

УДК 001.57.004.942

СИГНАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В МОЗГЕ: ОБРАБОТКА МНОГОКАНАЛЬНЫХ ДАННЫХ И ВИРТУАЛЬНЫЕ НЕЙРОННЫЕ СЕТИ*

© 2013 г. А.Ю. Симонов,^{1,2} И.А. Кастальский,^{1,2} В.И. Миронов,^{1,2} И.С. Прокин,^{1,2}
А.С. Пимашкин,^{1,2} И.В. Мухина,^{1,3} В.Б. Казанцев^{1,2}

¹ Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского

² Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

³ Нижегородская государственная медицинская академия

kastalskiy@neuro.nnov.ru

Поступила в редакцию 19.02.2013

Представлены методы анализа сигналов активности, формируемых в культивируемых нейронных сетях и регистрируемых мультicanaльными электрофизиологическими зондами. Методы, включающие использование паттернов активации и корреляционных мультиграфов, позволяют оценить функциональное состояние нейронных сетей. Разработанная компьютерная модель роста нейросетевых структур позволяет проследить развитие сети на основе биофизических механизмов удлинения и ветвления нейронных отростков.

Ключевые слова: нейронная сеть, синаптическая связь, паттерны активности, мультиграф, нейронные отростки, конус роста.

Введение

Исследование сигнальных процессов в нейронных сетях мозга, поиск эффективных методов их мониторинга и анализа, разработка компьютерных моделей таких сетей являются в настоящее время приоритетными направлениями нейронауки, о чём свидетельствует множество публикаций по данной тематике за последние годы [1–11]. Перспективным подходом для таких исследований является использование сетей живых нейронов, формируемых в диссоциированных культурах клеток мозга *in vitro* и выращиваемых на многоэлектродных подложках (зондах). Экспериментальные исследования последних лет показывают, что такие сети способны генерировать квазисинхронные популяционные биоэлектрические разряды (пачечные разряды) [12, 13], появляющиеся к определенному дню развития культуры *in vitro* и имеющие относительно стабильные статистические параметры (средняя частота импульсов в пачке, частота следования пачек) [14, 15]. Это свидетельствует о формировании в культуре нейронной сети с относительно стабильными характеристиками. Считается, что пространственно-временная структура пачечного разряда соответствует прохождению импульсных возбуждений через синаптические контакты в нейронной сети по определённым путям. Ясно, что присутствие повторяемости в пачках будет свидетель-

ствовать о наличии достаточно стабильной архитектуры синаптических связей. Такая повторяемость может служить одним из функциональных индикаторов активности нейронных сетей, используемых при обработке данных.

Экспериментальные данные активности диссоциированных культур гиппокампа представляют собой сигналы, регистрируемые на каждом канале мультиэлектродной электрофизиологической системы (в коммерчески доступных системах количество электродов достигает 64 штук при частоте дискретизации 20 кГц). В настоящее время популярность набирает подход с применением большего пространственного разрешения (до 32000 электродов) [16, 17], в том числе и для *in vivo* исследований [18]. Стоит отметить, что существует ряд задач, требующих обработки потока данных в режиме реального времени, например при проведении экспериментов по стимуляции, обучению нейронных сетей или при формировании моторных команд для управления внешним электронно-механическим устройством (роботом) [19, 20], вследствие чего возникает острая потребность в разработке новых методов анализа многоканальных данных [1, 14, 21, 22].

Совершенствование экспериментальных методов стимулирует рост объёмов записываемых данных, увеличивая при этом вычислительную сложность алгоритмов для обработки и анализа. Это диктует необходимость привлечения высо-

*Статья рекомендована к публикации программным комитетом конференции «Высокопроизводительные параллельные вычисления на кластерных системах».

копроизводительных вычислительных ресурсов для решения широкого круга задач, в том числе и перспектив виртуального тестирования лекарств и диагностики патологий. Такое тестирование предполагает разработку на основе экспериментальных данных биологически релевантных математических моделей нейросетей. Компьютерная симуляция таких моделей позволит предсказывать изменения сигнальных функций мозга в тех или иных условиях или при воздействии лекарственных препаратов, изменяющих свойства нейронов и синапсов. Наиболее известными современными работами в области виртуального моделирования являются: компьютерная модель таламокортикальной системы млекопитающих [5] и проект Blue Brain [23], предполагающий детальное моделирование отдельных нейронов и образуемых ими колонок неокортекса мозга человека. Применение суперкомпьютерных технологий в науке о мозге способствует получению принципиально новых фундаментальных результатов, а также существенно ускоряет создание новейших информационных и медико-биологических приложений, таких как нейрoаниматы [19, 20, 24], нейрочипы памяти [25, 26], нейроимпланты [27, 28], а также аппаратно-программные комплексы диагностики патологий мозга и доклинического тестирования нейротропных препаратов [29–31].

