



УДК 573.2 + 576.7 + 57.056 + 57.034

## БИФУРКАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ И ВОЛНЫ АКСОНАЛЬНОГО ТОКА В МОРФОГЕНЕЗЕ МОДЕЛИ НА БАЗЕ УРАВНЕНИЯ ШРЕДИНГЕРА: ЭВМ-МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТ

Нотченко А.В.<sup>1</sup>, Градов О.В.<sup>1,2</sup>, Бережная Л.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт высоких технологий, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии і генетики Національної академії наук України, Київ, Україна

e-mail: v.mykuliak@gmail.com

Надійшла до редакції 17.05.2012

В настоящей работе предлагается новый подход к моделированию морфогенеза нейронных структур, базирующийся на сопряжении электрофизиологических колебаний и микрогидродинамических (микрофлюидных) осцилляций аксонального тока в рамках единой бифуркационной машинерии. Предлагается рассматривать бифуркации в электрофизиологических ритмах как корреляты бифуркаций биоэлектрических характеристик в коннектомике нейронных сетей в ходе их морфогенеза. Производится сопоставление бифуркаций векторных полей в пространстве формирующейся сети бифуркациям в модельной системе колебаний, соответствующих различным ритмам головного мозга - кооперативным antecedентам её активности.

**Ключевые слова:** морфогенез нейронов, аксональный ток, микрогидродинамика, ритмы головного мозга, микрофлюидика, уравнение Шредингера, коннектомика, бифуркации, векторные поля, биоэлектrogenез, масштабная инвариантность.

### ВВЕДЕНИЕ

Общезвестно, что с помощью преобразования Фурье любое колебание можно представить как совокупность гармонических колебаний, а волновое уравнение Шредингера являет собой корректный формализм для описания гармонического осциллятора. В таком случае, можно аппроксимировать автоколебания в биологических системах и, в частности, волны мозговой активности, с использованием уравнения Шредингера, описывая поведение нейронных сетей как генерацию сигналов, переходы между которыми обусловлены бифуркациями уравнения. Ещё в конце прошлого века делались попытки рассмотрения электроэнцефалографических данных многоканальных регистраций как объёмной реконструкции электрофизиологических свойств мозга по "Шредингеровским" волнам его активности [1] и синтезировались модели отдельных нейронов, опирающиеся на квантово-механический формализм [2]. Прикладной акцент подобных работ был выражено смещен с моделирования волновой активности мозга на создание квантовых нейронных сетей [3, 4] и численное решение уравнения Шредингера с помощью нейронной сети [5, 6], что привело к потере научного смысла исходного тренда и возникновению экзотических не имеющих отношения к науке работ типа [7, 8], являющихся профанацией чисто

технической идеи формализации электрофизиологической активности с помощью уравнения Шредингера.

В настоящее время развитие вычислительной математики даёт возможность моделирования сколь угодно сложных нейрофизиологических процессов с использованием вычислительных мощностей персональных компьютеров на базе известных пакетов прикладных программ [9]. Не является исключением спайковая активность, включая моделирование пластичности и популяционного взаимодействия нейронов [10]. Как следствие этого, возникает возможность моделирования сигналов популяционных взаимодействий нейронов и переходов между ритмами ЭЭГ с помощью уравнения Шредингера и его бифуркаций, ведущих к переходам между колебательными режимами.

Тема бифуркаций в уравнениях Шредингера особенно активно развивается в последнее десятилетие, причем в предметы компетенции данной проблематики входят как нелинейные, так и квазилинейные, и полулинейные варианты уравнения [11-21]. Это даёт возможность и материал для сравнения бифуркационных явлений в этой упрощенной из первых принципов модели и множественных работ по бифуркациям в нейронных сетях и нейронауке в целом. Поскольку нелинейный характер электрофизиологической активности мозга представляется, скорее, общим местом [22, 23], чем

экзотической спецификой (что подтверждается трендом в области нелинейной обработки электрофизиологических данных [24, 25] и моделирования психофизиологических функций [26, 27]), целесообразно сопоставление эмпирических данных, характеризующих нелинейно-электродинамические свойства нейронов-генераторов [28], с теоретической моделью колебательного процесса *ab initio* - т.е. решениями уравнения Шредингера с учетом бифуркационных явлений.

В настоящее время существует множество работ, исследующих бифуркации в моделях нейронов, выведенных из первых принципов химической кинетики: Ходжкина-Хаксли [29], ФитцХью-Нагумо [30-32], Моррис-Лекара [33-36]. Рассмотрены разные варианты кинетики колебательного процесса, начиная с простейших периодически возбуждаемых структур [37] и квазипериодических осцилляторов с элементами хаотического поведения [38], заканчивая резонансными режимами [39, 40] и режимами с временным затуханием [41, 42]. Найденные в последних бифуркации обладают формальным сходством с бифуркациями в анаболических процессах биосинтеза белка [43], что подводит материальную базу под представления о том, что бифуркационная машина лежит в основе кодирования нейронной информации [44]. Это же даёт предпосылки для бифуркационного синаптического обучения нейронных структур [45]. Так как и спайковая активность [46], и обучение под действием экзогенной стимуляции [47] связаны с бифуркационной механикой, а электрофизиологический сигнал распространяется в реальных условиях в ансамблях нейронов, причем спайки одного нейрона детектируются следующим нейроном, а стимул передаётся по нейронной цепи, логично экстраполировать данный бифуркационный подход и на нейронные ансамбли [48]. Действительно, бифуркации наблюдаются в осцилляциях клеточных нейронных сетей, начиная с 2-х связанных клеток в цепи [49] и заканчивая связанными популяциями нейронов [50], требующими метабибифуркационного анализа для раскрытия внутренней структуры [51]. Для них при временном затухании также, как и для моделей одиночных нейронов [41, 52], характерна бифуркация Хопфа [32, 53, 54], то есть рождение предельного цикла как режима периодических колебаний, которые можно отнести к тому или иному ритму головного мозга или спайковой активности. Между тем, эти осцилляции являются частными случаями более общих колебательных режимов, характерных для произвольных нейронных осцилляторов как таковых [55, 56] и моделей биологических осцилляторов [57] как более общего их класса. В простых моделях биологических осцилляторов [57] также обнаруживаются бифуркации, свойственные нейронным осцилляторам более сложной организации, что говорит о том, что

возможно моделирование их колебательных режимов *ab initio* без учета биологизма структур - прототипов.

