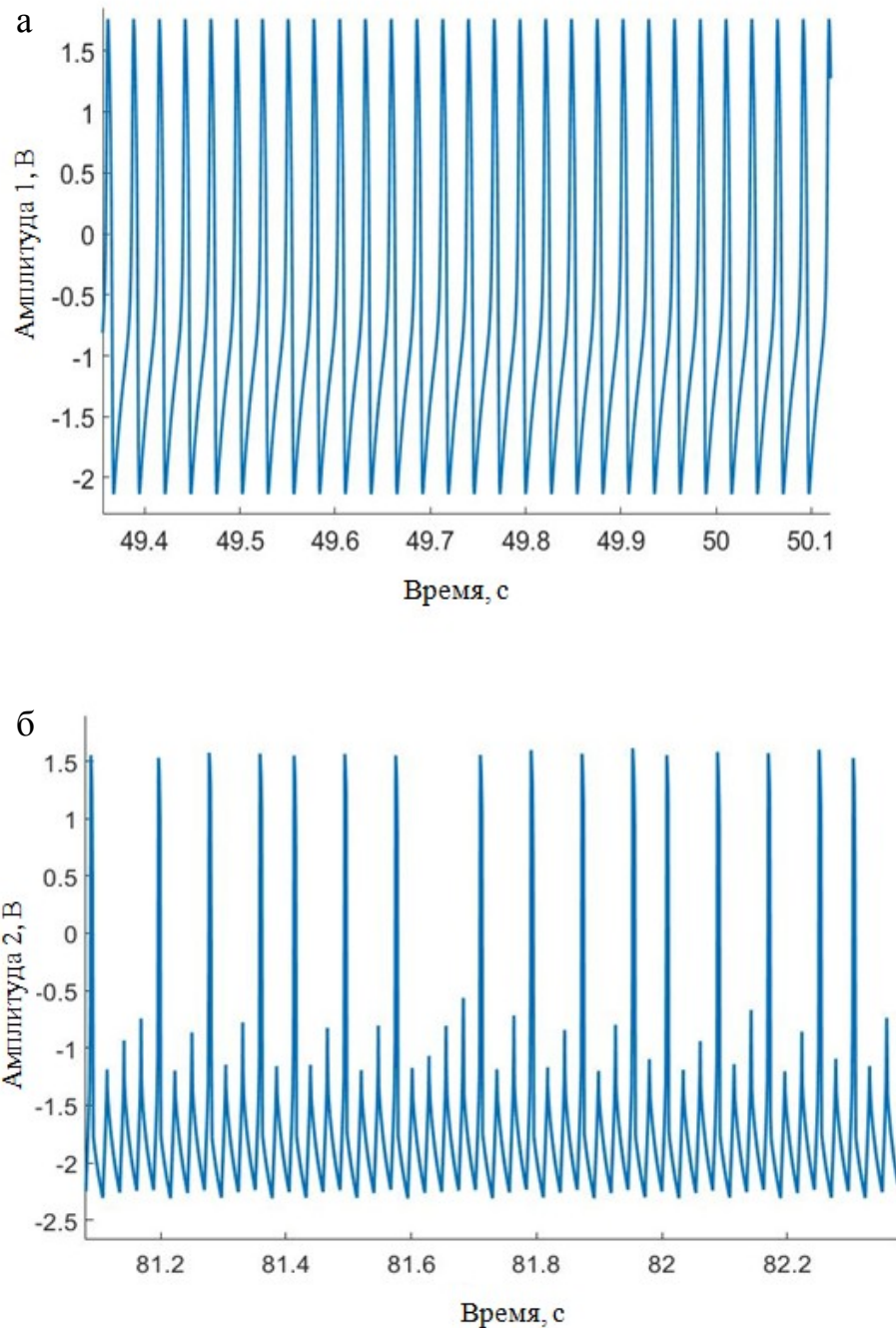


Рисунок 32 – Осциллограммы сигналов нейроноподобных генераторов, связанных через мемристивное устройство по схеме Ведущий-ведомый. а – Сигнал ведущего генератора, б – Сигнал ведомого генератора.

2.3 Заключение по Главе 2

Во второй главе диссертационной работы проведено исследование взаимодействующих через мемристивное устройство нейроноподобных генераторов по схемам «Нейроноподобный генератор - Мемристор»,

«Нейроноподобный генератор – Мемристор – Нейроноподобный генератор». В ходе работ было экспериментально продемонстрировано адаптивное поведение мемристивных наноструктур $\text{Au/SiO}_2/\text{TiN/Ti}$ и $\text{Au/ZrO}_2(\text{Y})/\text{TiN/Ti}$, проявляющих воспроизводимое биполярное резистивное переключение под воздействием сигналов различной формы, в том числе сигнала нейроноподобного генератора Фитцхью–Нагумо. Экспериментально реализована схема синаптической связи нейроноподобных генераторов с помощью мемристивного устройства, найдены характеристики такой связи. Для случая мемристивного устройства $\text{Au/ZrO}_2(\text{Y})/\text{TiN/Ti}$ с более широким диапазоном чувствительности к воздействию входного сигнала показаны различные режимы модуляции сигнала: синхронизации 1 : 1, 2 : 1. Проведено моделирование исследуемых взаимодействующих систем, показано хорошее соответствие между модельным и экспериментальным результатами. Проведено моделирование эффекта STDP, построена кривая веса.

Проведенные исследования в главе 2 диссертационной работы легли в основу построения нейрогибридных систем, состоящих из управляющего устройства, мемристивной структуры и живой нейронной сети для задач нейропротезирования. Адаптивные свойства мемристивного устройства как элемента нейроморфной системы позволили разработать гибкую систему стимуляции живых нейронов головного мозга, суть подхода и результаты освещены в Главе 3.

2.3.1 По результатам данной главы на защиту выносятся следующие положения:

Включение мемристивного устройства в канал связи между двумя взаимодействующими нейроноподобными генераторами позволяет адаптивно управлять режимами синхронизации между генераторами подобно синаптической связи между биологическими нейронами.

Глава 3. Верификация полученных результатов путем построения нейрогибридной системы, состоящей из живого нейрона и нейроноподобного генератора

В третьей главе диссертационной работы исследуется оптоволоконный интерфейс между искусственным нейроподобным генератором Фитцхью-Нагумо и живыми нейронами мозга. Продемонстрирована возможность стимуляции и синхронизации активности живых нейронов с сигналами нейроноподобного генератора, и исследованы параметры системы стимуляции. Также предложена и разработана система адаптивной стимуляции живых нейронов мозга крысы. Адаптивность разработанной системы достигается благодаря нелинейным свойствам мемристивного устройства, сама стимуляция осуществляется оптоэлектронно.

3.1 Материалы и методы

3.1.1 Схема нейрогибридной системы

Схема разработанной нейрогибридной системы представлена на рисунке 33.

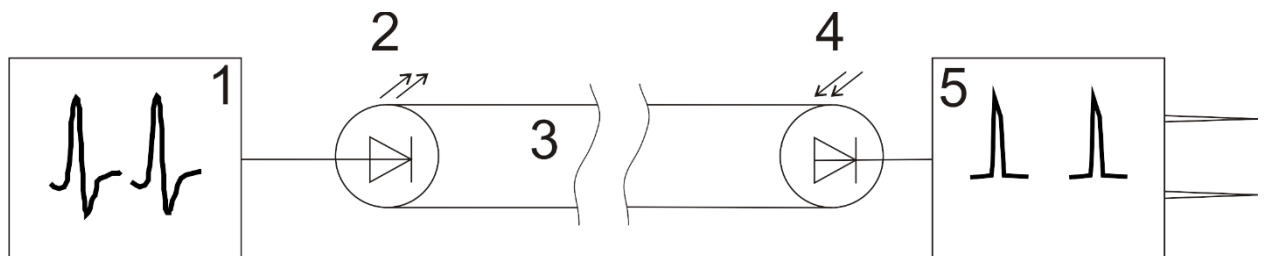


Рисунок 33 Схема нейрогибридной системы: нейроподобный генератор Фитцхью-Нагумо (1), светодиод (2), оптоволоконный канал (3), фотодиод (4) и усилитель (5) с подключенными стимулирующими электродами.

Система состоит из нейроподобного генератора Фитцхью-Нагумо, светодиода, оптоволоконного канала, фотодиода и усилителя и функционирует следующим образом. Нейроподобный генератор модулирует интенсивность излучения светодиода. В работе был использован нейроподобный генератор Фитцхью-Нагумо, описанный в первой главе диссертационной работы. Динамика генератора Фитцхью-Нагумо

качественно отражает основные свойства живого нейрона – наличие порога возбуждения. Возможность переключения между автоколебательным и возбудимым режимами реализована с помощью потенциометра. Кубическая нелинейность реализована двумя ветками диодов. Амплитуда выходного сигнала варьируется в диапазоне от 0.6В до 5В с помощью потенциометра. Излучение светодиода вводится в многомодовое оптическое волокно, на конце которого расположен фотодиод, обеспечивающий оптоэлектрическое преобразование сигнала. Полученный на фотодиоде электрический сигнал усиливается и может быть использован для внеклеточной электрической стимуляции живых нейронов. Осциллограммы напряжений на выходе нейроноподобного генератора (на входе светодиода) и на выходе усилителя сигнала фотодиода представлены на рисунке 34. Стимуляция живой клетки осуществлялась сигналом, поступающим с оптоэлектрического преобразователя, представляющего собой импульсы длительностью 10-25 мс, амплитудой от 1В до 6В и частотой от 4-30 Гц.

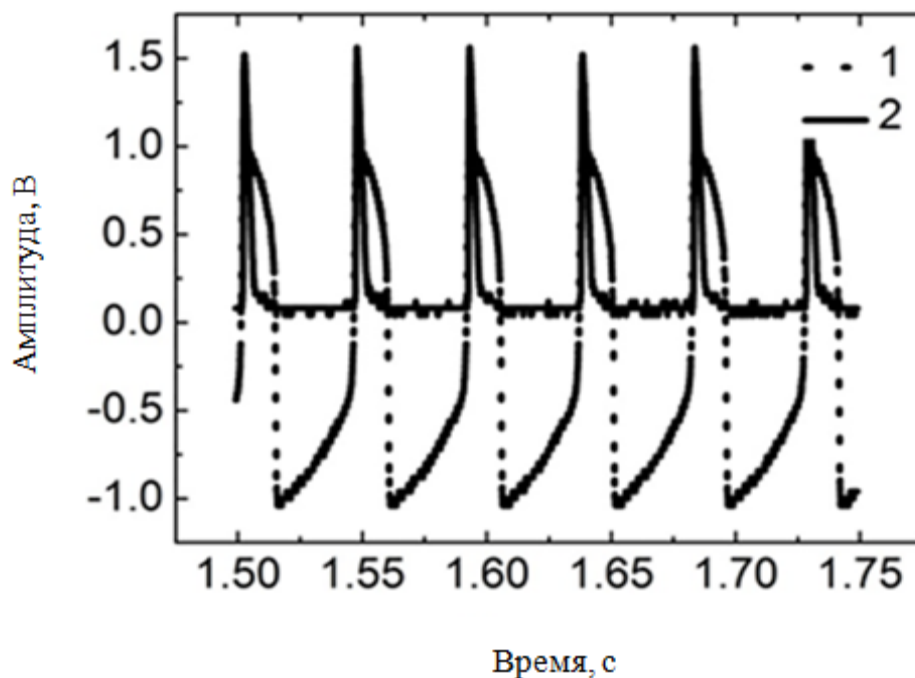


Рисунок 34 Осциллограммы напряжений на выходе нейроноподобного генератора (кривая 1) и на выходе усилителя сигнала фотодиода (кривая 2).

3.1.2 Схема биологического эксперимента

В качестве биообъекта использовались срезы гиппокампа мозга мыши/крысы толщиной 300-350 мкм. Средняя продолжительность нормального функционирования клеток в таких срезах составляла около 6 часов. После инкубации срез переносился в камеру электрофизиологического микроскопа, с помощью которого происходила запись биопотенциалов. Большим плюсом такого биообъекта (среза гиппокампа) является возможность изучения процессов синаптической передачи и пластичности из-за уникальной морфофункциональной структуры гиппокампа.