Несмотря на обилие экспериментальных подходов к исследованию сигнализации и динамики нейронных сетей мозга, ключевые механизмы формирования паттернов активности, лежащие в основе обработки информации в норме и патологии, остаются неизученными. Математическое моделирование в данной области обеспечивает более полный и глубокий взгляд на недоступные для эксперимента проблемы. Направления недавних модельных работ фокусируются на динамических эффектах генерации и распространения сигналов по сети с учётом синаптической пластичности [32, 33], но в рамках стационарной сетевой морфологии [4, 6, 8, 9]. Однако ясно, что пространственная конфигурация нейронных отростков оказывает существенное влияние на вероятность формирования синаптических контактов и, как следствие, на сетевую электрическую активность. Для моделирования морфологии нейронных сетей применяются два основных подхода, один из которых заключается в применении метода конструирования на основе экспериментальной статистики [34–36], другой связан с моделированием биологических процессов, лежащих в основе развития нейронных отростков [7, 37, 38].

В данной работе мы представляем результаты исследования сигналов в биологических

нейронных сетях, формируемых в диссоциированных культурах клеток мозга и регистрируемых мультиэлектродными электрофизиологическими зондами. Мы покажем, что структурно-функциональные характеристики таких сетей можно оценить с помощью двух методов анализа: (1) выделения паттернов активации, соответствующих началу возникновения спонтанных пачечных разрядов в культурах, и (2) построения корреляционного мультиграфа, позволяющего оценить наличие и характеристики функциональных взаимосвязей между нейронами сети. В третьей части работы мы представим математическую модель роста и формирования виртуальной нейронной сети в компьютерном эксперименте.

1. Обработка экспериментальных данных. Анализ паттернов активации

Одной из ключевых характеристик пачечного разряда диссоциированных культур гиппокампа является его паттерн активации, представляющий собой профиль фронта пачки, составленный по временам возникновения первых импульсов по каждому из электродов [15]. В недавних экспериментальных исследованиях было показано, что паттерны активации могут воспроизводиться с миллисекундной точностью и формировать определенные группы (мотивы), статистически отличающиеся друг от друга по пространственно-временной структуре [1, 10, 15, 39].

В настоящей работе, на основе предложенных ранее методов [15–17], мы предлагаем метод выявления паттернов активации в структуре пачечных разрядов гиппокампальных культур [40].

Сигналы с каждого из электродов мультиэлектродной системы (рис. 1А) пропускаются через полосовой фильтр (рис. 1Б), после чего с использованием порогового детектирования выделяются моменты времени возникновения импульсных событий.

Эти события ассоциируются с активацией нейрона, расположенного в окрестности данного электрода. Далее, события со всех электродов располагаются на растровой диаграмме (рис. 1В, Г), дающей наглядное представление о паттерне возбуждения всей нейронной сети. Отметим, что при развитии пачечного разряда, вовлекающего в активацию большое число нейронов сети, частота событий возрастает и возбуждения от соседних клеток могут накладываться друг на друга. Поэтому для описания таких сигналов их пространственно-временную структуру удобно характеризовать фронтом пачки – паттерном активации. Предполагая, что этот паттерн отражает пути прохождения воз-

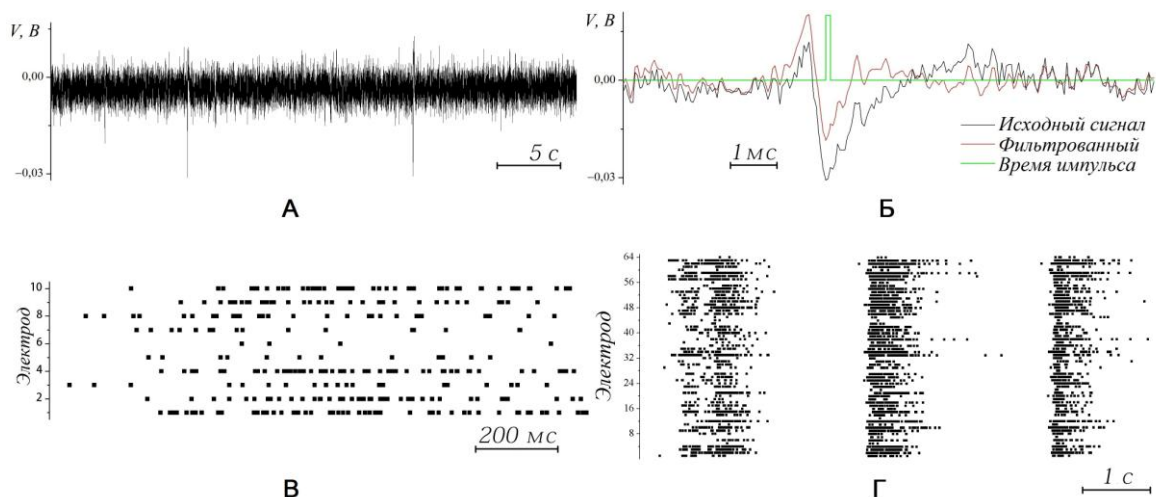


Рис. 1. Обработка сигналов параллельной регистрации внеклеточных потенциалов: А – осциллограмма на одном из электродов; Б – фильтрация исходного сигнала и детектирование импульса, В – совокупность импульсов с 10 случайно выбранных электродов, растровая диаграмма; Г – последовательность пачечных разрядов в культуре