С другой стороны, существуют работы, сравнивающие взаимодействие двух нейронных осцилляторов с формированием волновых паттернов (решений нелинейного уравнения Шредингера) в интерферометре [58], либо с квантовыми гармоническими осцилляторами [59], также рассматриваемыми как решение уравнения Шредингера. Поэтому можно не апеллировать к химическому строению осциллятора, придерживаясь при моделировании концепции *strong artificial intelligence* [60]. При этом, с позиций биоэлектродинамики [61], бифуркации в такой системе передачи информации будут соответствовать процессам иррадиации-концентрации, что формально подобно бифуркациям в распространении эпидемии и иммунного ответа для некоторой популяции [62]. В таком случае, произвольная система, "электрофизиологически", то есть биоэлектрохимически, передающая сигнал с бифуркацией по произвольным контактам [63] при воспроизведении известных колебательных режимов нейронных структур с её использованием может считаться моделью нейронной сети или образующих её элементов *ab initio* в зависимости от наблюдаемой в ней кинетики осцилляций. Подобные структуры в случае их материальной реализации, являлись бы основой перспективных структур для нейрокомпьютинга [64] при достаточно простых и тривиально аппроксимируемых формах осцилляций (с помощью уравнения Шредингера).

На данный момент исследованы бифуркации в нейронной сети Хопфилда с затуханием [65-67], бифуркации в трёхэлементной сети с затуханием [54, 68], в двух- и трёхмерных сетях с затуханием [69, 70]. На протяжении более, чем двадцати лет развивается бифуркационный анализ нейронных сетей [71, 72], вершиной которого является бифуркационный анализ в модели нейронного поля [73], имеющий непосредственное отношение к практике в аспекте диагностирования эпилептического иктогенеза по проводимости синапсов в ткани - в частности, это может быть использовано при электроимпедансной томографии [74, 75] мозга и прогнозировании эпилептической активности. Также исследованы бифуркации Хопфа для двунаправленной ассоциативной памяти [76, 77] и произведен анализ мультистабильности в процессе генерации паттернов нелинейных осцилляций в нейронной сети [78], денотируемой и анализируемой в случае множественных переходов с применением мультибифуркационного подхода, заимствуемого из таксономии [79]. В связи с этим, становится возможным моделирование отдельных клеток и анатомических зон мозга с использованием бифуркационного подхода.

Так, наличествуют модели пирамидальных клеток визуальной коры [80], кортикальных синапсов [81],

нейронов оливы [82], демонстрирующие бифуркационные явления в них. Производится бифуркационный анализ сетей коры [83] и ставится задача перехода от искусственных нейронных сетей к созданию искусственной же модельной коры мозга на их основе [84]. Бифуркации используются в выявлении переходов состояний альфа-ритма мозга человека [85] и выявлении возникающих изменений состояния мозга различной локализации [86]. Небезынтересным является выявление индуцированных шумом фазовых переходов [87] по бифуркациям электроэнцефалографической регистрации (бифуркацию можно рассматривать как коррелят фазового перехода), соответствующее современным морфофизиологическим представлениям о работе мозга [88]. Поскольку модели нейронного поля, учитывающие бифуркационные явления в формировании функциональных ансамблей нейронов [73], являются наиболее биологически-адекватными\*, логично воспроизводить с их помощью морфогенез нейронных полей. Иными словами, предлагается фазовые переходы в самоорганизации нейронной сети связать с процессами обработки информации в этой сети и соответствующими ей колебательными модами, а бифуркации, сопровождающие переходы между колебательными режимами, связать с границами раздела фаз (компарментализацией) и, следовательно, фазовыми переходами в клеточном морфогенезе.

Действительно, если возможно формирование паттернов, соответствующих по форме распространению электрофизиологического сигнала при прохождении волны возбуждения в рамках теории нейронного поля [89], а передача электрофизиологического сигнала идет не иначе как по структурным элементам этого поля - нейронам, очевидно, что волна будет идти в направлении, соответствующем коннектомике в данной локальной области (если речь идет о биологии, то в соответствии с морфогенезом нейронов в этой области). Поэтому возможно воспроизведение в материальной физической модели особенностей сигнального поведения нейронной сети при создании условий максимальной проводимости (или же минимального сопротивления, что эквивалентно) в необходимом направлении связей для распространения сигнала.

В нерегулируемых условиях это может быть спонтанное переключение, в том числе направляемое спонтанными бифуркациями [90, 91]. Бифуркации такого рода характерны для самоорганизующихся нейронных сетей [92, 93] как проявления перехода от хаотического к регулярному (с необходимостью хаотических исходных условий) в живых системах

[94, 95]. При этом, как правило, обеспечивая пластичность нейронных структур, хаотическая активность сосуществует в них с предельно-циклическими [96], периодическими режимами [97], что, по-видимому, обуславливается энергетическими причинами [98]. Поэтому самым логичным способом упорядочения нейронной сети является её самоорганизация на основе элементов, переходящих за счет бифуркации (фазового перехода) в наиболее оптимальное энергетическое состояние.

Для физиологической (в сущности - электрофизиологической) корректности моделирования нейронной сети необходимо учитывать наличие глии и вставочных нейронов [99]. Это требуется для корректного формирования реакционно-диффузионных условий в морфогенезе нейронной популяции [100] вследствие сопряженности морфофизиологических перестроек, обеспечиваемых реакционно-диффузионными процессами по Тьюрингу [101], с бифуркационной динамикой и степенью упорядочения системы [102]. Следует иметь в виду, что реакционно-диффузионные подходы к моделированию морфогенеза нейронов должны учитывать ещё один тип бифуркационных явлений: в силу периодичной стимуляции, химические трансмиттеры, обеспечивающие передачу сигнала, секретируются дискретными порциями - квантовано, что соответствует современным представлениям о дискретности электрофизиологической активности [103] и ведет в случае наличия затухания к возникновению бифуркационных явлений, свойственных и для других дозируемо секретирующих биологических структур [104]. Таким образом, управляемый электрическими волнами мембранного происхождения экзоцитоз может содержать в себе дополнительные импульсные моды, ведущие к уширению спектра.