Сигналы от нейроноподобного генератора через оптоволоконный канал связи поступали на стимулирующий биполярный электрод и осуществляли стимуляцию нейронов в срезах гиппокампа мыши/крысы. Полученный биологический сигнал от нервных клеток детектировался системой регистрации биологической установки (рисунок 35). Для регистрации биопотенциалов от групп нейронов использовался стеклянный микроэлектрод, имеющий сопротивление 2-5 МОм, заполненный внеклеточным раствором Рингера. Меняя расположение регистрирующего и стимулирующего электродов в срезе гиппокампа, были записаны ответы от групп нейронов и от отдельных нейронов с использованием методик внеклеточной регистрации и патч-кламп соответственно.

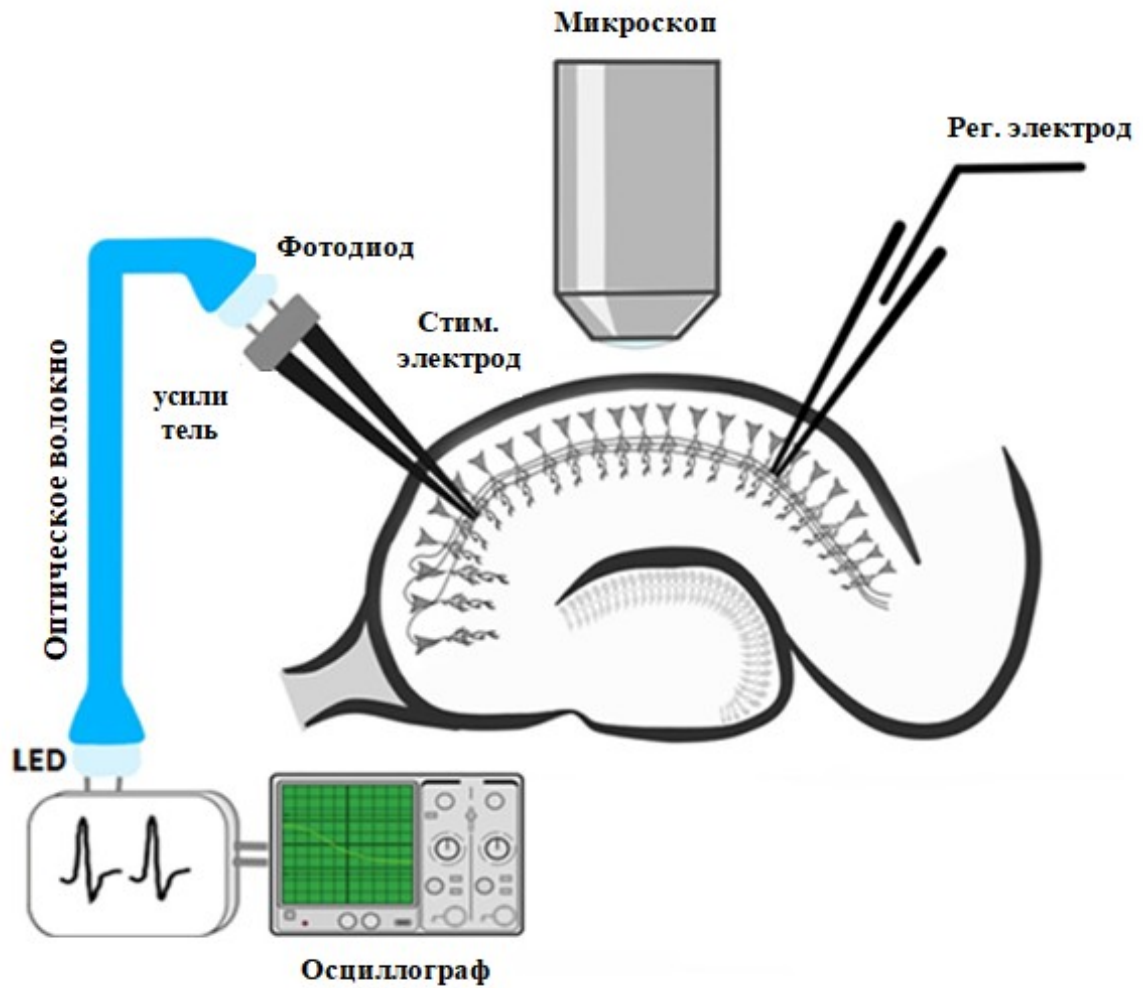


Рисунок 35 Схема биологического эксперимента с использованием нейрогибридной системы.

3.1.3 Регистрация нейронального ответа

Для регистрации популяционного спайка (совокупный потенциал от тел пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа) подавался одиночный стимул от нейроподобного генератора (рисунок 36).

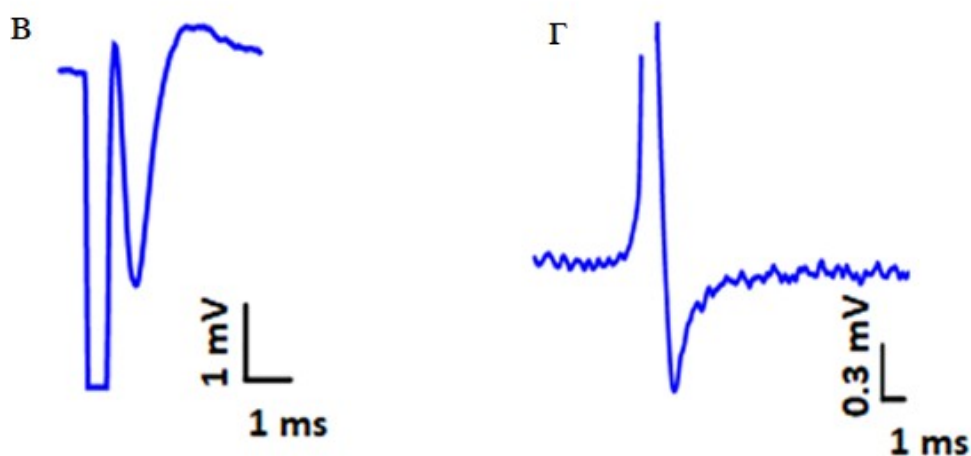
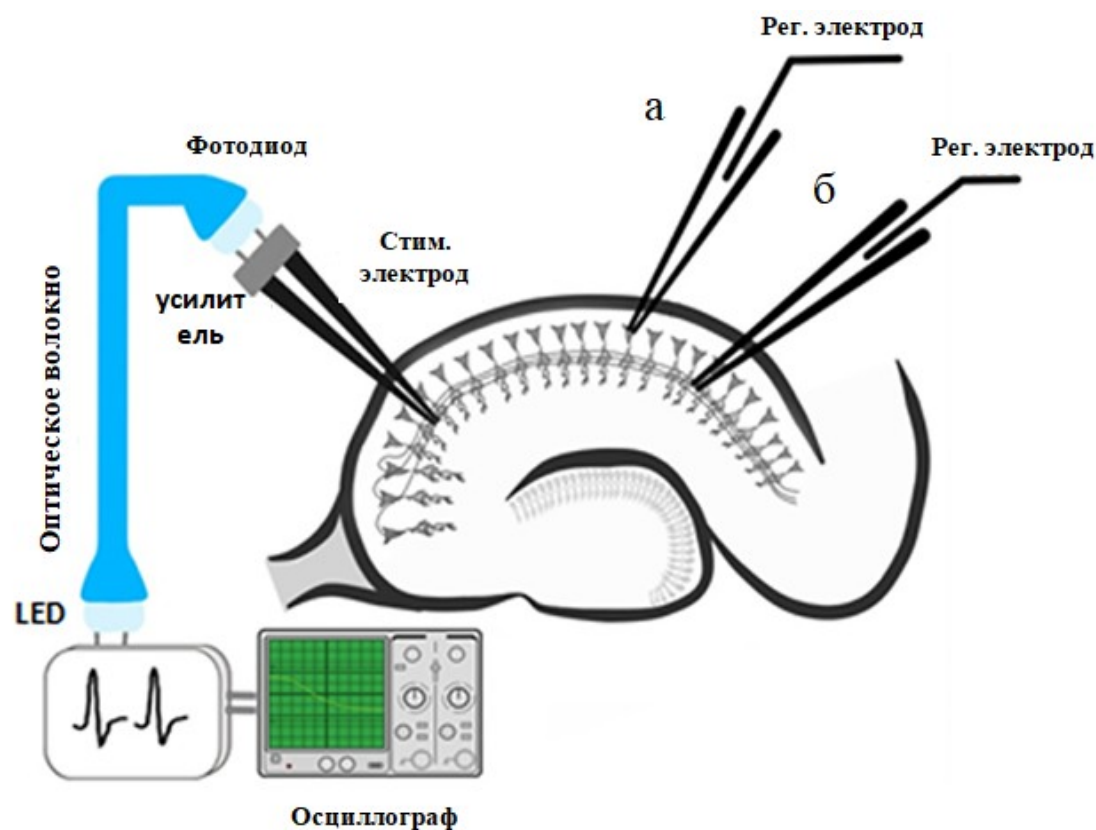


Рисунок 36 Схема эксперимента с расположением электродов для регистрации популяционного спайка (а) и возбуждающих постсинаптических потенциалов (б), (в, г) соответствующие ответы нейронов. Регистрирующий электрод обнаруживает (а) вызванный популяционный спайк от тел пирамидных нейронов и (б) возбуждающие постсинаптические потенциалы от дендритов пирамидных нейронов при оптоволоконной стимуляции коллатералей Шаффера.

Амплитуда стимулов, генерируемых разработанной нейрогибридной системой, позволила осуществить локальную стимуляцию отростков

нервных клеток, что в свою очередь, способствовало передаче сигналов от одних нейронов гиппокампа к другим, что позволяет наблюдать изменение потенциала, регистрируемого внеклеточным электродом.

3.2 Результаты

В ходе тестирования нейрогибридной системы на живых биообъектах (срезы гиппокампа мыши/крысы) была проведена оценка синхронизации подаваемых стимулов от данной нейрогибридной системы с ответами от нейронов, а также получены разные формы ответов нервных клеток в ответ на стимулирующие сигналы с различными характеристиками.

3.2.1 Синхронизация подаваемых от нейрогибридной системы стимулов с ответами от нервных клеток в срезе мозга

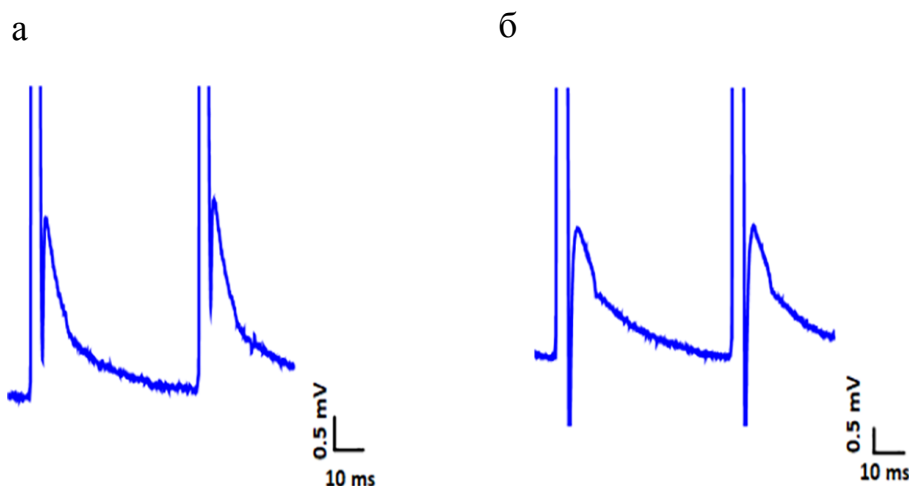


Рисунок - 37 Синхронизация постсинаптических потенциалов от живых нейронов гиппокампа сигналом ритмической стимуляции от нейрогибридной системы.