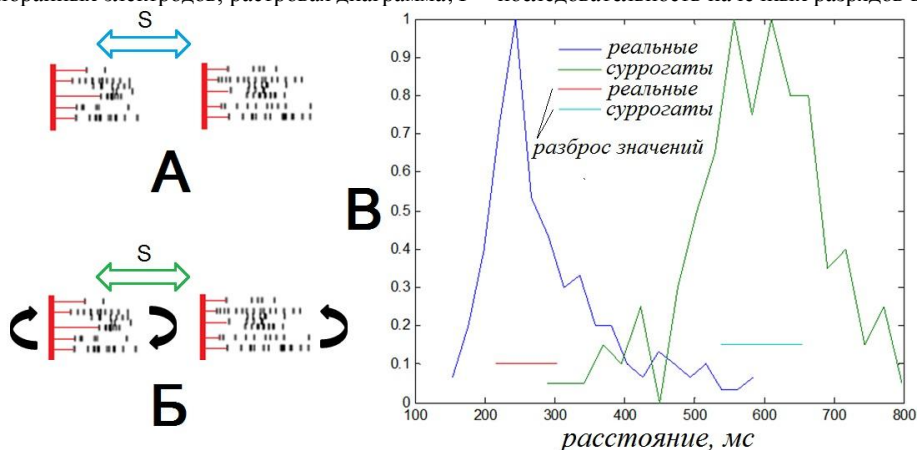


Рис. 2. Поиск повторяемости в записи активности сети: А – вычисление расстояний между всевозможными парами паттернов активации реально детектированных бёрстов по формуле (1); Б – вычисление расстояний между случайно сгенерированными разрядами (суррогатами); В – гистограммы значений полученных расстояний, сравнение медиан распределений с помощью теста Манна–Уитни, статистически значимое их отличие и смещение графика для реальных данных в сторону меньших значений говорит о наличии в записи повторяющихся похожих сетевых разрядов. Для обработки использовались данные электрической активности гиппокампальных культур на 17-й день развития *in vitro* (17DIV)

буждения по нейронной сети, для описания её функциональных изменений можно оценивать, как будет меняться структура паттерна активации от пачки к пачке.

Введём меру расстояния между паттернами:

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

где t_i^p – время первого импульса на i -м нейроне в p -й пачке, $N = 64$ – число электродов.

С помощью формулы (1) можно вычислить расстояния между всевозможными парами паттернов активации (рис. 2А). На рис. 2В представлен пример распределения этих расстояний для записей активности культуры. Далее для оценки схожести (повторяемости) паттернов активации генерируются суррогатные паттерны, состоящие

из реальных паттернов активации со случайно перемешанными каналами, как схематически показано на рис. 2Б. При таком перемешивании сохраняется статистика длительности паттернов и числа активных нейронов в единицу времени, а информация о путях распространения возбуждения при возникновении популяционного разряда удаляется. Сравнивая расстояния между суррогатными данными, получаем распределение этих расстояний (зеленый цвет на рис. 2В). Отметим, что это распределение имеет пик на существенно больших значениях расстояний. Далее, с помощью теста Манна–Уитни [41] сравниваются распределения для расстояний между реальными и суррогатными паттернами. В случае статистически значимого отличия их медиан и сдвига случайных данных в большую сторону, как показано

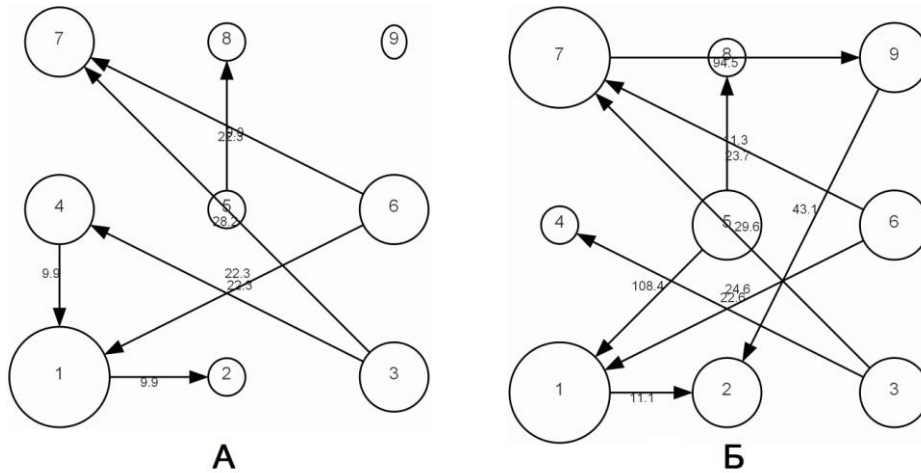


Рис. 3. Сравнение мультиграфов связности в модельной сети: А – мультиграф, построенный по импульсным реализациям; Б – мультиграф, построенный по априорной информации о структуре сети. Подписи на рёбрах соответствуют временам передачи импульсов по связям в миллисекундах

в примере на рис. 2В, можно утверждать, что паттерны активации в данной записи статистически достоверно повторяются.

Отметим, что данный метод может также применяться для сравнения паттернов активации реальных данных, получаемых с одной и той же культуры при различных условиях или воздействии лекарственных препаратов.