Действительно, во многих случаях лишь компьютерный анализ способен выявить конкретные моды физиологического сигнала [105], реализовать сравнение с моделью [106] и реконструировать схему сети [107], меж тем как оценка ответа нейронов с учетом шумов является систематическим средством для определения гетерогенности сетей как нейронных популяций [108]. В связи с этим: ключевым критерием для идентификации и "фингерпринтинга" искусственных нейронов или отличных моделирующих биоэлектрогенез образований является не форма волны как таковая, способная содержать артефакты записи, а бифуркационная динамика изучаемой системы, являющаяся индикатором зон стабильности [109] и индуцированных стимуляцией переходов [110]. Бифуркационный "фингерпринтинг" на данный момент успешно применяется в химической кинетике [111] и геофизике [112]. В случае исследования распределенных систем (нейронных сетей) с множеством участвующих элементов логично производить картирование бифуркаций в них [113]

\* Их аббревируют MLANS - максимально правдоподобные искусственные нейронные сети, поскольку они базируются на идее физической функциональной реконструкции интеллекта (Perlovsky L.I., 1997)

аналогично тому, как производится функциональное статистическое картирование высшей совокупности нейронов - мозга (см., напр., сб. [114]). Этот подход применим и при компьютерном моделировании.

Меж тем, известно, что возникновение / затухание пиков представляет собой бифуркационный процесс [115], а бифуркации в нейронной сети представляют собой следствие её структурной организации; тогда, очевидно, что аппроксимация динамики сети с применением реакционно-диффузионного формализма [116] приобретает значение нахождения элементов компартиментализации и диффузионных граничных условий путем расшифровки затуханий - бифуркаций на графиках её функциональной активности с морфофизиологических позиций, то есть с привязкой каждого отклонения на записи ответственной за него структуре, как это делается при расшифровке результатов патч-клампа [117]. То есть, иными словами, можно сопоставить бифуркации в пространстве развития нейрона бифуркациям во временном распространении его сигнала.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моделирование электрофизиологической активности нейронных структур производилось на основе кроссплатформенного апплета "Shrödinger shooter" разработки Бостонского университета на восьмиядерной ЭВМ под управлением виртуальной машины. Программа транслировалась по технологии динамической компиляции "JIT" в байт-код низкого уровня, не зависящий от архитектуры машины, исполняемый интерпретатором. Графическое отображение волновой функции и функции потенциальной энергии регистрировалось путём скринкастинга в облачное хранилище данных. Избранные фазы изменений сохранялись в отдельные графические файлы.

Исследовалась модуляция волновой функции при изменении значений кинетической и потенциальной

энергии, приводящем к появлению бифуркаций и бифункций с последующим переходом к биениям волновой функции. Полученные результаты (графики) интерпретировались с позиций нейроэлектродинамики [118] и математического процессинга электроэнцефалографического сигнала [119]. Листинг задачи включал в себя установление типа функции, количества отсчетов, начальной и конечной точек абсцисс и ординат для двух графиков - функции потенциальной энергии и волновой функции, выбор энергии и уровней разрешения, варьирувавшихся в графическом интерфейсе пользователя (GUI), и вычисление. Характерный пример листинга приведен в табл. 1. Исходно использовались следующие параметры: Width = 7.25, Neith = 61.0, Cutoff=14.5, Count=101, т.е. при малом количестве отсчетов (count) и специально подобранных границах обрезания были получены приближенные (по визуализации) результаты, достаточные только для предварительного сличения с биологическим прототипом.

Энергия варьировалась (при сохранении прочих исходных параметров) в диапазоне от 6 до 90 условных единиц (автор отказался от измерения в ридбергах в силу физиологической направленности симуляции). В ходе идентификации моделируемых ритмов использовалась общеизвестная классификация по форме колебаний и частоте ритма, приведенная в таблице 2. В частности, хорошо визуально идентифицировались веретена, альфа-ритм и дельта-ритм. В ряде других случаев требовалось применять расширенную компьютерную аппроксимацию, позволяющую идентифицировать не вид волны как таковой (waveform), а только её бифуркационный паттерн. Исследуя изменения осцилляций волновой функции при изменении энергии (накачки системы), можно составить представление об эволюции ритмов головного мозга при изменении энергетики трансдукции сигнала.

Таблица 1

Листинг кроссплатформенного апплета "Shrödinger shooter".




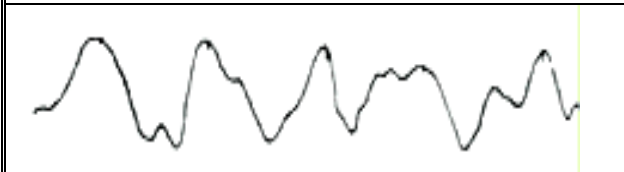

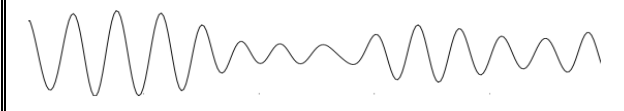
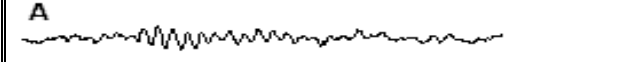


# Schrodinger Shooter Potential Function:
# Sun Sep 11 22:59:14 MSD 2011
potentialfunction.0.type=Harmonic
potentialfunction.0.label=1
potentialfunction.0.param.K=2.0
potentialfunction.0.shooter.autoCompute=true
potentialfunction.0.shooter.startX=-6.0
potentialfunction.0.shooter.stopX=6.0
potentialfunction.0.shooter.count=101
potentialfunction.0.energy.autoCompute=true
potentialfunction.0.energy.selectedEnergyLevel=11.9
potentialfunction.0.energy.exponent=-1
potentialfunction.0.energy.precision=0.1
potentialfunction.0.energy.minEnergy=0.0
potentialfunction.0.energy.maxEnergy=11.9
potentialfunction.0.energy.numSaved=0
potentialfunction.0.plot.autoCompute=true

Таблица 1 (продолжение)

potentialfunction.0.plot.startX=0.0
potentialfunction.0.plot.stopX=100.0
potentialfunction.0.plot.startY=-10.0
potentialfunction.0.plot.stopY=10.0
potentialfunction.0.plot.showPotentialFunction=true
potentialfunction.0.plot.showKineticEnergy=true
potentialfunction.0.plot.showEnergy=true
potentialfunction.0.plot.showWaveFunction=true
potentialfunction.0.plot.showCutoff=true
potentialfunction.0.plot.showAxes=true
potentialfunction.0.plot.showForbiddenRegion=true
potentialfunction.0.plot.showDots=false
potentialfunction.0.waveFunction.autoCompute=true
potentialfunction.0.waveFunction.amplitudeSquared=false
potentialfunction.0.waveFunction.normalized=false

Таблица 2

Таблица идентификации моделируемых "Shrödinger shooter" ритмов.