Следует отметить, что в регистрируемом сигнале также наблюдаются артефакты от стимула с амплитудой до нескольких сотен милливольт (рисунок 37). Эти артефакты легко отличить от нейрональных ответов, потому что постсинаптические потенциалы имеют продолжительность в несколько десятков миллисекунд, что больше, чем продолжительность артефакта. Были получены положительные, отрицательные или биполярные внеклеточные постсинаптические потенциалы в зависимости от положения

электродов в гиппокампе мозга крысы. Синхронизация нейронального ответа и стимула показывает, что ответ вызван стимуляцией.

3.2.2 Влияние амплитуды стимула на нейронные ответы

Внеклеточные постсинаптическое потенциалы нейронов гиппокампа регистрируются после стимуляции пирамидных нейронов. Зависимости ответа нейрона от амплитуды стимула показаны на рисунке 38, где можно видеть, что для малых амплитуд стимула (ниже 2 В) как амплитуда, так и наклон нейронного потенциала медленно меняются с увеличением амплитуды стимула. Если бы амплитуда была выше 3 В, то получался бы неправильный нейрональный ответ, потому что нейроны разрушались при такой стимуляции, т.е. было выяснено, что стимуляция больше 3В слишком сильная для живых нейронов. Наклон нейронального ответа характеризует скорость потенциального замедления. Это более точный индикатор электрофизиологической активности пирамидных нейронов гиппокампа, чем амплитуда, потому что при сильной стимуляции возбуждающие постсинаптические потенциалы зашумлены из-за популяционных спайков, и поэтому амплитуду ответа сложно правильно измерить.

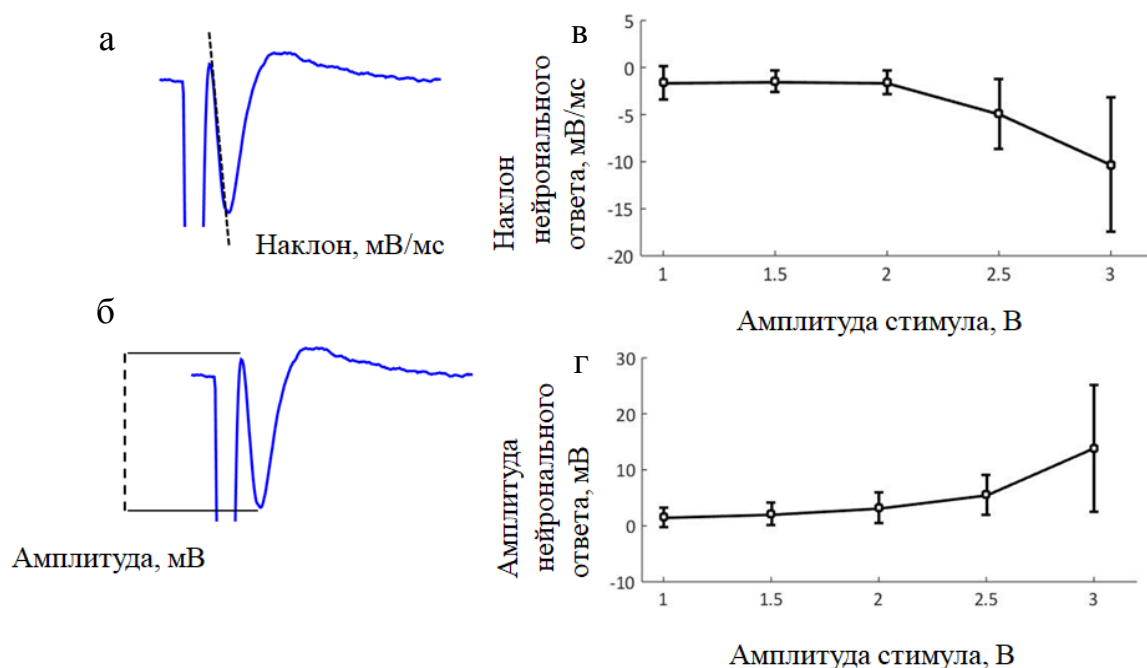


Рисунок 38 - (а) Наклон и (б) расчет амплитуды на основе записей внеклеточных постсинаптических потенциалов нейрона в гиппокампе. (в, г) Среднее значение постсинаптического потенциала (в) наклон и (г) амплитуда во время стимуляции.

Полученные результаты демонстрируют биологическую правдоподобность в управлении как наклоном нейронного ответа, так и амплитудой путем изменения амплитуды стимулов от гибридной нейронной сети. Это показывает, что разработанная гибридная нейронная сеть может действовать как адекватная и эффективная искусственная возбуждающая «клетка» в сети гиппокампа и управлять синаптической передачей в гиппокампе.

3.3 Перспективы использования результатов диссертационной работы в технологии замещения областей мозга

Полученные результаты диссертационной работы легли в основу разработки концепции замещения нейрональной активности нейроморфной системой, состоящей из электронных нейронов Фитцхью-Нагумо,

соединенных мемристивными устройствами, систему стимуляции, включающей в себя оптоволоконный канал и усилитель, систему регистрации и контроля данных. Предлагаемая технология интеграции для замены поврежденных областей мозга необходима для стимуляции активности поврежденного гиппокампа. Принято считать, что именно гиппокамп участвует в формировании памяти и пространственной ориентации. Более того, уникальная физиологическая структура данной области мозга имеет хорошо изученные пути, состоящие из структур нейронов и работающее вместе подобно электрической цепи, состоящей из компонент (так называемого перфорантного пути). Это обстоятельство позволяет «выключить» один из блоков, находящихся между двумя другими блоками, пути сигналов в гиппокампе, подавляя или даже механически нарушая активность нейронов этого блока. Отключение одного из блоков перфорантного пути нарушит передачу сигнала и нарушит активность нейронов в гиппокампе. Активность поврежденной области будет заменена «мостиком» - электрическими сигналами, предварительно обученной искусственной нейронной сети (рисунок 39).

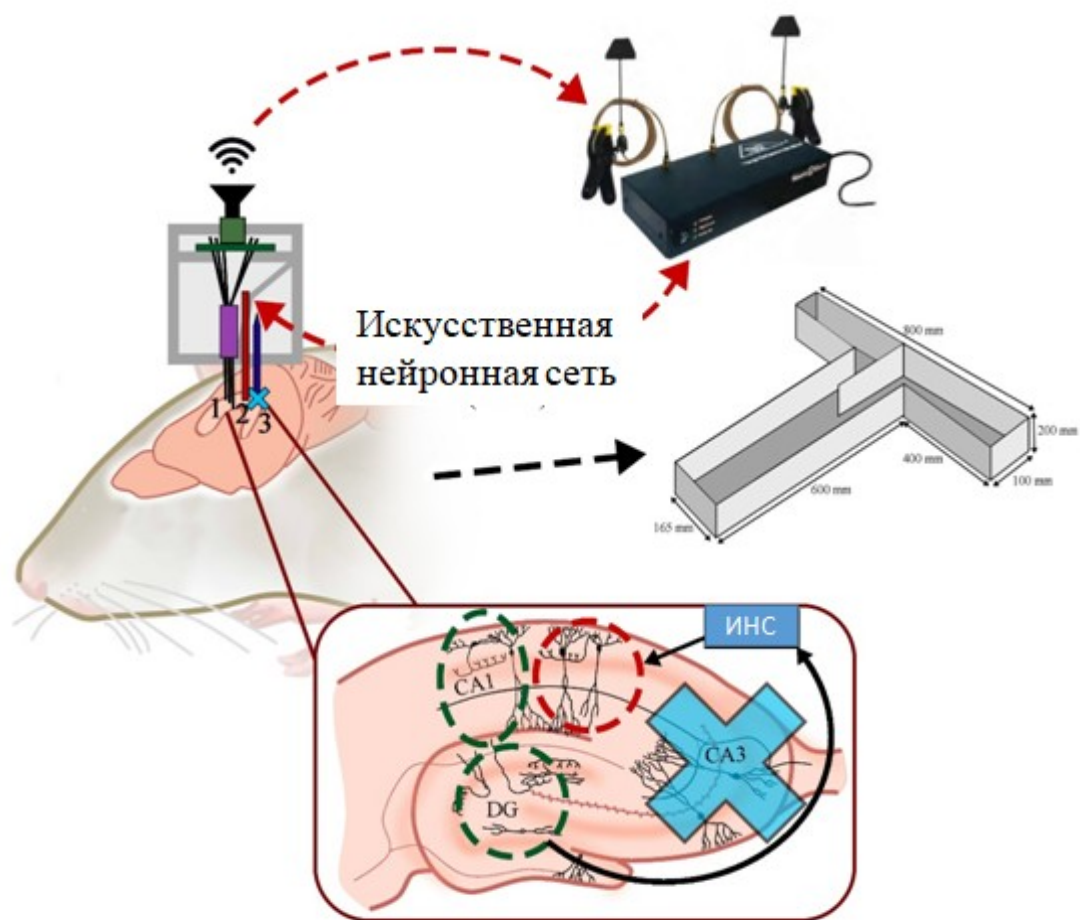


Рисунок 39 - Имплантированная система, состоящая из (1) группы перераспределяющих электродов, (2) стимулирующего электрода и (3) канюли для введения тетродотоксина (для блокировки группы нейронов). Т-образный лабиринт для когнитивно-поведенческого теста. Схема гиппокампа с отмеченными кружками для интеграции стимулирующего электрода (зеленый) и инъекции ТТХ (оранжевый).

Активность нейронов области входных сигналов перфорантного пути (на рисунке 39 обозначена DG), зарегистрированная записывающим устройством, будет использоваться в качестве входного сигнала для искусственной мозгоподобной системы. Предварительно обученная за счет мемристивных связей искусственная нейронная сеть будет обрабатывать входящие сигналы в режиме онлайн для создания многоканальных

импульсных пачек импульсов - паттернов, чтобы стимулировать коллатерали Шаффера для имитации передачи сигналов от утраченной области к здоровой. Более того, активность здоровой области будет отслеживаться после стимуляции для адаптивного переобучения в случае неправильного ответа на стимуляцию.

Для замещения поврежденных областей мозга была разработана нейроморфная система, которая состоит из связанной электронной схемы на основе модели Фитцхью – Нагумо, соединенных тонкопленочными наноструктурами металл – оксид – металл на основе оксида циркония, стабилизированного оксидом иттрия ($\text{Au} / \text{ZrO}_2 (\text{Y}) / \text{TiN} / \text{Ti}$) в качестве мемристивного устройства, ограничителя тока для мемристивного устройства, инструментального усилителя, усилителя на транзисторах, оптического волокна с разъемом ST, светодиода (LED) и фотодиода. Измерения проводятся на программно-аппаратном комплексе с использованием (DAQ) National Instruments USB-6212 и осциллографа. Разработанная нейроморфная система работает следующим образом (рисунок 40). Биологический сигнал с выхода гиппокампа, усиленный инструментальным усилителем, поступает на вход аналогового электронного нейрона Фитцхью-Нагумо, вызывая нейроноподобные колебания. Далее сигнал от нейрона Фитцхью-Нагумо передается на верхний электрод мемристивного устройства и фиксируется программно-аппаратным комплексом. Далее происходит резистивное переключение из высокоомного (1 МОм) в низкоомное (300 Ом) состояние и обратно (от 300 Ом до 1 МОм) с увеличением амплитуды сигнала от 1 до 5 В для $\text{Au} / \text{ZrO}_2 (\text{Y}) / \text{TiN}$. Такое резистивное переключение индуцируется при стимуляции нейроноподобного сигнала с возрастающей амплитудой. Степень резистивного переключения определяется окислением и восстановлением участков проводящих каналов (нитей) в оксидной пленке при приложении к ней напряжения различной полярности. Адаптивный характер такого переключения делает

мемристивное устройство практически идеальным электронным аналогом синапса. Затем сигнал с нижнего электрода мемристивного устройства поступает на вход другого радиофизического нейрона, производящего нейроноподобные колебания. Выходной сигнал от второго генератора Фитцхью-Нагумо передается на светодиод и отправляется через многомодовое оптическое волокно, заканчивающееся фотодиодом для фотоэлектрического преобразования. Результирующий электрический сигнал усиливается для стимуляции живого нейрона из области CA1 гиппокампа. Таким образом, с помощью простой нейроморфной системы удалось имитировать активность поврежденной области гиппокампа и направить ее в здоровую область гиппокампа, восстанавливая функционирование перфорантного пути в гиппокампе.