2. Обработка экспериментальных данных. Метод мультиграфов

Рассмотренный выше метод паттернов активации позволяет определить существование устойчивой организации нейронных сетей, однако не способен описать функциональную топологию межнейронных связей. Для решения этой задачи используются кросс-корреляционные методы, восстанавливающие по многоканальным данным матрицу межнейронных взаимодействий [42, 43]. Наиболее мощным методом, позволяющим оценить не только пространственную топологию связей в нейронных сетях, но и их направленность, является метод графов [44]. В работе [45] был реализован метод корреляционных графов, описывающий структуру пачечных разрядов в нейронных сетях.

В этой работе мы предлагаем метод, позволяющий выявить мультиграф функциональных связей по генерируемой нейронной сетью реализации многомерного точечного процесса (соответствующего временам нейронных возбуждений), и применяем этот метод для описания пачечных разрядов в нейрональных культурах.

Введем $X_j(t)$ – бинарную функцию дискретного времени, представляющую j -ю компоненту реализации многомерного точечного процесса.

Определим оператор сходства для бинарных функций:

$$X(t_1) \wedge Y(t_2) = \max_{t \in [t_2 - \eta, t_2 + \eta]} \left[X(t_1) Y(t) \exp \left[- \left(\frac{t - t_2}{\eta/2} \right)^2 \right] \right], \quad (2)$$

где η – ширина окна поиска сходства. Через оператор сходства вводится мера близости [46] компонент реализации (каналов) i и j :

$$\sigma_{ij}(\tau) = \sqrt{\frac{1}{K_i^{[\tau+\eta, T]}} \sum_{t=\tau+\eta}^T X_i(t) \wedge X_j(t-\tau)} \times \sqrt{\frac{1}{K_j^{[0, T-\tau-\eta]}} \sum_{t=0}^{T-\tau-\eta} X_j(t) \wedge X_i(t+\tau)}, \quad (3)$$

где τ – временная задержка между каналами, в пределах которой сравниваются каналы,

$$K_j^{[t_1, t_2]} = \sum_{t=t_1}^{t_2} X_j(t). \quad (4)$$

Каждый пик функции $\sigma_{ij}(\tau)$ мы тестируем по аналогии с процедурой тестирования на статистическую значимость с помощью суррогатных данных.

В результате мы получаем набор значимых пиков $\{(\sigma_{ij})_k = \sigma_{ij}(\tau = (\tau_{ij})_k), k \in V_{ij}\}$ и соответствующих задержек $\{(\tau_{ij})_k, k \in V_{ij}\}$, где V_{ij} – множество индексов, нумерующих все значимые пики для пары каналов (j, i) . Каждый значимый пик отождествляется с наличием связи $(j \rightarrow i)_k$, где $(\sigma_{ij})_k$ рассматривается как оценка вероятности передачи импульсов, а $(\tau_{ij})_k$ – как оценка задержки передачи импульса по связи.

Метод был применен к данным с модельной сети из 9 элементов типа «нейрон-интегратор» с динамическими связями (эффективная сила связи уменьшается с увеличением частоты следо-

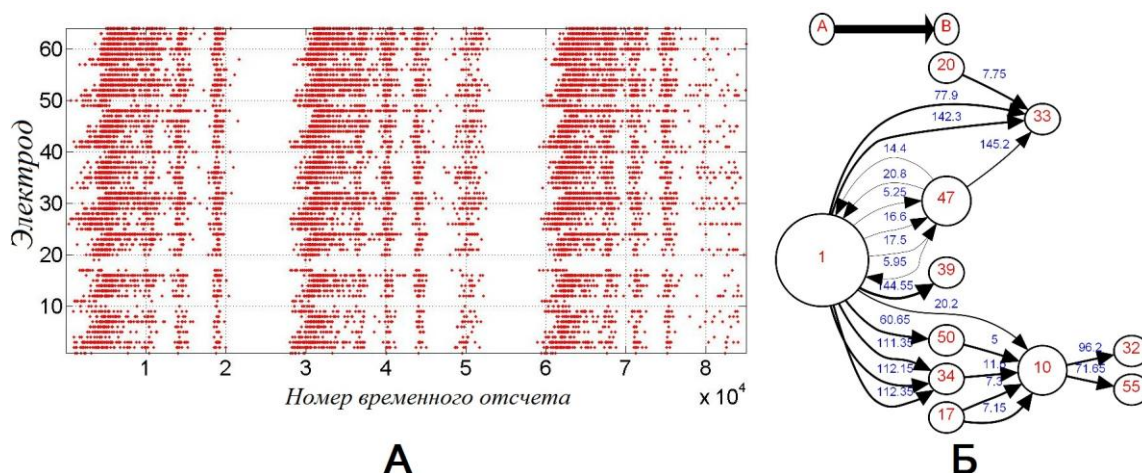


Рис. 4. А – растровая диаграмма, иллюстрирующая три последовательных популяционных пачечных разряда; Б – мультиграф, соответствующий популяционному пачечному разряду. Номера узлов графа соответствуют каналам в данных параллельной регистрации, подписи к рёбрам графа отражают оценки времён задержек при передаче в миллисекундах. Толщина связи $A \rightarrow B$ соответствует максимально возможному значению оценки вероятности передачи (единице)