ФОРМА КОЛЕБАНИЙ	ИДЕНТИФИЦИРУЕМЫЙ РИТМ
	<b>Альфа ритм</b> 8 - 12 Гц
	<b>Бета ритм</b> > 12 Гц
	<b>Тета-ритм</b> 3 - 8 Гц
	<b>Дельта-ритм</b> 0.1 - 3 Гц
	<b>Гамма-ритм:</b> 30 Гц - 120 Гц (по ряду данных - до 170 - 500 Гц)
	<b>Мю-ритм:</b> (7—11 Гц) Аркообразные волны
<p><b>А</b></p>  <p><b>В</b></p>  <p><b>С</b></p> 	<p><b>Сигма-ритм</b> (веретена сна).</p> <p>А - изолированное веретено, В - веретено с вертексной волной, С - веретено с К-комплексом.</p>

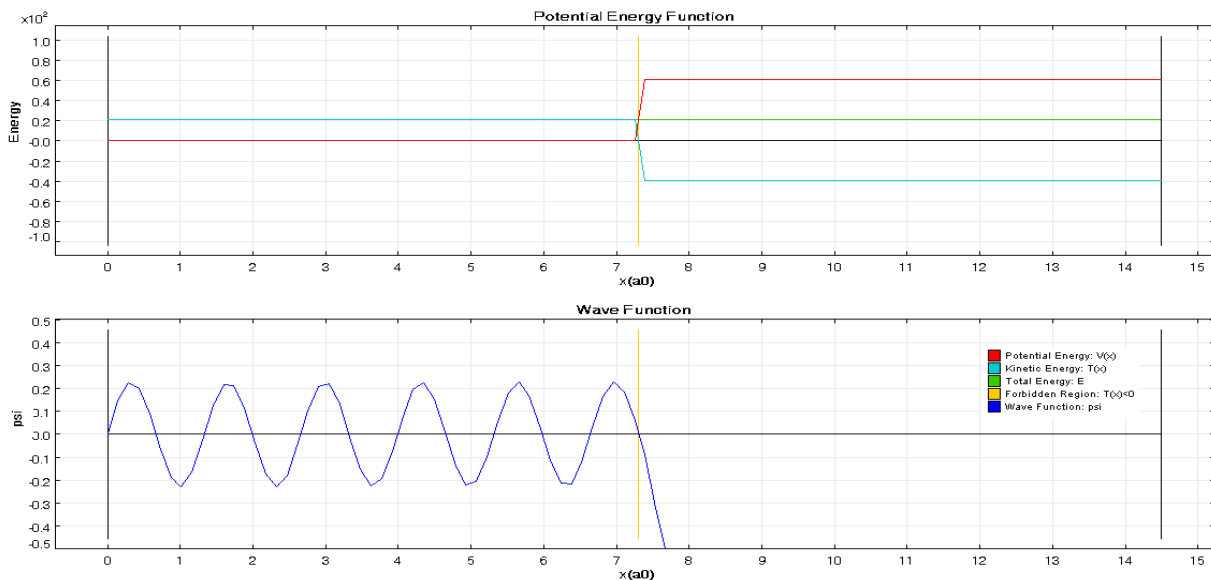
**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Проследим эти изменения от минимальной энергии к максимальной.

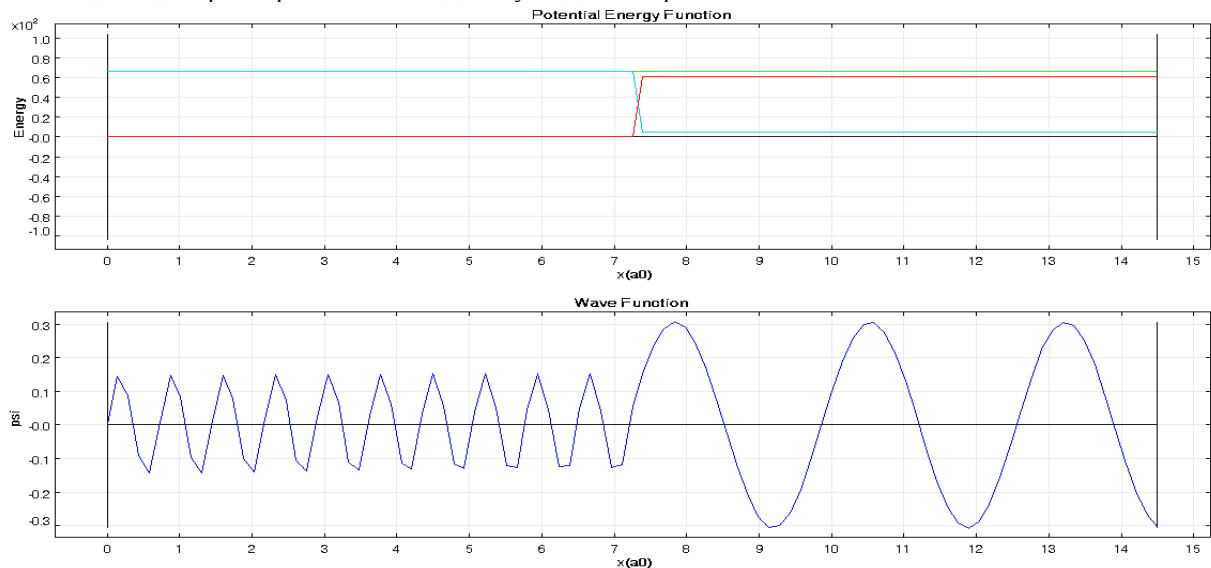
На рис. 1 дан пример осцилляций при небольшой энергии 21.5 отн. ед. Можно видеть, что на функции потенциальной энергии графики потенциальной и кинетической энергии симметричны относительно оси абсцисс (верхний график), а форма волновой функции (нижний график) строго периодична. По мере увеличения энергии происходит деформация волновой функции и изменение симметрии на графике функции потенциальной энергии, что ведет к бифуркационному переходу с изменением частоты и амплитуды сигнала, как это видно на рис. 2, а затем амплитуда на разных частотах ритма выравнивается, что продемонстрировано на рис. 3.