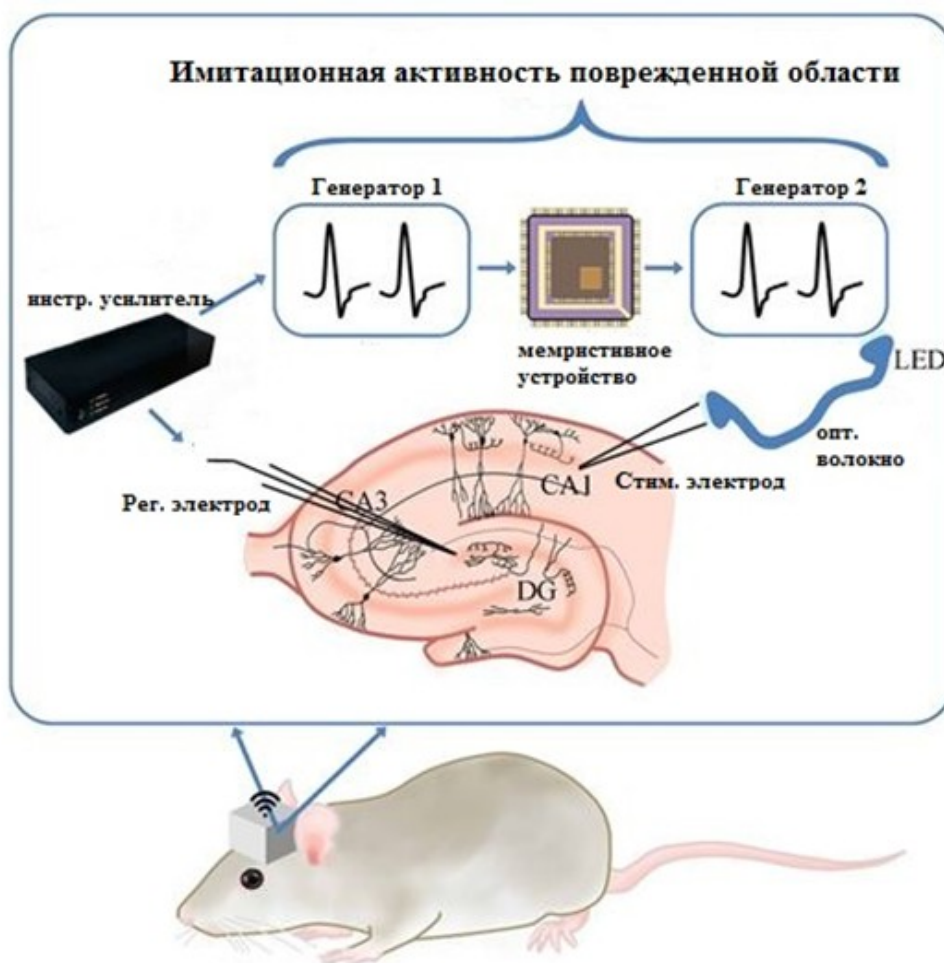


Рисунок 40 - Нейроморфная система. Схематическое расположение электродов в поврежденной области гиппокампа, нейроморфной системы, которая состоит из связанной электронной схемы на основе модели Фитцхью - Нагумо, соединенной через мемристивное устройство, инструментального усилителя, оптоволоконной системы стимуляции.

3.4 Заключение по Главе 3

В главе 3 диссертационной работы представлена нейрогибридная система, состоящая из нейроподобного генератора, оптоволоконного канала и фотоэлектрического преобразователя, предназначенная для создания интерфейса и взаимодействия с живыми нейронами мозга. Показано, что разработанная нейрогибридная система способна осуществлять электрическую стимуляцию живых нейронов гиппокампа мозга мыши/крысы. Кроме того, такая система позволила провести адекватную

оценку разных форм нейрональных ответов при оптимально подобранных параметрах стимуляции такой системы. Среди преимуществ предложенной системы следует отметить использование оптоволоконного канала для передачи сигнала от нейроподобного генератора к стимулирующим электродам, при этом стимуляция осуществляется электрическими сигналами за счет наличия оптоэлектронного преобразователя. Использование оптоволоконного канала обеспечивает гальваническую развязку между нейроподобным генератором и биологическим объектом, что исключает возможность поражения нейронов электрическим током в случае электрического пробоя. Кроме того, используемый в предложенной системе пассивный оптоволоконный канал может быть заменен на активную мемристивную систему. К преимуществам активной системы можно также отнести возможность преобразования сигнала за время его прохождения по оптоволоконному каналу, что может в определенной степени воспроизводить эффекты синаптической пластичности. Кроме того, такая оптоволоконная система является устойчивой к электрическим и магнитным полям, а также к электромагнитным помехам, которой лишены металлические проводники. Таким образом, представленная работа демонстрирует возможность использования данной самостоятельно разработанной нейрогибридной системы для мониторинга нейронной активности мозга, проводить оценку и осуществлять модуляцию синаптической передачи, что несомненно представляет большую значимость в области нейропротезирования.

3.4.1 По результатам данной главы на защиту выносятся следующие положения:

Реализованная нейрогибридная оптоэлектрическая система, состоящая из нейроноподобного генератора Фитцхью-Нагумо, оптоэлектрического интерфейса и живых нейронов мозга крысы позволила осуществить стимуляцию живых клеток мозга и обнаружить эффект синхронизации между сигналами искусственного и живого нейрона, найдены оптимальные параметры для эффективной работы полученной системы.

Заключение

В диссертационной работе представлена экспериментальная система нейроноподобных генераторов Фитцхью-Нагумо, связанных посредством оптоволокна и, показано, как такой оптический канал связи обеспечивает передачу сигнала, вынужденные колебания и синхронизацию принимающего генератора.

Кроме того, реализован мемристивный канал связи нейроноподобных генераторов, исследована стохастическая природа изменения резистивного состояния мемристивного устройства при воздействии периодических электрических сигналов. Экспериментально и теоретически показано, что изменение сопротивления мемристивных устройств под действием спайкоподобных сигналов обеспечивает адаптивную связь и синхронизацию нейроноподобных генераторов. В качестве модели адаптивных связей проведено теоретическое изучение свойств стохастической пластичности синаптического контакта на основе мемристивного соединения и реализован механизм spike timing dependent plasticity — STDP.

В качестве верификации полученных данных был реализован оптоволоконный интерфейс между искусственным нейроподобным генератором Фитцхью-Нагумо и живыми нейронами мозга. Продемонстрирована возможность стимуляции и синхронизации активности живых нейронов, и найдены эффективные параметры работы реализованной нейроморфной системы.

Из полученных научных результатов можно выделить следующие:

1. При изучении однонаправленного оптоволоконного канала связи между нейроноподобными генераторами Фитцхью-Нагумо были получены режимы синхронизации с соотношением частот $1 : 1$, $3 : 1$, $N : 1$, где N – количество импульсов пресинаптического электронного нейрона к каждому импульсу постсинаптического нейрона.

2. В результате включения в канал связи между импульсными генераторами мемристивного устройства продемонстрирована возможность реализации синаптической пластичности по правилу STDP, которое основано на перекрытии сигналов от пре- и постсинаптического нейронов.
3. Разработана нейрогибридная система, состоящая из нейроподобного генератора Фитцхью-Нагумо, оптоволоконного канала и фотоэлектрического преобразователя, предназначенная для создания интерфейса и взаимодействия с живыми нейронами мозга. Показано, что разработанная нейрогибридная система способна осуществлять электрическую стимуляцию живых нейронов мозга мыши/крысы.

Список использованных источников:

1. Fitzhugh, R. Impulses and physiological states in theoretical model of nerve membrane / R. Fitzhugh // Biophysical journal. – 1961. - V. 1.
2. Дмитриев, А.С. Передача цифровой информации между нейроподобными элементами / А.С. Дмитриев, А.И. Рыжов // Радиотехника и электроника. - 2010. - Т. 55. - В. 4. С. 459–464.
3. Binczak, S. Experimental study of electrical FitzHugh–Nagumo neurons with modified excitability / S. Binczak, S. Jacquir, J.-M. Bilbault, V.B. Kazantsev, V.I. Nekorkin // Neural Networks. - 2006. - V. 19. - P. 684–693.
4. Щапин, Д.С. Динамика двух нейроноподобных элементов с подавляющей обратной связью / Д.С. Щапин // Радиотехника и электроника. - 2009. - Т. 54. - В. 2. С. 185–195.
5. Plata, A. Astrocytic atrophy following status epilepticus parallels reduced Ca^{2+} activity and impaired synaptic plasticity in the rat hippocampus / A. Plata, A. Lebedeva, P. Denisov, O. Nosova, T.Y. Postnikova, A. Pimashkin, A. Brazhe, A.V. Zaitsev, D.A. Rusakov, A. Semyanov // Frontiers in molecular neuroscience. – 2018. – V.11. – P. 215.
6. Николлс, Дж.Г. От нейрона к мозгу / Дж.Г. Николлс, А.Р.Мартин, Б.Дж. Валлас, П.А.Фукс - М.: Едиториал УРСС, 2003 - 672 с.
7. Seliytskiy, Y.D. On auto-oscillations of a plate in flow / Y.D. Seliytskiy // AIP Conference Proceedings 1798. - 2017. – V. 1798. – №. 1. – P. 020139.
8. Matrosov, V.V. Bifurcation mechanisms of regular and chaotic network signaling in brain astrocytes / V.V. Matrosov, V.B. Kazantsev // Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. – 2011. - V.21. №. 2 – P. 023103.
9. Boccaletti, St. Synchronization: From Coupled Systems to Complex Networks / St. Boccaletti, A.N. Pisarchik, Ch.I.D. Genio, A. Amann - Cambridge University Press, 2018, 255 p.
10. Pisarchik, A.N. Optical fiber synaptic sensor / A.N. Pisarchik, R. Jaimes-Reátegui, R. Sevilla-Escoboza, J.H. García-Lopez, V.B. Kazantsev // Opt. Lasers Eng. – 2011. – V. 49. - №.6. – P. 736–742.
11. Pisarchik, A.N. Experimental implementation of a biometric laser synaptic sensor / A.N. Pisarchik, R. Sevilla-Escoboza, R. Jaimes-Reátegui, G. Huerta-Cuellar, J.H. Garcia-Lopez, V.B. Kazantsev // Sensors (Basel). – 2013. – V. 13. - №. 12. – P. 17322–17331.