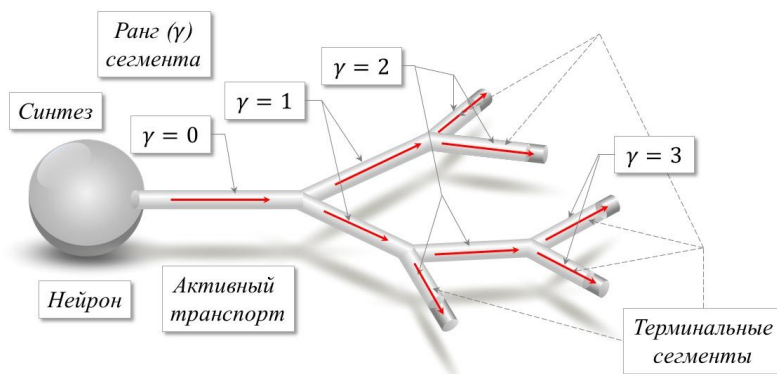


Рис. 5. Терминальные сегменты и правило определения порядка сегмента

вания импульсов) [47]. На рис. 3 показаны восстановленные по реализации 9-мерного точечного процесса графы функциональной связанности. Размер узла графа на рисунках пропорционален его степени.

Установлено, что предложенный метод позволяет выявлять мультиграфы функциональных связей в низкоразмерных сетях отображений времени по реализациям многомерных точечных процессов.

Далее мы применяем метод к экспериментальным записям активности нейронных сетей диссоциированной культуры гиппокампа (рис. 1Г, 4А).

На рис. 4Б представлен мультиграф (изолированные узлы не показаны), соответствующий растровой диаграмме на рис. 4А. Размер узла пропорционален его степени. По виду мультиграфа можно определить наличие сетевых хабов (узлов с высокими степенями), а также цепи функциональной связанности (пути распространения сигнала по сети). Заметим, что в сети, соответствующей мультиграфу, возможно на-

личие множественных путей передачи импульсов между конкретными узлами, что показывает наличие различных прямых/непрямых режимов связанности. Например, по мультиграфу на рис. 4Б можно определить наличие «стоков» (узлы 10, 33, 34 и 47) и «источников» (электроды 1 и 17) в отношении передачи импульсов.

3. Моделирование эволюции морфологической структуры нейросети

В этой части работы мы рассмотрим возможность компьютерного построения виртуальной нейронной сети на основе известных из биофизики механизмов роста и ветвления нейронных отростков (нейритов). В отличие от известного проекта виртуальной сети Blue Brain [23], основанного на реконструкции кортикальной колонки мозга, мы используем другой подход, связанный с моделированием эволюции роста нейронной сети. Подобно экспериментальным моделям диссоциированных культур, в

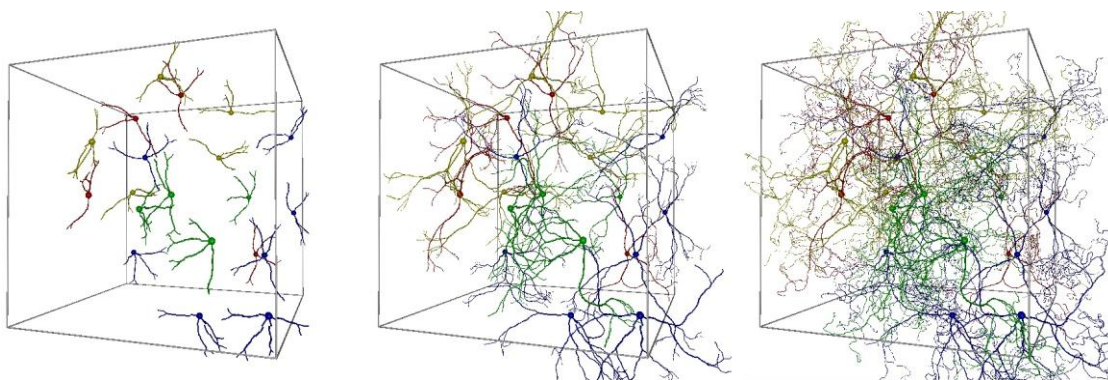


Рис. 6. Результат моделирования эволюции морфологической структуры в ходе развития сети нейрональных клеток

зависимости от начальных условий и условий роста в виртуальном моделировании могут выращиваться сети с различной сетевой топологией [36, 48, 49].

Математическая модель, описывающая эволюцию развития нейрита, по существу, является совокупностью трёх моделей, осуществляющих управление удлинением, ветвлением и пространственной ориентацией нейрита. Математическая модель удлинения отростка основана на следующих предположениях. Полагается, что синтез тубулина («строительного белка» – димера, принимающего основное участие в формировании микротрубочек при удлинении отростка) осуществляется только в теле клетки, в других компартментах (аксонах и дендритах) дополнительная трансляция строительного материала отсутствует. Перенос тубулина из тела нейрона в окончание отростка осуществляется только за счёт механизмов активного транспорта, реализуемого посредством специальных белков, именуемых молекулярными моторами, которые, захватывая вещество, переносят его в направлении конуса роста (рис. 5). Вследствие того, что интенсивность процесса полимеризации (удлинения) микротрубочек является функцией концентрации свободного тубулина, скорость удлинения отростка полагается зависимой от количества этого белка, содержащегося в конусе роста нейрита. Согласно разработанной модели концентрация тубулина, доступного для развития нейрита в процессе удлинения, спадает по экспоненциальному закону с течением времени.