Затем (рис. 4, 5) на форме волновой функции появляются гармонические нелинейные искажения, которые впоследствии также приобретают амплитуду,

сравнимую с амплитудой сигнала за бифуркационной границей. Это явление напоминает формирование альфа-ритма сна (сигма-ритма) из одиночных колебаний, свойственных отдельным нейронам. Изменив исходные параметры на: Width = 10, Heith = 61.0, Cutoff = 20, Count = 101, произведем обратный отсчет от верхней планки энергии к нижней, то есть смоделируем условия, характеризующие возникновение сложных ритмов ЭЭГ. При подобных изменениях параметров система начинает генерировать колебания, идентичные бета-ритму от 0 до 10 единиц оси абсцисс волновой функции, что показано на рис. 6. В дальнейшем они достигают высокой амплитуды, демонстрируя возникновение двойных пиков и выравнивание максимумов обеих частей волновой функции (до и после 10 условных единиц по оси абсцисс) при частотном "гетеродинировании" сигнала.



**Рис. 1.** Осцилляции при энергии 21.5 отн. ед. Синусоидальный ритм.



**Рис. 2.** Осцилляции при энергии 66.5 отн. ед. Переходный процесс. Время "изодрома" до стабилизации амплитуды.

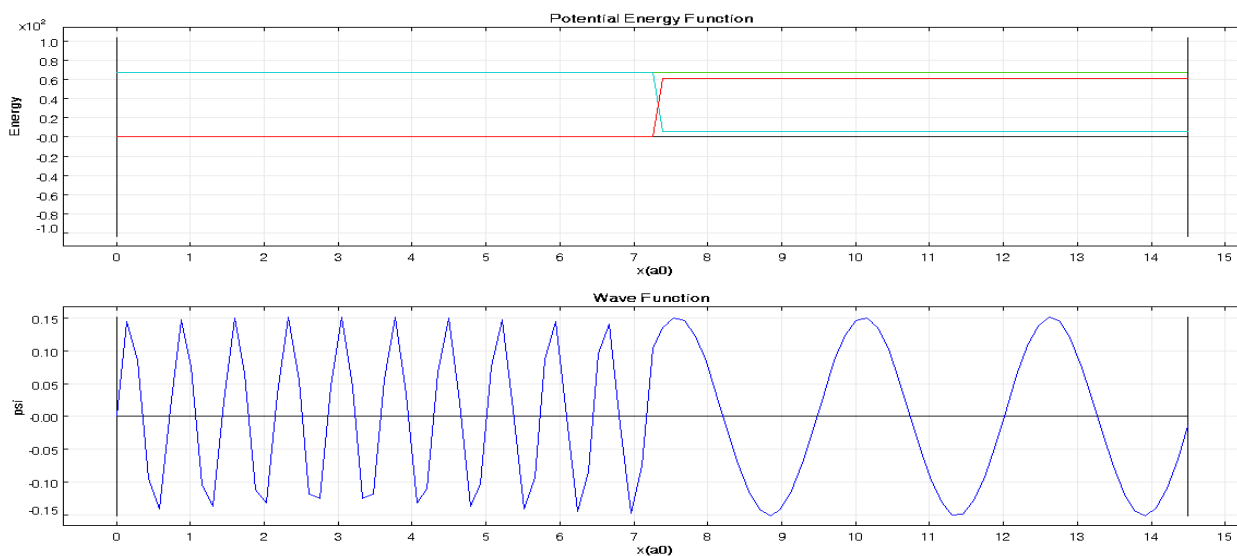


Рис. 3. Осцилляции при энергии 67.1 отн. ед. Синусоидальный ритм. Удвоение периода.

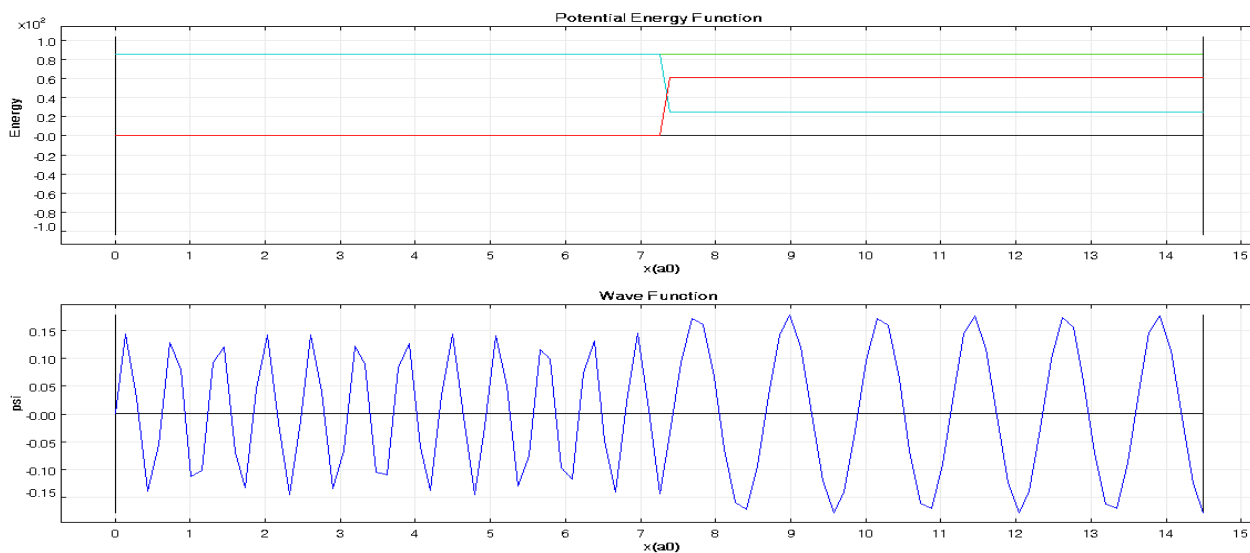


Рис. 4. Осцилляции при энергии 85.9 отн. ед. Становление веретен - гармонические нелинейные искажения.