12. Matrosov, V.V. Neuron-like dynamics of a phase-locked loop / V.V. Matrosov, M.A. Mishchenko, V.D. Shalfeev // *Eur. Phys. J. Spec. Top.* - 2013. - V. 222. - №. 10. - P. 2399–2405
13. Burylko, O. Winner-take-all in a phase oscillator system with adaptation / O. Burylko, Y. Kazanovich, R. Borisjuk // *Scientific reports.* – 2018. – T. 8. – №. 1. – C. 416.
14. Zhang, J., Liao, X. Synchronization and chaos in coupled memristor-based FitzHugh-Nagumo circuits with memristor synapse / J. Zhang, X. Liao // *Int. J. Electron. Commun. (AEÜ).* – 2017. - V. 75. – P. 82–90.
15. Ignatov, M., Ziegler, M., Hansen, M., Petraru, A., Kohlstedt, H. A memristive spiking neuron with firing rate coding / M. Ignatov, M. Ziegler, M. Hansen, A. Petraru, H.A. Kohlstedt // *Frontiers in neuroscience.* – 2015. - V. 9. - P. 376
16. Korotkov, A.G., Kazakov, A.O., Levanova, T.A. Effects of memristor-based coupling in the ensemble of FitzHugh–Nagumo elements / A.G. Korotkov // *The European Physical Journal Special Topics.* – 2019. – V. 228. - №. 10. – P. 2325-2337.
17. van den Brand, R. Neuroprosthetic technologies to augment the impact of neurorehabilitation after spinal cord injury / R. van den Brand, J.B. Mignardot, J. von Zitzewitz, C. Le Goff, N. Fumeaux, F. Wagner, M. Capogrosso, E.M. Moraud, S. Micera, B. Schurch, A. Curt // *Annals of physical and rehabilitation medicine.* – 2015. - V. 58. - №. 4. – P. 232-237.
18. Gulati, T. Robust neuroprosthetic control from the stroke perilesional cortex / T. Gulati, S.J. Won, D.S. Ramanathan, C.C. Wong, A. Bodepudi, R.A. Swanson, K. Ganguly // *Journal of Neuroscience.* – 2015. – V. 35. - №. 22. – P. 8653-8661.
19. Schneider, J. Local oxygen homeostasis during various neuronal network activity states in the mouse hippocampus / J. Schneider., N. Berndt, I.E. Papageorgiou, J. Maurer, S. Bulik, M. Both, A. Draguhn, H.G. Holzhütter, O. Kann // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* – 2019. - V. 39.5. – P. 859-873.
20. Insanally, M.N. Spike-timing-dependent ensemble encoding by non-classically responsive cortical neurons / M.N. Insanally, I. Carcea, R.E. Field, C.C. Rodgers, B. DePasquale, K. Rajan, M.R. DeWeese, B.F. Albanna, R.C. Froemke // *Elife.* – 2019. – V. 8. - P. e42409.

21. Serrano, M. Managing Neuronal Ensembles: Somatostatin Interneuron Subpopulations Shape and Protect Cortical Neuronal Ensembles for Learning / M. Serrano, C. Pico // *Neuron*. – 2019. – V. 102.1. – P. 6-8.
22. Noble, D. Cardiac action and pacemaker potentials based on the Hodgkin-Huxley equations / D. Noble // *Nature*. – 1960. – V. 188.4749 – P. 495-497.
23. Chen, Z. Structure-Preserving Numerical Integrators for Hodgkin--Huxley-Type Systems / Z. Chen, B. Raman, A. Stern // *SIAM Journal on Scientific Computing*. – 2020. V - 42(1). – P. B273-B298.
24. Li, Y. The Existence and Stability Analysis of Periodic Solution of Izhikevich Model / Y. Li, C. Li, Z. He, Z. Shen // *International Journal of Control, Automation and Systems*. – 2020. – P. 1-16.
25. Hataue, Itaru. Dependence of Asymptotic Solutions of 2-D Fitz-Hugh Nagumo Model on Random Noises / Itaru Hataue // *International Information Institute (Tokyo). Information*. – 2017. – V. - 20.2B. – P. 1065.
26. Calim, A. Chimera states in networks of type-I Morris-Lecar neurons / A. Calim, P. Hövel, M. Ozer, M. Uzuntarla // *Physical Review E*. – 2018. – V. 98.6. – P. 062217.
27. Wu, K. Bifurcation study of neuron firing activity of the modified Hindmarsh–Rose model / K. Wu, T. Luo, H. Lu, Y. Wang // *Neural Computing and Applications*. – 2016. – V. 27.3. – P. 739-747.
28. Malik, S. A. Synchronization of Hindmarsh Rose Neurons / S.A. Malik., A. H. Mir // *Neural Networks*. – 2020. – V. 123. – P. 372-380.
29. Coon, D.D. Integrate-and-fire coding and Hodgkin-Huxley circuits employing silicon diodes / D.D. Coon, A.G.U. Perera // *Neural Networks*. – 1989. – V. 2.2. – P. 143-151.
30. Zoran, T. A simple biophysically plausible model for long time constants in single neuron / T. Zoran, M.E. Hasselmo, M.W. Howard // *Hippocampus*. – 2015. – V. 25.1. – P. 27-37.
31. Дмитричев, А.С. Нелинейные динамические модели нейронов: Обзор / А.С. Дмитричев, Касаткин, Д.В., Клинышов, В.В., Кириллов, С.Ю., Масленников, О.В., Щапин, Д.С., Некоркин, В.И. // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. – 2018. – V. 26.4.
32. Vincent-Lamarre, P. Learning long temporal sequences in spiking networks by multiplexing neural oscillations / P. Vincent-Lamarre, M. Calderini, J.P. Thivierge // *Frontiers in computational neuroscience*. – 2020. – V. 14. – P. 78.

33. Мищенко, М.А. Аппаратная реализация нейроподобного генератора с импульсной и пачечной динамикой на основе системы фазовой синхронизации / М.А. Мищенко, Д.И. Большаков, В.В. Матросов // Письма в Журнал технической физики. - 2017. - V. 43(13). - P. 10-18.
34. Nagumo, J. An active pulse transition line simulating neuron axon / J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa // Proc. IRE. -1962. - V. 50. – P. 2061-2070.
35. Izhikevich, E.M. Dynamical systems in neuroscience / E.M. Izhikevich-MIT press, 2007. –522 p.
36. Uwate, Y., Yoshifumi N. Nonlinear Time Series Analysis of Coupled Bursting Neuron Model Depending on Coupling Strength /Y. Uwate, N. Yoshifumi // International SoC Design Conference (ISOCC). IEEE. - 2019.
37. González-Ramírez, L.R. A biologically constrained, mathematical model of cortical wave propagation preceding seizure termination / L.R.González-Ramírez, O.J. Ahmed, S.S. Cash, C.E. Wayne, M.A. Kramer // PLoS computational biology. – 2015. - V. 11.2.
38. Yang, S. Digital implementations of thalamocortical neuron models and its application in thalamocortical control using FPGA for Parkinson' s disease / S. Yang J. Wang, S. Li, H. Li, X. Wei, H. Yu, B. Deng // Neurocomputing. – 2016. V. 177. – P. 274-289.
39. Elijah D.H. Thalamic neuron models encode stimulus information by burst-size modulation / D.H. Elijah, I. Samengo, M.A. Montemurro // Frontiers in computational neuroscience. – 2015. – V. 9. – P. 113.
40. Hindmarsh, J.L. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations / J.L.Hindmarsh, R.M. Rose // Proc. of the Royal Society London B. - 1984. - V. 221. - P. 87.
41. Захаров, Д.Г. Динамика малого ансамбля нейронов Хиндмарш-Розе при импульсном воздействии / Д.Г. Захаров //Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. – 2005. - Т. 13. – С. 1-2.
42. Некоркин, В.И. Лекции по основам теории колебаний: Учебное пособие / В.И. Некоркин // – Нижний Новгород: Издательство Нижегородского госуниверситета. - 2012. – 311 с.
43. Jaimes-Reátegui, R. Hindmarsh-Roseneuron response to laser stimulation. / R. Jaimes-Reátegui, J.M. Reyes-Estolano, J.H. García-López, H. CuellarGuillermo, A. Gallegos, A.N. Pisarchik // Proceedings of The 9th International Scientific Conference on Physics and Control. – 2019. – P. 124-127.

44. Briggman, K.L. Multifunctional pattern-generating circuits / K.L. Briggman, Jr.W.B. Kristan // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2008. – V. 31. – P. 271-294.
45. Bazhenov, M. Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated states / M. Bazhenov, I. Timofeev, M. Steriade, T.J. Sejnowski // *The Journal of Neuroscience.* – 2002. – V. 22. – №. 19. – P. 8691-8704.
46. Rubin J.E. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model / J.E. Rubin, D. Terman // *Journal of computational neuroscience* – 2004. – V. 16. – №. 3. – P. 211-235
47. Schlegel, P. Synaptic transmission parallels neuromodulation in a central food-intake circuit / P. Schlegel, M.J. Texada, A. Miroshnikov, A. Schoofs, S. Hückesfeld, M. Peters, C.M. Schneider-Mizell, H. Lacin, F. Li, R.D. Fetter, J.W. Truman, // *Elife.* – 2016. – V. 5. – P. e16799.
48. Uzuntarla, M. Synchronization-induced spike termination in networks of bistable neurons / M. Uzuntarla, J.J. Torres, A. Calim, E. Barreto // *Neural Networks.* – 2019. – V. 110. – P. 131-140.
49. Roxin, A. Oscillations in the bistable regime of neuronal networks / A. Roxin, A. Compte // *Physical Review E.* – 2016. – V. 94.1. – P. 012410.
50. Binczak, S. Experimental study of bifurcations in modified FitzHugh-Nagumo cell / S. Binczak, V.B. Kazantsev, V.I. Nekorkin, J.M. Bilbault, // *Electronics Letters.* – 2003. – V. 39.13. – P. 961-962.
51. Shirahata, T. Numerical simulation of bistability between regular bursting and chaotic spiking in a mathematical model of snail neurons / T. Shirahata // *International Journal of Theoretical and Mathematical Physics.* – 2015. – V. 5.5. – P. 145-150.
52. Капранов, М.В. Элементы теории систем фазовой синхронизации / М.В. Капранов. - М.Изд-во МЭИ, 2006.
53. Пиковский, Аркадий Самуилович. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление / Пиковский, Аркадий Самуилович, Михаил Григорьевич Розенблюм, Юрген Куртс. - М: Техносфера, 2003. - 496 с.
54. Hebb, D.O. The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory / D.O. Hebb // *Wiley.* – 1949.
55. Houben, A.M. A calcium-influx-dependent plasticity model exhibiting multiple STDP curves / A.M. Houben, S.K. Matthias // *Journal of Computational Neuroscience.* – 2020. – V. 48.1. – P. 65-84.

56. Feldman, D.E. The spike-timing dependence of plasticity / D.E. Feldman // *Neuron*. – 2012. – V. 75.4. – P. 556-571.
57. Cameron, K. Spike timing dependent plasticity (STDP) can ameliorate process variations in neuromorphic VLSI / K. Cameron, V. Boonsobhak, A. Murray, D. Renshaw // *IEEE Transactions on Neural Networks*. – 2005. – V. 16.6. – P. 1626-1637.
58. Smith, A.W., McDaid L.J., Hall S. A compact spike-timing-dependent-plasticity circuit for floating gate weight implementation / A.W. Smith // *Neurocomputing*. – 2014. – V. 124. – P. 210-217.
59. Goldbeter, A. Dissipative structures in biological systems: bistability, oscillations, spatial patterns and waves / A. Goldbeter // *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. – 2018. – V. 376.2124. – P. 20170376.
60. Tyukin, I.Y. Simple model of complex dynamics of activity patterns in developing networks of neuronal cultures / I.Y. Tyukin, D. Iudin, F. Iudin, T. Tyukina, V. Kazantsev, I. Mukhina, A.N. Gorban // *PloS one*. – 2019. – V. 14.6.
61. Iudin, D.I. Simple model of complex bursting dynamics in developing networks of neuronal cultures / D.I. Iudin, I.Y. Tyukin, A.N. Gorban, F.D. Iudin, V.B. Kazantsev, I.V. Muhina, T.T. Tyukina // *IFAC-PapersOnLine*. – 2016. – V. 49.14. – P. 68-73.
62. Sundarapandian, V. Adaptive synchronization of the identical FitzHugh-Nagumo chaotic neuron models / V. Sundarapandian // *International Journal of PharmTech Research*. – 2015. – V. 8.6. – P. 167-177.
63. Zhang, X. Sampled-data-based lag synchronization of chaotic delayed neural networks with impulsive control / X. Zhang, X. Lv, X. Li // *Nonlinear Dynamics*. – 2017. – V. 90.3. – P. 2199-2207.
64. Li L. Pinning cluster synchronization in an array of coupled neural networks under event-based mechanism / L. Li, D.W. Ho, J. Cao, J. Lu // *Neural Networks*. – 2016. – V. 76. – P. 1-12.
65. Baldassi, C. Subdominant dense clusters allow for simple learning and high computational performance in neural networks with discrete synapses / C. Baldassi, A. Ingrosso, C. Lucibello, L. Saglietti, R. Zecchina // *Physical review letters*. – 2015. – V. 115.12. – P. 128101.
66. Mikhaylenko, M. Weak multiplexing in neural networks: Switching between chimera and solitary states / M. Mikhaylenko, L. Ramlow, S. Jalan, A.