Другой важной особенностью растущего отростка, ключевым образом влияющей на результирующую морфологию нейрона и его функциональные свойства, является способность к ветвлению. Этот процесс можно описать феноменологической стохастической моделью. Каждому терминальному сегменту ставится в соответствие некоторая вероятность деления, зависящая от их общего числа и ранга (равного числу точек вет-

ления отростка, предшествующих возникновению сегмента; рис. 5), параметра, характеризующего удалённость сегмента от тела клетки [50]. На каждой итерации счёта для терминальных секций отростка производится вычисление вероятности ветвления. При возникновении ветвления возникают две дочерние ветви, чьи параметры – углы и диаметры – определяются свойствами родительской ветви.

Ключевая роль в процессе ориентирования развивающегося нейрита принадлежит конусу роста, детектирующему сигнальные молекулы, продуцируемые нейронами сети. Их влияние на конус роста приводит к изменению вероятности возникновения филоподии (пальцевидного выроста, взаимодействующего с окружающей средой) в области воздействия и, как следствие, к изменению направления развития отростка. Концентрацию сигнальных молекул в некоторой точке области моделирования (для случая точечного источника) полагаем обратно пропорциональной расстоянию до источника [51]. По характеру влияния на конус роста нейрита эти молекулы классифицируются на притягивающие, отталкивающие и нейтральные. Суммарная концентрация, формируемая ансамблем нейрональных клеток, представляется в виде суперпозиции стационарных распределений точечных источников. Градиент концентрации сигнальных молекул детектируется конусом роста нейрита и используется в качестве управляющего сигнала, устанавливающего некоторое предпочтительное направление развития нейрита в сторону клеток с притягивающим воздействием [48].

Рассмотрим пример формирования виртуальной нейронной сети в численном эксперименте (рис. 6). Клетки случайным образом распределены в объёме, имеющем форму куба. Показано, что в зависимости от параметров системы при одинаковых начальных условиях в модели сети происходит формирование нейронов, обладающих различной морфологией.

Отметим, что предложенная модель виртуальных сетей, основанная на эволюции роста, позволяет не только формировать сети с различной топологией, определяемой начальным расположением и типом клеток, но и изучать изменения морфологической структуры сети под воздействием различных факторов (например, лекарственных препаратов) в процессе роста.

Заключение

В работе представлены основные направления и недавние результаты в области использования современных технологий компьютерного моделирования применительно к задачам мониторинга сигнальных процессов в мозге для биомедицинских и информационных приложений. Предложены подходы для анализа мультиэлектродных записей нейросетевой активности для оценки функционального состояния нейронных сетей мозга, и описан новый подход для виртуального моделирования процессов роста и формирования морфологической структуры нейронных сетей мозга.

Алгоритм, основанный на статистическом сравнении паттернов активации, является простым и надёжным инструментом для детектирования повторяющихся сетевых разрядов. Анализ паттернов возбуждения, иллюстрирующих структурно-функциональные связи внутри нейронных сетей культур, может быть использован в разработке методик диагностики патологий и оценки функционального состояния нейронов мозга. Изменение паттерна активации под воздействием тех или иных факторов или веществ может служить индикатором изменения функционального состояния нейронной сети.

Второй метод анализа нейросетевых сигналов сопоставляет текущий паттерн активности сети с некоторым мультиграфом, представляющим собой динамическую реконструкцию активных функциональных связей нейронной сети. Характеристики мультиграфа (количество и тип активных узлов, количество связей, распределение задержек передачи сигнала и т.д.) могут быть использованы в качестве статистических индикаторов нейросетевой активности для классификации функционального состояния культуры (на различных стадиях развития, при электрической и фармакологической стимуляции).

В задаче компьютерной реконструкции реальной морфологии нейронной сети было рассмотрено множество аспектов моделирования: ветвление, удлинение и пространственное ориентирование нейронных отростков (нейритов) в зависимости от распределений факторов роста. В перспективе остаётся работа по созданию матема-

тической модели нейронной сети с изменяющейся конфигурацией, способной воспроизводить основные режимы сигнализации. На сегодняшний день эта задача остаётся нерешённой. Но уже сейчас при использовании суперкомпьютерных технологий возможно моделирование молекулярно-клеточных аспектов влияния препаратов на нейроны, в частности на навигацию нейритов и дальнейшие процессы, связанные с формированием синаптических контактов.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашения №№ 8055, 11.519.11.1003, 14.B37.21.0927, 14.132.21.1663, 14.B37.21.1073, 14.B37.21.0194, 14.B37.21.1203), гранта Президента МК-4602.2013.4, стипендии Президента СП-991.2012.4 и Программы МКБ РАН.