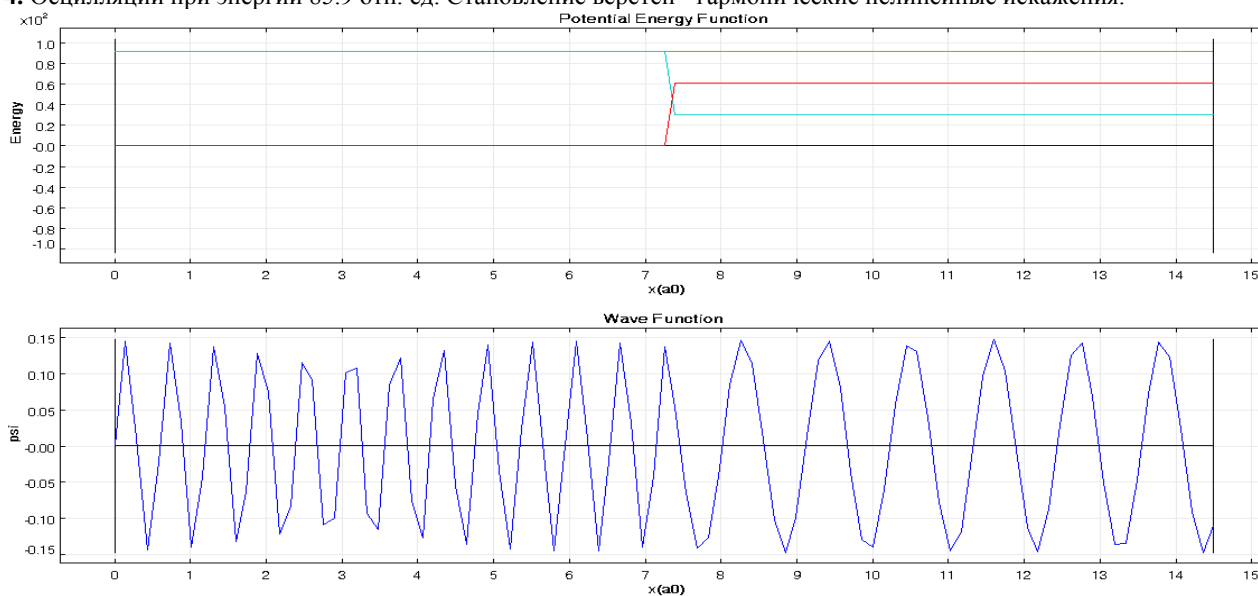


Рис. 5. Осцилляции при энергии 91.5 отн. ед. Становление веретен - гармонические нелинейные искажения.

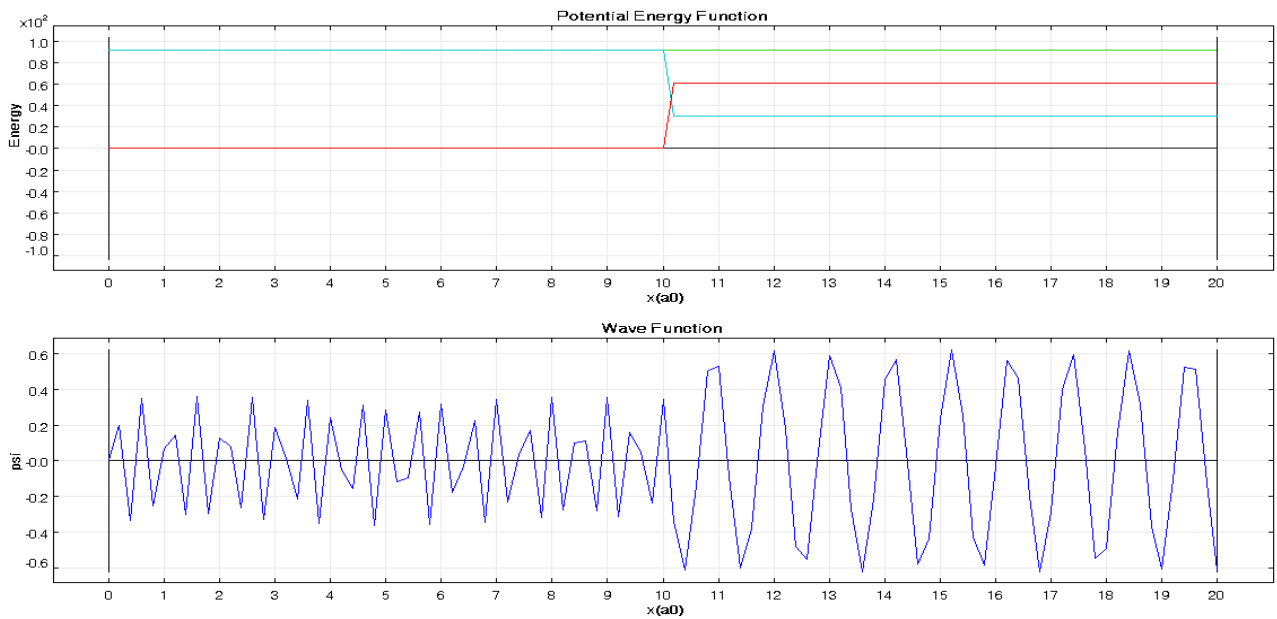


Рис. 6. Осцилляции при энергии 91.3 отн. ед. Переход к бета-ритму (до уравнивания амплитуды сигналов).

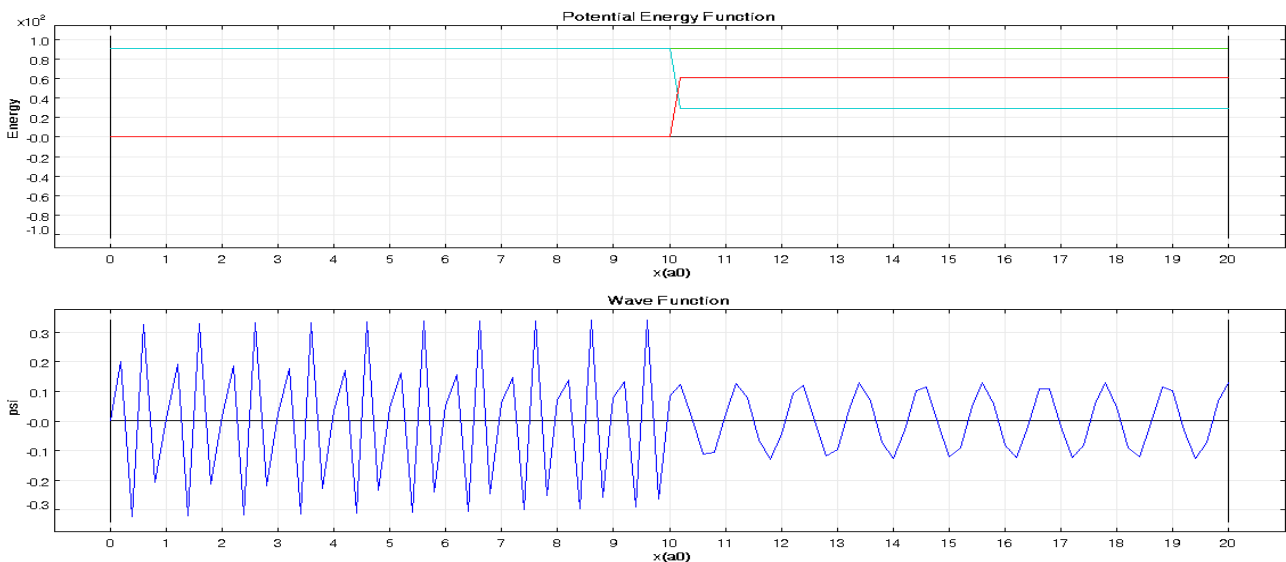


Рис. 7. Осцилляции при энергии 90.6 отн. ед. Импульсный режим.