- Zakharova // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. – 2019. – V. 29.2. – P. 023122.
67. Kasatkin, D.V. Itinerant chimeras in an adaptive network of pulse-coupled oscillators / D.V. Kasatkin, V.V. Klinshov, V.I. Nekorkin // *Physical Review E*. – 2019. – V. 99.2. – P. 022203.
 68. Hopfield, J.J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational properties / J.J. Hopfield // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*. – 1982. – V. 79. – P. 2554-2558.
 69. Petrov, V. CardioModel–New Software for Cardiac Electrophysiology Simulation / V. Petrov, S. Lebedev, A. Pirova, E. Vasilyev, A. Nikolskiy, V. Turlapov, I. Meyerov, G. Osipov // *Russian Supercomputing Days*. Springer, Cham. – 2018.
 70. Marius-F.D., Kuznetsov, N. Hidden chaotic sets in a Hopfield neural system / Marius-F.D., N. Kuznetsov // *Chaos, Solitons & Fractals*. – 2017. – V. 103. – P. 144-150.
 71. Bays, P.M. A signature of neural coding at human perceptual limits / P.M. Bays // *Journal of vision*. – 2016. – V. 16.11. – P. 4-4.
 72. Gallivan, J.P., Culham, J.C. Neural coding within human brain areas involved in actions / J.P. Gallivan // *Current opinion in neurobiology*. – 2015. – V. 33. – P. 141-149.
 73. Lobov, S.A. Competitive Learning in a Spiking Neural Network: Towards an Intelligent Pattern Classifier / S.A. Lobov, A.V. Chernyshov, N.P. Krilova, M.O. Shamshin, V.B. Kazantsev // *Sensors*. – 2020. – V. 20.2. – P. 500.
 74. Grewe, B.F. Neural ensemble dynamics underlying a long-term associative memory / B.F. Grewe, J. Gründemann, L.J. Kitch, J.A. Lecoq, J.G. Parker, J.D. Marshall, M.C. Larkin, P.E. Jercog, F. Grenier, J.Z. Li, A. Lüthi // *Nature*. – 2017. – V. 543.7647. – P. 670-675.
 75. Tatsuya, H. Extended Temporal Association Memory by Modulations of Inhibitory Circuits / H. Tatsuya, T. Fukai // *Physical review letters*. – 2019. – V. 123.7 – P. 078101.
 76. Heidari, A.A. An efficient hybrid multilayer perceptron neural network with grasshopper optimization / A.A. Heidari, H. Faris, I. Aljarah, S. Mirjalili // *Soft Computing*. – 2019. – V. 23.17. – P. 7941-7958.
 77. Heidari, E. Accurate prediction of nanofluid viscosity using a multilayer perceptron artificial neural network (MLP-ANN) / E. Heidari, M.A. Sobati,

- S. Movahedirad // Chemometrics and intelligent laboratory systems. – 2016. – V. 155. – P. 73-85.
78. Abdujelil, A. Finite-time synchronization for fuzzy cellular neural networks with time-varying delays / A. Abdujelil, H. Jiang, Z. Teng // Fuzzy Sets and Systems. – 2016. – V. 297. – P. 96-111.
79. Huang, C. Asymptotically stable high-order neutral cellular neural networks with proportional delays and D operators / C. Huang, R. Su, J. Cao, S. Xiao // Mathematics and Computers in Simulation. – 2020. – V. 171. – P. 127-135.
80. Huang, C. Stability analysis of switched cellular neural networks: A mode-dependent average dwell time approach / C. Huang, C. Jie, C. Jinde // Neural Networks. – 2016. – V. 82. – P. 84-99.
81. Chaouki, A. Neutral impulsive shunting inhibitory cellular neural networks with time-varying coefficients and leakage delays / A. Chaouki // Cognitive neurodynamics. – 2016. – V. 10.6. – P. 573-591.
82. Chiara, F. Cluster synchronization in networks of Kuramoto oscillators / F. Chiara, A. Cenedese, F. Pasqualetti // IFAC-PapersOnLine. – 2017. – V. 50.1. – P. 2433-2438.
83. Greenwood, P.E. A Kuramoto coupling of quasi-cycle oscillators with application to neural networks / P.E. Greenwood, M.D. McDonnell, M.W. Lawrence // Journal of Coupled Systems and Multiscale Dynamics. – 2016. – V. 4.1. – P. 1-13.
84. Novikov, A. Oscillatory network based on Kuramoto model for image segmentation / A. Novikov, E. Benderskaya // International Conference on Parallel Computing Technologies. Springer, Cham – 2015.
85. Sun, J. Fixed-time event-triggered synchronization of a multilayer Kuramoto-oscillator network / J. Sun, J. Liu, Y. Wang, Y. Yu, C. Sun // Neurocomputing. – 2020. – V. 379. – P. 214-226.
86. Ichiki, A. Diversity of dynamical behaviors due to initial conditions: Extension of the Ott-Antonsen ansatz for identical Kuramoto-Sakaguchi phase oscillators / A. Ichiki, K. Okumura // Physical Review E. – 2020. – V. 101.2. – P. 022211.
87. Menara, T. Stability conditions for cluster synchronization in networks of heterogeneous Kuramoto oscillators. / T. Menara, G. Baggio, D.S. Bassett, F. Pasqualetti // IEEE Transactions on Control of Network Systems. – 2019.

- 88.Chua, L.O. Memristor—the missing circuit element / L.O. Chua //IEEE Trans. Circuit Theory. – 1971. – V.18 (5). – P. 507–519
- 89.Adamatzky, A. Memristor networks / A. Adamatzky, L.O. Chua – Springer Science & Business Media, 2013. – 517 P.
- 90.Strukov, D.B. The missing memristor found / D.B. Strukov, G.S. Snider, G.R. Stewart, R.S. Williams //Nature. – 2008. –V. 453. – P. 80–83
- 91.Rahmani, M.K. Memristive and Synaptic Characteristics of Nitride-Based Heterostructures on Si Substrate / M.K. Rahmani., M.H. Kim, F. Hussain, Y. Abbas, M. Ismail, K. Hong, C. Mahata, C. Choi, B.G. Park, S. Kim // Nanomaterials. – 2020. – V. 10.5. – P. 994.
- 92.Wang, F.Z. Φ memristor: Real memristor found / F.Z. Wang, L. Li, L. Shi, H. Wu, L.O. Chua // Journal of Applied Physics. – 2019. – V. 125.5. – P. 054504.
- 93.Filatov, D.O. Noise-induced resistive switching in a memristor based on ZrO_2 (Y)/ Ta_2O_5 stack / D.O. Filatov, D.V. Vrzheschch, O.V. Tabakov, A.S. Novikov, A.I. Belov, I.N. Antonov, V.V. Sharkov, M.N. Koryazhkina, A.N. Mikhaylov, O.N. Gorshkov, A.A. Dubkov // Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment. – 2019. – V. 12. – P. 124026.
- 94.Emelyanov, A.V. Yttria-stabilized zirconia cross-point memristive devices for neuromorphic applications / A.V. Emelyanov, K.E. Nikiruy, V.A. Demin, V.V. Rylkov, A.I. Belov, D.S. Korolev, E.G. Gryaznov, D.A. Pavlov, O.N. Gorshkov, A.N. Mikhaylov, P. Dimitrakis // Microelectronic Engineering. – 2019. – V. 215. – P. 110988.
- 95.Choi, S., SiGe epitaxial memory for neuromorphic computing with reproducible high performance based on engineered dislocations / S. Choi, S.H. Tan, Z. Li, Y. Kim, C. Choi, P.Y. Chen, H. Yeon, S. Yu, J. Kim // Nature Materials. – 2018. – P. 1.
- 96.Strukov D.B. Tightening grip / D.B. Strukov // Nature Materials. – 2018. – P. 1.
- 97.Hong, Q. Novel circuit designs of memristor synapse and neuron / Q. Hong Z. Liang, X. Wang // Neurocomputing. – 2019. – V. 330. – P. 11-16.
- 98.Matveyev, Y. Resistive switching and synaptic properties of fully atomic layer deposition grown $\text{TiN}/\text{HfO}_2/\text{TiN}$ devices / Y.Matveyev, K. Egorov, A. Markeev, A. Zenkevich // J. Appl. Phys. – 2015. – V. 117. – P. 044901.

99. Shi, Y. Synaptic Devices Based on Phase-Change Memory / Y. Shi, S. Fong, H.S.P. Won, D. Kuzum. – Neuro-inspired Computing Using Resistive Synaptic Devices, edited by Shimeng Yu, Springer, Cham, 2017. – P.752.
100. Serrano-Gotarredona, T. STDP and STDP variations with memristors for spiking neuromorphic learning systems / T.Serrano-Gotarredona, T. Masquelier, T. Prodromakis, G. Indiveri, B. Linares-Barranco // *Frontiers in neuroscience*. – 2013. – V. 7. – P. 2.
101. Nikiruy, K.E. Dopamine-like STDP modulation in nanocomposite memristors / K.E. Nikiruy, A.V. Emelyanov, V.A. Demin, A.V. Sitnikov, A.A. Minnekhanov, V.V. Rylkov, P.K. Kashkarov, M.V. Kovalchuk // *AIP Advances*. – 2019. – V. 9.6. – P. 065116.
102. Ignatov, M. memristive spiking neuron with firing rate coding. / M. Ignatov, M. Ziegler, M. Hansen, A. Petraru, H.A. Kohlstedt // *Frontiers in neuroscience*. – 2015. – V.9. – P. 376.
103. Ignatov, M. Memristive stochastic plasticity enables mimicking of neural synchrony: Memristive circuit emulates an optical illusion / M. Ignatov, M. Ziegler, M. Hansen, H. Kohlstedt // *Science advances*. – 2017. – V. 3.10. – P. e1700849.
104. Gambuzza, L.V. Memristor crossbar for adaptive synchronization / L.V. Gambuzza, M. Frasca, L. Fortuna, V. Ntinis, I. Vourkas, G.C. Sirakoulis, // *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Regular Papers*. – 2017. – V. 64. – P. 2124–2133.
105. Zhang, T. Tolerance of intrinsic device variation in fuzzy restricted Boltzmann machine network based on memristive nano-synapses / T. Zhang, M. Yin, X. Lu, Y. Cai, Y. Yang, R. Huang // *Nano Futur*. – 2017. – V. 1. – P. 015003.
106. Korotkov, A.G. Effects of memristor-based coupling in the ensemble of FitzHugh–Nagumo elements / A.G. Korotkov, A.O. Kazakov, T.A. Levanova // *The European Physical Journal Special Topics*. – 2019. – V. 228.10. – P. 2325-2337.
107. Bao, B. Three-dimensional memristive Hindmarsh–Rose neuron model with hidden coexisting asymmetric behaviors. / B. Bao, A. Hu, H. Bao, Q. Xu, M. Chen, H. Wu // *Complexity*. – 2018.
108. Bao, H. Hidden bursting firings and bifurcation mechanisms in memristive neuron model with threshold electromagnetic induction / H. Bao Hu, A., Liu, W., Bao, B // *IEEE transactions on neural networks and learning systems*. – 2019. – V. 31(2). – P. 502-511