Список литературы

1. Pimashkin A. et al. Spiking signatures of spontaneous activity bursts in hippocampal cultures // *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2011. V. 5. P. 46.
2. Marom S., Shahaf G. Development, learning and memory in large random networks of cortical neurons: lessons beyond anatomy // *Quarterly Reviews of Biophysics*. 2002. V. 35, № 1. P. 63–87.
3. Wagenaar D.A., Pine J., Potter S.M. An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures // *BMC Neuroscience*. 2006. V. 7. P. 11.
4. Izhikevich E.M. Polychronization: computation with spikes // *Neural Computation*. 2006. V. 18. № 2. P. 245–282.
5. Izhikevich E.M., Edelman G.M. Large-scale model of mammalian thalamocortical systems // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. V. 105, № 9. P. 3593–3598.
6. Gritsun T. et al. Experimental analysis and computational modeling of interburst intervals in spontaneous activity of cortical neuronal culture // *Biological Cybernetics*. 2011. P. 197–210.
7. Gritsun T.A., Le Feber J., Rutten W.L.C. Growth dynamics explain the development of spatiotemporal burst activity of young cultured neuronal networks in detail // *PloS one* / Ed. T. Wenneker. Public Library of Science, 2012. V. 7. № 9. P. e43352.
8. Simonov A.Y., Kazantsev V.B. Model of the appearance of avalanche bioelectric discharges in neural networks of the brain // *JETP Letters*. 2011. V. 93. № 8. P. 470–475.
9. Brette R. et al. Simulation of networks of spiking neurons: A review of tools and strategies. № *Bat* 33. P. 1–66.
10. Ikegaya Y. et al. Synfire chains and cortical songs: temporal modules of cortical activity // *Science*. 2004. V. 304. April. P. 559–564.
11. Nádasdy Z. et al. Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus // *The Journal of Neuroscience*. 1999. V. 19. № 21. P. 9497–9507.
12. Beggs J.M., Plenz D. Neuronal avalanches in neocortical circuits // *The Journal of Neuroscience*. 2003. V. 23. № 35. P. 11167–11177.