Затем происходит переход в импульсный режим (спайки, берстинг /?/), показанный на рис. 7. При этом вторая часть волновой функции теряет амплитуду по сравнению с ними. По мере дальнейшего изменения энергии в меньшую сторону волна все более приобретает характер модулированной несущей, то есть речь идёт о том, что спайковая активность в данной модели является не более, чем модуляцией электрофизиологических колебаний, выступающих как несущие. Это хорошо проиллюстрировано на рис. 8. Более того, при уменьшении энергии до некоторого предела моделируемая активность начинает принимать форму регуляризованных индивидуальных импульсов, пилообразно следующих один за другим (гейтинг, илл. 9), что характерно для гребешкового ритма и пилообразных ритмов, характерных для состояния сна.

Если же ввести увеличение энергии с этого момента, изменив исходные параметры на следующие: Width = 10, Heith = 100.0, Cutoff=20, Count = 1001, то можно продемонстрировать переход от этого режима, стремящегося к сингулярному схлопыванию (см., рис. 10; на фазовой траектории соответствует сингулярности аттрактора) к одиночным высокочастотным "веретенам" или гармоникам (гамма-ритм /?/), показанным на рис. 11, 12, и группам подобных колебаний. Впрочем, отнесение модельных результатов к тому или иному ритму зависит от вида организма, на котором ритм регистрируется, поэтому смысл заключается не в том, что можно моделировать конкретный ритм мозга человека, а в возможности моделирования произвольных нейронных ритмов как таковых и их последующей биофизической интерпретации.



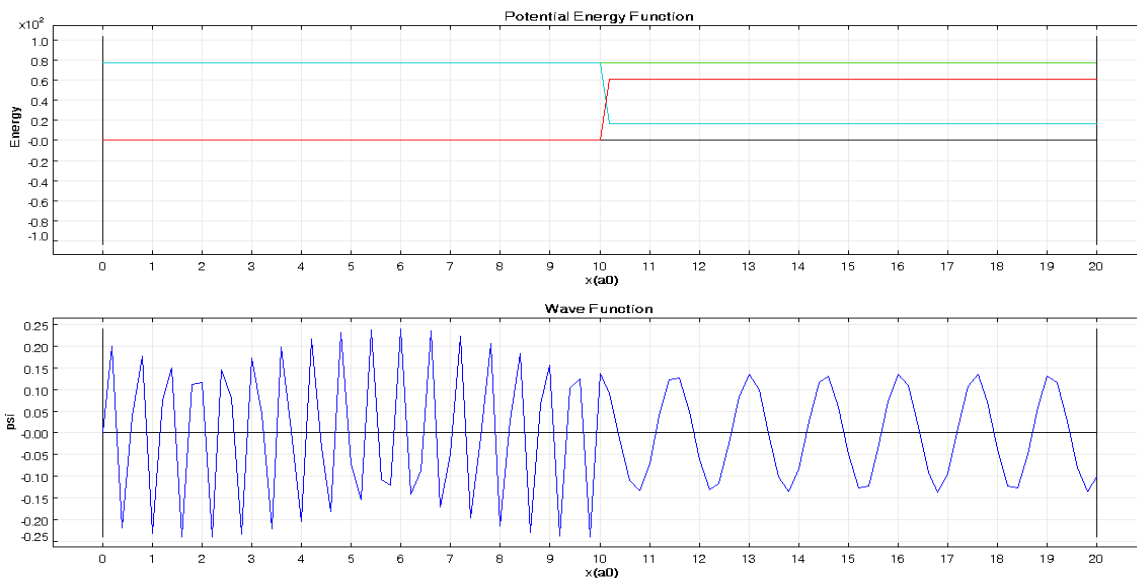


Рис.8. Осцилляции при энергии 77.3 отн. ед. Модуляция несущей - аналог сигма-ритмов.

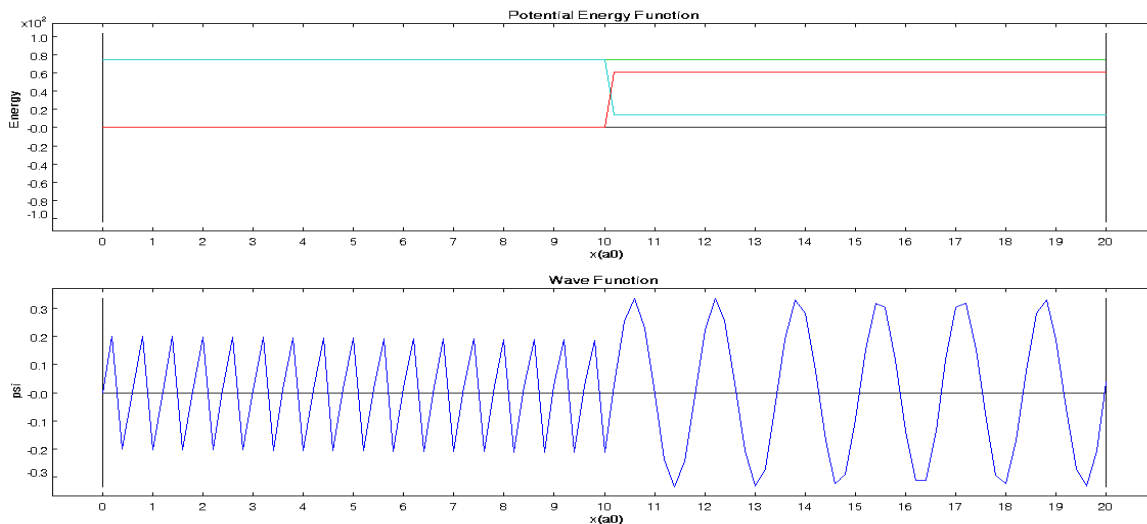


Рис.9. Осцилляции при энергии 75.1 отн. ед. Пилообразный или гребешковый ритм.