109. Bao, H. Memristor synapse-coupled memristive neuron network: synchronization transition and occurrence of chimera / H. Bao, Y. Zhang, W. Liu, B. Bao // *Nonlinear Dynamics*. – 2020. – P. 1-14.
110. Parastesh, F. Chimera in a network of memristor-based Hopfield neural network / F. Parastesh, S. Jafari, H. Azarnoush, B. Hatef, H. Namazi, D. Dudkowski // *The European Physical Journal Special Topics*. – 2019. – V. 228.10. – P. 2023-2033.
111. Borton, D.A. An implantable wireless neural interface for recording cortical circuit dynamics in moving primates / D.A. Borton, M. Yin, J. Aceros, A. Nurmikko // *Journal of neural engineering*. – 2013. – V. 10.2. – P. 026010.
112. Borton, D. Personalized neuroprosthetics / D.A. Borton, S. Micera, J.D.R. Millán, G. Courtine // *Science translational medicine*. – 2013. – V. 5.210. – P. 210rv2-210rv2.
113. Gordleeva, S.Y. Real-Time EEG–EMG Human–Machine Interface-Based Control System for a Lower-Limb Exoskeleton / S.Y. Gordleeva, S.A. Lobov, N.A. Grigorev, A.O. Savosenkov, M.O. Shamshin, M.V. Lukoyanov, M.A. Khoruzhko, V.B. Kazantsev // *IEEE Access*. – 2020. – V. 8. – P. 84070-84081.
114. Herr, H.M. Optimal design of a lower limb exoskeleton or orthosis / H.M. Herr, L.M. Mooney, E.J. Rouse, J.Y. Kuan, K.A. Pasch – U.S. Patent No. 10,561,563. 18 Feb. 2020.
115. Gould, E. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning / E. Gould, P. Tanapat, N.B. Hastings, T.J. Shors // *Trends in cognitive sciences*. – 1999. – V. 3. – №. 5. – P. 186-192.
116. Bartholow R. Medical electricity: A practical treatise on the applications of electricity to medicine and surgery / R. Bartholow – Pentland: Edinburgh. – 1887.
117. Kringelbach, M.L. Translational principles of deep brain stimulation / M.L. Kringelbach, N. Jenkinson, S.L. Owen, T.Z. Aziz // *Nature reviews. Neuroscience*. – 2007. – V. 8. – №. 8. – P. 623.
118. Schwalb J.M. The history and future of deep brain stimulation / J.M. Schwalb, C. Hamani // *Neurotherapeutics*. – 2008. – V. 5. – №. 1. – P. 3-13.
119. Sironi V.A. Origin and evolution of deep brain stimulation / V.A. Sironi // *Frontiers in integrative neuroscience*. – 2011. – V. 5.

120. Spiegel, E.A. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. / E.A. Spiegel, H.T. Wycis, C. Thur // – Science. – 1947. – V. 106. – №. 2754. – P. 349-350.
121. Hariz M.I. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story / M.I. Hariz, P. Blomstedt, L. Zrinzo // Neurosurgical focus. – 2010. – V. 29. – №. 2. – P. E1.
122. Delgado J.M.R. Technique of intracranial electrode implantation for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients / J.M.R. Delgado, H. Hamlin, W.P. Chapman // Stereotactic and Functional Neurosurgery. – 1952. – V. 12. – №. 5-6. – P. 315-319.
123. Benabid, A.L. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease / A.L. Benabid, P. Pollak, A. Louveau, S. Henry, J. De Rougemont // Stereotactic and functional neurosurgery. – 1987. – V. 50. – №. 1-6. – P. 344-346.
124. Benabid, A. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus / A.L. Benabid, P. Pollak, D. Hoffmann, C. Gervason, M. Hommel, J.E. Perret, J. De Rougemont, D.M. Gao // The Lancet. – 1991. – V. 337. – №. 8738. – P. 403-406.
125. Pizzolato G. Deep brain stimulation for movement disorders / G. Pizzolato, T. Mandat // Frontiers in integrative neuroscience. – 2012. – V. 6.
126. Pereira, E.A. Refractory epilepsy and deep brain stimulation / E.A. Pereira, A.L. Green, R.J. Stacey, T.Z. Aziz // Journal of Clinical Neuroscience. – 2012. – V. 19. – №. 1. – P. 27-33.
127. Klinger N.V. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy / N.V. Klinger, S. Mittal // Clinical neurology and neurosurgery. – 2016. – V. 140. – P. 11-25.
128. Pereira E.A.C., Aziz T.Z. Neuropathic pain and deep brain stimulation / E.A.C. Pereira // Neurotherapeutics. – 2014. – V. 11. – №. 3. – P. 496-507.
129. Cleary, D.R. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now / D.R. Cleary, A. Ozpinar, A.M. Raslan, A.L. Ko // Neurosurgical focus. – 2015. – V. 38. – №. 6. – P. E2.
130. Guggenmos, D.J. Restoration of function after brain damage using a neural prosthesis / D.J. Guggenmos, M. Azin, S. Barbay, J.D. Mahnken, C. Dunham, P. Mohseni, R.J. Nudo // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2013. – V. 110. – №. 52. – P. 21177-21182.

131. Rosin, B. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism / B. Rosin, M. Slovik, R. Mitelman, M. Rivlin-Etzion, S.N. Haber, Z. Israel, E. Vaadia, H. Bergman, //Neuron. – 2011. – V. 72. №. 2. – P. 370-384.
132. Masson, S. Hybrid circuits of interacting computer model and biological neurons / S. Masson, G. Le Masson, E. Marder, L.Abbott // Advances in Neural Information Processing Systems. – 1993. – P. 813-819.
133. Masson, S. Feedback inhibition controls spike transfer in hybrid thalamic circuits / S. Masson, G. Le Masson, E. Marder, L.Abbott //Nature. – 2002. – V. 417. – №. 6891. – P. 854.
134. Reger, B.D. Connecting brains to robots: an artificial body for studying the computational properties of neural tissues / B.D. Reger, K.M. Fleming, V. Sanguineti, S. Alford, F.A. Mussa-Ivaldi // Artificial life. – 2000. – V. 6. – №. 4. – P. 307-324.
135. Deadwyler, S.A. Donor/recipient enhancement of memory in rat hippocampus / S.A. Deadwyler, R.E. Hampson, A. Sweat, D. Song, R.H. Chan, I. Opris, G.A. Gerhardt, V.Z. Marmarelis, T.W. Berger //Frontiers in systems neuroscience. –2013.– V. 7.
136. Hogri, R. A neuro-inspired model-based closed-loop neuroprosthesis for the substitution of a cerebellar learning function in anesthetized rats / R. Hogri, S.A. Bamford, A.H. Taub, A. Magal, P. Del Giudice, M. Mintz // Scientific reports. – 2015. – V. 5.
137. Bonifazi, P. In vitro large-scale experimental and theoretical studies for the realization of bi-directional brain-prostheses / P. Bonifazi, F. Difato, P. Massobrio, G.L. Breschi, V. Pasquale, T. Levi, M. Goldin, Y. Bornat, M Tedesco, M. Bisio, R. Galron // Front. Neural Circuits. – 2013. – V. 7. – P. 40.
138. Jackson, A. Long-term motor cortex plasticity induced by an electronic neural implant / A.Jackson, J. Mavoori, E.E. Fetz // Nature. – 2006. – V. 444. – №. 7115. – P. 56.
139. Горшков, О.Н. Резистивное переключение в структурах "металл-диэлектрик-металл" на основе оксида германия и стабилизированного диоксида циркония / О.Н. Горшков, И.Н. Антонов, А.И. Белов, А.П. Касаткин, А.Н. Михайлов // Письма в ЖТФ 2014. –Т. 40. – В. 3. – С.101–103.
140. Mikhaylov, A.N. Bipolar resistive switching and charge transport in silicon oxide memristor / A.N. Mikhaylov, A.I. Belov, D.V. Guseinov, D.S.

Korolev, I.N, Antonov, D.V. Efimov, S.V. Tikhov, A.P. Kasatkin, O.N. Gorshkov, D.I. Tetelbaum, A.I. Bobrov, // Mater. Sci. Eng. B. Sol. Stat. Mater. Adv. Technol. – 2015. – V. 194. – P. 48–54.

Авторские публикации

1. Zhevnenko, D. Simulation of memristor switching time series in response to spike-like signal / D. Zhevnenko, F. Meshchaninov, V. Kozhevnikov, E. Shamin, A. Belov, **S. Gerasimova**, D. Guseinov, A. Mikhaylov, E. Gornev // Chaos, Solitons & Fractals. – 2020. – P. 110382.
2. Mikhaylov, A. Neurohybrid Memristive CMOS-Integrated Systems for Biosensors and Neuroprosthetics / A. Mikhaylov, A. Pimashkin, Y. Pigareva, **S. Gerasimova**, S. Lobov, E. Gryaznov, M. Talanov, I. Lavrov, V. Demin, V. Erokhin, V.B. Kazantsev, H. Wu, B. Spagnolo // Frontiers in Neuroscience. – 2020. – P. 358.
3. Mikhaylov, A.N. Effect of ion irradiation on resistive switching in metal-oxide memristive nanostructures / A.N. Mikhaylov, A.I. Belov, D.S. Korolev, **S.A. Gerasimova**, I.N. Antonov, E.V. Okulich, R.A. Shuiskiy, D.I. Tetelbaum // Journal of Physics: Conference Series. - 2019. – V. 1410. – I. 1. – P. 012245.
4. Mishchenko, M.A. Optoelectronic system for brain neuronal network stimulation / M.A. Mishchenko, **S.A. Gerasimova**, A.V. Lebedeva, L.S. Lepekhina, A.N. Pisarchik, V.B. Kazantsev // PloS one. – 2018. – V. 13. – I. 6. - P. 1-9.
5. **Герасимова, С.А.** Имитация синаптической связи нейроноподобных генераторов с помощью мемристивного устройства / **С.А. Герасимова**, А.Н. Михайлов, А.И. Белов, Д.С. Королев, О.Н. Горшков, В.Б. Казанцев // Журнал технической физики. – 2017. – Т. 87. – В. 2. – С. – 1248-1254.
6. Mikhaylov, A.N. Field- and irradiation- induced phenomena in memristive nanomaterials / A.N. Mikhaylov, E.G. Gryaznov, A.I. Belov, D.S. Korolev, A.N. Sharapov, D.V. Guseinov, D.I. Tetelbaum, S.V. Tikhov, N.V. Malekhonova, A.I. Bobrov, D.A. Pavlov, **S.A. Gerasimova**, V.B. Kazantsev, N.V. Agudov, A.A. Dubkov, C.M.M. Rosário, N.A. Sobolev, B. Spagnolo // physica status solidi (c). – 2016. – V.13. – I. – 10-12. P. 870-881.
7. **Герасимова, С.А.** Синхронизация оптически связанных нейроноподобных генераторов / **С.А. Герасимова**, Г.В. Геликонов,

А.Н. Писарчик, В.Б. Казанцев // Радиотехника и электроника. – 2015. – Т. 60. - № 7. - С. 1–4.

8. **Gerasimova, S.A.** Design of memristive interface between electronic neurons / **S.A. Gerasimova**, A.N. Mikhaylov, A.I. Belov, D.S. Korolev, D.V. Guseinov, A.V. Lebedeva, O.N. Gorshkov, V.B. Kazantsev // AIP Conference Proceedings. – 2018. – V. 1959. – I. 1. – P. 090005.

9. Lebedeva, Albina. Integration technology for replacing damaged brain areas with artificial neuronal networks / Albina Lebedeva, Mikhail Mishchenko, Polina Bardina, Anastasiya Fedulina, Andrey Mironov, Zoia Zhuravleva, **Svetlana Gerasimova**, Alexey Mikhaylov, Alexander Pisarchik, Victor Kazantsev // IEEE2020 4th Scientific School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics (DCNAIR) – 2020. – P. 158-161

10. **Герасимова С.А.**, Мищенко М.А., Гордлеева С.Ю., Матросов В.В., Казанцев В.Б. Компьютерная модель системы синхронизации, передачи и обработки информации на основе оптоволоконных нейроноподобных генераторов. Свидетельство № 2013615061 от 27.05.2013.