13. Pasquale V. et al. Self-organization and neuronal avalanches in networks of dissociated cortical neurons // *Neuroscience*. 2008. V. 153. № 4. P. 1354–1369.
14. Rolston J.D., Wagenaar D.A., Potter S.M. Precisely timed spatiotemporal patterns of neural activity in dissociated cortical cultures // *Neuroscience*. 2007. V. 148. № 1. P. 294–303.
15. Raichman N., Ben-Jacob E. Identifying repeating motifs in the activation of synchronized bursts in cultured neuronal networks // *Journal of Neuroscience Methods*. 2008. V. 170. № 1. P. 96–110.
16. Eversmann B. et al. A neural tissue interfacing chip for in-vitro applications with 32k recording / stimulation channels on an active area of 2.6 mm² // 2011 Proceedings of the ESSCIRC (ESSCIRC). IEEE, 2011. P. 211–214.
17. Franke F. et al. High-density microelectrode array recordings and real-time spike sorting for closed-loop experiments: an emerging technology to study neural plasticity // *Frontiers in Neural Circuits*. 2012. V. 6. P. 105.
18. Vassanelli S. et al. On the way to large-scale and high-resolution brain-chip interfacing // *Cognitive Computation*. 2012. V. 4. № 1. P. 71–81.
19. Demarse T.B. et al. The neurally controlled animat: biological brains acting with simulated bodies // *Autonomous Robots*. 2001. V. 11. № 3. P. 305–310.
20. Shahaf G. et al. Order-based representation in random networks of cortical neurons // *PLoS Computational Biology*. 2008. V. 4. № 11. P. e1000228.
21. Quiroga R.Q., Nadasdy Z., Ben-Shaul Y. Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering // *Neural Computation*. 2004. V. 16. № 8. P. 1661–1687.
22. Chiappalone M. et al. Burst detection algorithms for the analysis of spatio-temporal patterns in cortical networks of neurons // *Neurocomputing*. 2005. V. 65–66. P. 653–662.
23. Markram H. The Blue Brain project // *Nature Reviews Neuroscience*. 2006. V. 7. № 2. P. 153–160.
24. Reger B.D. et al. Connecting brains to robots: The development of a hybrid system for the study of learning in neural tissues // *Proc. of the VIIth Int. Conf. on Artificial Life*. 2000. P. 263–272.
25. Indiveri G. et al. Neuromorphic silicon neuron circuits // *Frontiers in Neuroscience*. 2011. V. 5. P. 73.
26. Seo J. et al. A 45nm CMOS neuromorphic chip with a scalable architecture for learning in networks of spiking neurons // 2011 IEEE Custom Integrated Circuits Conference (CICC). IEEE, 2011. P. 1–4.
27. Musallam S. et al. Cognitive control signals for neural prosthetics // *Science*. 2004. V. 305. № 5681. P. 258–262.
28. Carmena J.M. et al. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates // *PLoS Biology*. Public Library of Science, 2003. V. 1. № 2. P. E42.
29. Novellino A. et al. Development of microelectrode array based tests for neurotoxicity: assessment of interlaboratory reproducibility with neuroactive chemicals // *Frontiers in Neuroengineering*. 2011. V. 4. P. 4.
30. Johnstone A.F.M. et al. Microelectrode arrays: a physiologically based neurotoxicity testing platform for the 21st century // *Neurotoxicology*. 2010. V. 31. № 4. P. 331–350.
31. Morefield S. et al. Drug evaluations using neuronal networks cultured on microelectrode arrays // *Biosensors and Bioelectronics*. 2000. V. 15. № 7–8. P. 383–396.
32. Tsodyks M., Pawelzik K., Markram H. Neural networks with dynamic synapses // *Neural Computation*. 1998. V. 10. № 4. P. 821–835.
33. Morrison A., Diesmann M., Gerstner W. Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing // *Biological Cybernetics*. 2008. V. 98. № 6. P. 459–478.
34. Eberhard J.P., Wanner A., Wittum G. NeuGen: A tool for the generation of realistic morphology of cortical neurons and neural networks in 3D // *Neurocomputing*. 2006. V. 70. № 1–3. P. 327–342.
35. Gleason P., Steuber V., Silver R.A. neuroConstruct: a tool for modeling networks of neurons in 3D space // *Neuron*. 2007. V. 54. № 2. P. 219–235.
36. Koene R.A. et al. NETMORPH: a framework for the stochastic generation of large scale neuronal networks with realistic neuron morphologies // *Neuroinformatics*. 2009. V. 7. № 3. P. 195–210.
37. Cuntz H. et al. One rule to grow them all: a general theory of neuronal branching and its practical application // *PLoS Computational Biology* / Ed. A. Morrison. Public Library of Science, 2010. V. 6. № 8. P. 14.
38. Zubler F., Douglas R. A framework for modeling the growth and development of neurons and networks // *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2009. V. 3. P. 25.
39. Hulata E. et al. Self-Regulated complexity in cultured neuronal networks // *Physical Review Letters*. American Physical Society, 2004. V. 92. № 19. P. 198105.
40. Мухина И.В., Казанцев В.Б., Хаспеков Л.Г. и др. Мультиэлектродные матрицы – новые возможности в исследовании пластичности нейрональной сети // *Современные технологии в медицине*. 2009. Т. 1. С. 8–15.
41. Mann H.B., Whitney D.R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other // *The Annals of Mathematical Statistics*. 1947. V. 18. № 1. P. 50–60.
42. Eichler M., Dahlhaus R., Sandkühler J. Partial correlation analysis for the identification of synaptic connections // *Biological Cybernetics*. 2003. V. 89. № 4. P. 289–302.
43. Aertsen A.M.H.J., Gerstein G.L. Evaluation of neuronal connectivity: Sensitivity of cross-correlation // *Brain Research*. 1985. V. 340. № 2. P. 341–354.
44. Afraimovich V.S., Bunimovich L.A. Dynamical networks: interplay of topology, interactions and local dynamics // *Nonlinearity*. IOP Publishing, 2007. V. 20. № 7. P. 11.
45. Мухина И.В., Иудин Д.И., Захаров Ю.Н и др. Стабильность и вариабильность паттернов сетевой активности развивающихся нейрональных сетей мозга: Биологические и математические модели // *Сборник научных трудов XII Всероссийской научно-технической конференции «Нейроинформатика-2010»* 2010. Том III. Фундаментальные проблемы науки. С. 184–192.

46. Chao A. et al. Abundance-based similarity indices and their estimation when there are unseen species in samples // *Biometrics*. 2006. V. 62. № 2. P. 361–371.
47. Prokin I.S., Kazantsev V.B. Analysis of pulsed-signal transmission in a system of interacting neural oscillators with frequency-dependent connections // *Radiophysics and Quantum Electronics*. 2012. V. 54. № 11. P. 763–772.
48. Krottje J.K., Van Ooyen A. A mathematical framework for modeling axon guidance // *Bulletin of Mathematical Biology*. 2007. V. 69. № 1. P. 3–31.
49. Kaiser M., Hilgetag C.C., Van Ooyen A. A simple rule for axon outgrowth and synaptic competition generates realistic connection lengths and filling fractions // *Cerebral Cortex*. 2009. V. 19. № 12. P. 3001–3010.
50. Van Pelt J., Uylings H. Growth functions in dendritic outgrowth // *Brain and Mind*. V. 4. № 1. P. 51–65.
51. Goodhill G.J., Urbach J.S. Axon guidance and gradient detection by growth cones. The MIT Press, 2004. P. 95–109.

SIGNAL PROCESSES IN THE BRAIN: MULTICHANNEL DATA PROCESSING AND VIRTUAL NEURONAL NETWORKS

*A.Yu. Simonov, I.A. Kastalsky, V.I. Mironov, I.S. Prokin,
A.S. Pimashkin, I.V. Mukhina, V.B. Kazantsev*

The paper presents methods of analysis of activity signals generated in cultured neuronal networks and registered by multichannel electrophysiological probes. The methods use activation patterns and correlation multigraphs which make it possible to assess the functional state of neuronal networks. The developed computer model of the growth of neuronal network structures allows one to observe the network development on the basis of biophysical mechanisms of neurite elongation and branching.

Keywords: neuronal network, synaptic connection, activation patterns, multigraph, neurites, growth cone.