11. Кипелкин И.М. Разработка нейроноподобного генератора на основе мемристивных устройств / И.М. Кипелкин, В.В. Сдобняков, **С.А. Герасимова**, В.Б. Казанцев // Тезисы XXIV научной конференции по радиофизике, Нижний Новгород. - 2020. - С. 426.

12. Mikhaylov, A.N. From device engineering and adaptive programming to stochastic multistable models of metal-oxide memristors / A.N. Mikhaylov, D.S. Korolev, A.I. Belov, **S.A. Gerasimova**, D.V. Guseinov, S.V. Tikhov, D.I. Tetelbaum, O.N. Gorshkov, M.N. Koryazhkina, N.V. Agudov, A.A. Dubkov, A.V. Emelyanov, K.E. Nikiruy, V.A. Demin, B. Spanyolo // Proceedings of International Conference on Memristive Materials, Devices & Systems (MEMRISYS), Dresden, Germany, 8-11 July. - 2019. - P. 98.

13. Guseinov, D.V. Atomistic and dynamical stochastic models of metal-oxide memristive devices / D.V. Guseinov, D.S. Korolev, A.I. Belov, E.V. Okulich, V.I. Okulich, **S.A. Gerasimova**, D.I. Tetelbaum, A.N. Mikhaylov, V.B. Kazantsev // Book of abstracts of International Conference “New Trends in Nonequilibrium Stochastic Multistable Systems and Memristors (NES2019)”, Erice, Italy, 18-21 October. - 2019. - P. 23.

14. Бардина, П.С. Замещение биоэлектрической активности в поврежденном гиппокампе крыс посредством искусственных нейронных сетей / П.С. Бардина, З.Д. Журавлева, А.А. Федulina, **С.А.**

Герасимова, М.А. Мищенко, А.В. Лебедева // Тезисы докладов 72-й Всероссийской с международным участием школы-конференции молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление», Н.Новгород, 23–26 апреля – 2019. – С.39.

15. Mikhailov, A.N. Towards implementation of collective dynamics of stochastic memristor-coupled artificial neurons / A.N. Mikhailov, D.S. Korolev, A.I. Belov, M.A. Mishchenko, A.V. Lebedeva, **S.A. Gerasimova**, V.B. Kazantsev // Book of abstracts of International Conference New Trends in Nonequilibrium Stochastic Multistable Systems and Memristors. Erice, Italy: University of Palermo. - 2019. - P. 30.

16. Иконников, А.В. Методика оценки последствий имплантации электродов в гиппокамп крысы в рамках разработки нейрогибридной технологии замещения поврежденных участков мозга / А.В. Иконников, П.С. Бардина, А.А. Федulina, З.Д. Журавлева, А.А. Миронов, **С.А. Герасимова**, М.А. Мищенко, А.В. Лебедева // Сборник статей 1-й Пущинской конференции молодых ученых «Методы естественно-научных дисциплин», Пущино. - 2019. – С. 62-64.

17. **Герасимова, С.А.** Моделирование активности нейрона с помощью мемристивного устройства: математическое исследование и лабораторные эксперименты / **С.А. Герасимова**, А.Н. Михайлов, Д.В. Гусейнов, А.И. Белов, Д.С. Королев, О.Н. Горшков, В.Б. Казанцев // Тезисы докладов XIII Международной летней школы «Компьютерные технологии анализа инженерных проблем механики», Москва. -2019.

18. Mikhaylov, A.N. Effect of ion irradiation on the resistive switching in metal-oxide memristive nanostructures / A.N. Mikhaylov, A.I. Belov, D.S. Korolev, **S.A. Gerasimova**, I.N. Antonov, E.V. Okulich, R.A. Shuiskiy, D.I. Tetelbaum // Proceedings of 6th International School and Conference "Saint-Petersburg OPEN 2019" on Optoelectronics, Photonics, Engineering and Nanostructures, S. Petersburg. – 2019.

19. Королев Д.С. Мемристивные структуры на основе оксидных диэлектриков для применения в нейроморфных системах нового поколения / Д.С. Королев, А.И. Белов, И.Н. Антонов, **С.А. Герасимова**, Я.И. Пигарева, А.С. Пимашкин, О.Н. Горшков, Д.И. Тетельбаум, А.Н. Михайлов // Сборник докладов VIII Международной научной конференции «Актуальные проблемы физики твердого тела», Минск, Беларусь. - 2018. - С. 249-250.

20. Korolev, D.S. Dynamic response of metal-oxide memristive devices to complex electric signals / D.S. Korolev, A.I. Belov, I.N. Antonov, **S.A.**

Gerasimova, Ya.I. Pigareva, A.S. Pimashkin, O.N. Gorshkov, D.I. Tetelbaum, A.N. Mikhaylov // International workshop From ReRAM and Memristors to new Computing Paradigms, Crete, Greece. - 2018. - P. 15.

21. **Gerasimova, S.** Dynamics of electronic neurons coupled via memristive device / **S. Gerasimova**, A. Mikhaylov, A. Belov, D. Korolev, D. Guseinov, O. Gorshkov, V. Kazantsev // Dynamic Days Europe, Loughborough, UK. - 2018. – P. 12.

22. **Герасимова, С.А.**, Динамика системы связанных моделей нейронов через мемристивное устройство / **С.А. Герасимова**, А.Н. Михайлов, Д.В. Гусейнов, А.И. Белов, Д.С. Королев, О.Н. Горшков, В.Б. Казанцев // XIV Международной конференции «Устойчивость и колебания нелинейных систем управления» (Конференция Пятницкого), Москва. – 2018.

23. **Герасимова С. А.**, Михайлов А. Н., Гусейнов Д. В., Белов А. И., Королев Д. С., Горшков О. Н., Казанцев В. Б. Динамические аспекты моделирования нейронной активности с помощью мемристивного устройства: математическое исследование и лабораторные эксперименты / **С.А. Герасимова**, А.Н. Михайлов, Д.В. Гусейнов, А.И. Белов, Д.С. Королев, О.Н. Горшков, В.Б. Казанцев // Тезисы докладов XIII Международной летней школы «Компьютерные технологии анализа инженерных проблем механики», Москва. – 2018.

24. **Gerasimova, S.A.** Design of memristive interface between electronic neurons / **S.A. Gerasimova**, A.N. Mikhaylov, A.I. Belov, D.S. Korolev, O.N. Gorshkov, V.B. Kazantsev // Book of abstract of International scientific conference on mechanics “The Eighth Polyakhov’s reading, Moscow. – 2018.

25. **Gerasimova, S.A.** Neuromorphic optoelectronic interface for hippocampal neurons stimulation / **S.A. Gerasimova**, M.A. Mishchenko, A.V. Lebedeva, A.N. Pisarchik, V.B. Kazantsev // VNM2018 Abstract book, NN-Samara-NN. - 2018. - P.90.

26. **Gerasimova, S.A.** Adaptive behavior of memristive device stimulated by neuron-like signal / **S.A. Gerasimova**, A.N. Mikhaylov, A.I. Belov, D.S. Korolev, I.N. Antonov, D.V. Guseinov, Ya.I. Pigareva, A.S. Pimashkin, O.N. Gorshkov, V.B. Kazantsev // VNM2018 Abstract book, NN-Samara-NN. - 2018. - P.89.

27. **Gerasimova, S.** Imitation of synaptic coupling of electronic neurons by memristive device / **S. Gerasimova**, A. Mikhaylov, A. Belov, D. Korolev,

- V. Kazantsev // ENOC2017 Abstract book, Budapest, Hungary. - 2017. – P. 215.
28. **Герасимова, С.А.** Взаимодействие нейроноподобного генератора и живых возбудимых клеток посредством оптоэлектронного интерфейса / С.А. Герасимова // Тезисы X Всероссийский с международным участием Конгресс молодых ученых-биологов “Симбиоз - Россия 2017”, Казань. – 2017.
29. **Gerasimova S.A.** Synchronization of two coupled electronic neurons via memristor / **S.A. Gerasimova**, A.N. Mikhaylov, D.S. Korolev, A.I. Belov, I.N. Antonov, O.N. Gorshkov, V.B. Kazantsev // VNM2016 Abstract book, NN- Saint Petersburg. - 2016. - P. 77.
30. Mishchenko, M.A. Design of optoelectronic interface between neuron-like generator and living neuron / M.A. Mishchenko, **S.A. Gerasimova**, A.V. Lebedeva, V.B. Kazantsev // VNM2016 Abstract book, NN- Saint Petersburg. - 2016. - P. 109.
31. **Герасимова, С.А.** Соединение нейроноподобного генератора и биологического нейрона посредством оптоволоконна / **С.А. Герасимова**, М.А. Мищенко, А.В. Лебедева, В.Б. Казанцев // Тезисы XVIII Всероссийской конференции молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика», Саратов. - 2016. – С. 31.
32. **Gerasimova, S.** Synchronization of two optically coupled electronic neurons / **S. Gerasimova**, A.N. Pisarchik, G. Gelikonov, V. Kazantsev // Book of abstract of European Nonlinear Dynamics Conference (ENOC) 2014, Vienna, Austria. - 2014. – P. 584.
33. **Gerasimova, S.** Design of optically coupled electronic neurons / **S. Gerasimova**, A.N. Pisarchik, G. Gelikonov, V. Kazantsev // Book of abstract of international conference “Science of the future”, Saint Petersburg. - 2014.
34. **Герасимова, С.А.** Режимы синхронизации нейроноподобных генераторов / **С.А. Герасимова**, Писарчик А.Н., Геликонов Г.В., Казанцев В.Б. // Тезисы IX Всероссийской конференции молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика», Саратов. - 2016. – С. 39.
35. **Gerasimova, S.A.**, Gelikonov, G.V., Kazantsev, V.B. Dynamics of electronic neurons coupled via optical fiber channel / **S.A. Gerasimova**, G.V. Gelikonov, V.B. Kazantsev // Тезисы XVIII научной конференции по радиофизике, Нижний Новгород. - 2014. - С. 318.

36. **Герасимова, С.А.** Оптоэлектрическое взаимодействие нейроноподобных элементов / **С.А. Герасимова**, Г.В. Геликонов, В.Б. Казанцев // Тезисы Форума молодых ученых Нижегородского государственного университета, Нижний Новгород. - 2013. - С. 117.
37. **Герасимова, С.А.** Исследование взаимодействия нейроноподобных генераторов, связанных посредством оптоволоконного канала / **С.А. Герасимова**, Г.В. Геликонов, В.Б. Казанцев // Тезисы VIII Всероссийской конференции молодых ученых «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика», Саратов. - 2013. – С. 72.
38. **Герасимова, С.А.**, Геликонов Г.В., Казанцев В.Б. Оптоэлектрическая связь двух нейроноподобных генераторов ФитцХью-Нагумо / **С.А. Герасимова**, Г.В. Геликонов, В.Б. Казанцев // Тезисы 18-ая Нижегородской сессии молодых ученых (естественные, математические науки), Нижний Новгород. - 2013. С. 43
39. **Герасимова, С.А.**, Геликонов Г.В., Казанцев В.Б. Исследование динамики двух оптоэлектрически связанных нейроноподобных генераторов ФитцХью-Нагумо / **С.А. Герасимова**, Г.В. Геликонов, В.Б. Казанцев // Тезисы XVII научной конференции по радиофизике, Нижний Новгород. - 2013. С. 171.
40. **Герасимова, С.А.** Модель регистрации нейронных сигналов внеклеточными электродами / **С.А. Герасимова**, А.Л. Грибков, В.Б. Казанцев // Тезисы XVI научной конференции по радиофизике, Нижний Новгород. - 2013. - С. 153.

Методические пособия:

41. **Герасимова С.А.** Модель внеклеточной регистрации биопотенциалов нейронов мозга [электронный ресурс] / **С.А. Герасимова**, А.Л. Грибков, В.Б. Казанцев // Электронное учебно-методическое пособие, Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет. - 2012. – 39 с. – Режим доступа: http://www.unn.ru/pages/e-library/methodmaterial/files/12_gerasimova_2012_asp.pdf