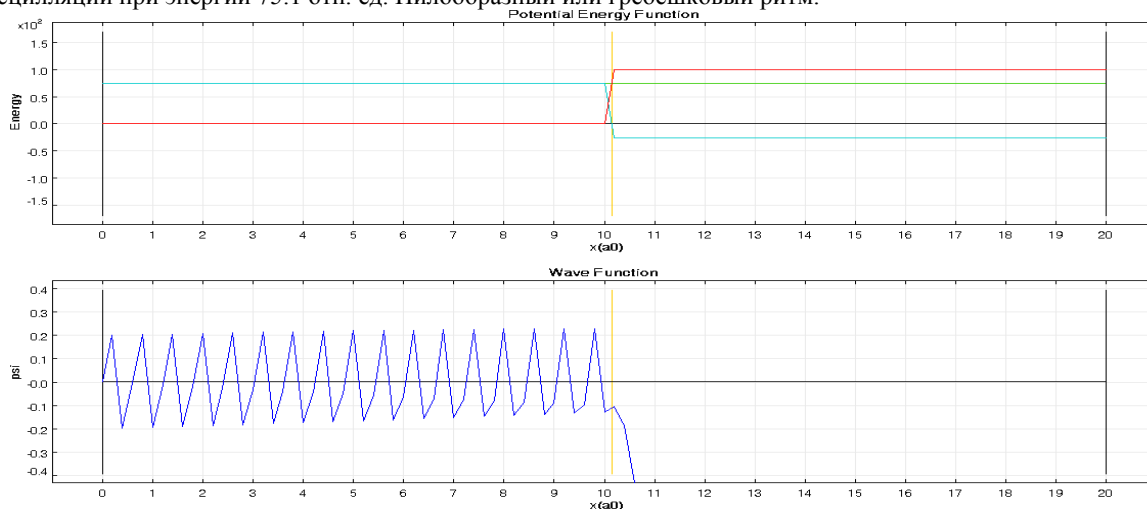


Рис.10. Осцилляции при энергии 74.6 отн. ед. Схлопывание колебаний (сигнулярность в фазовом пространстве).

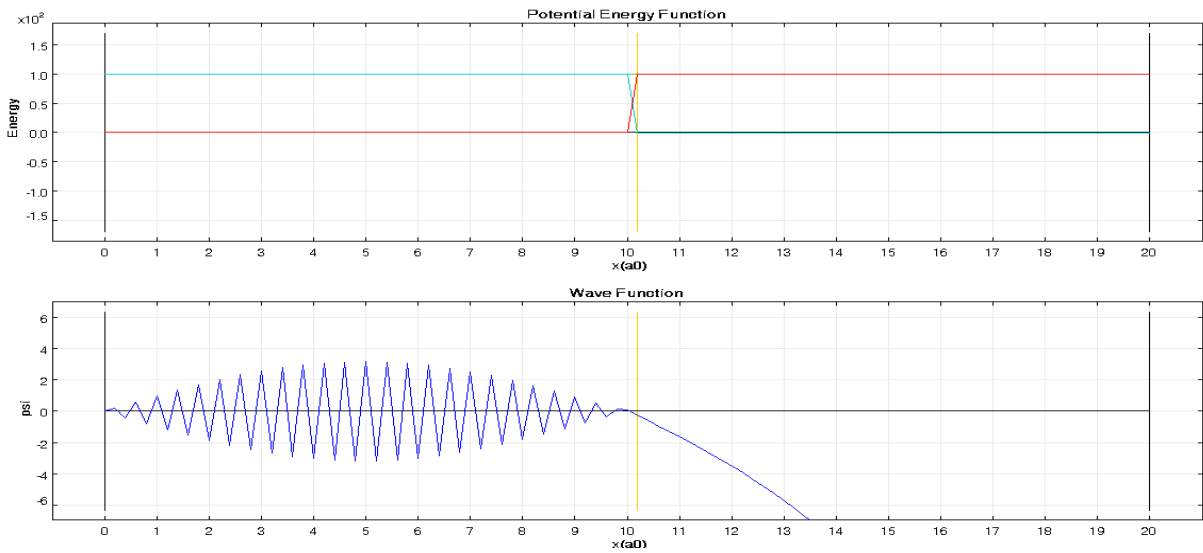


Рис.11. Осцилляции при энергии 99.9 отн. ед. Гармоническая модуляция. Одиночное веретено (?).

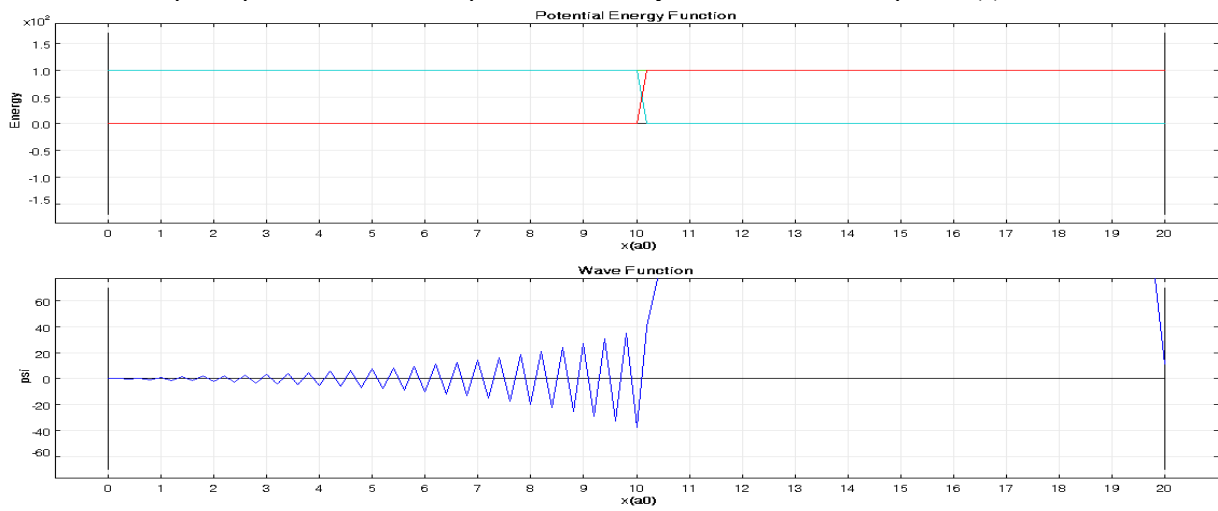


Рис. 12. Осцилляции при энергии 100.1 отн. ед. Пароксизмальное веретено начинается с максимума амплитуды (?).

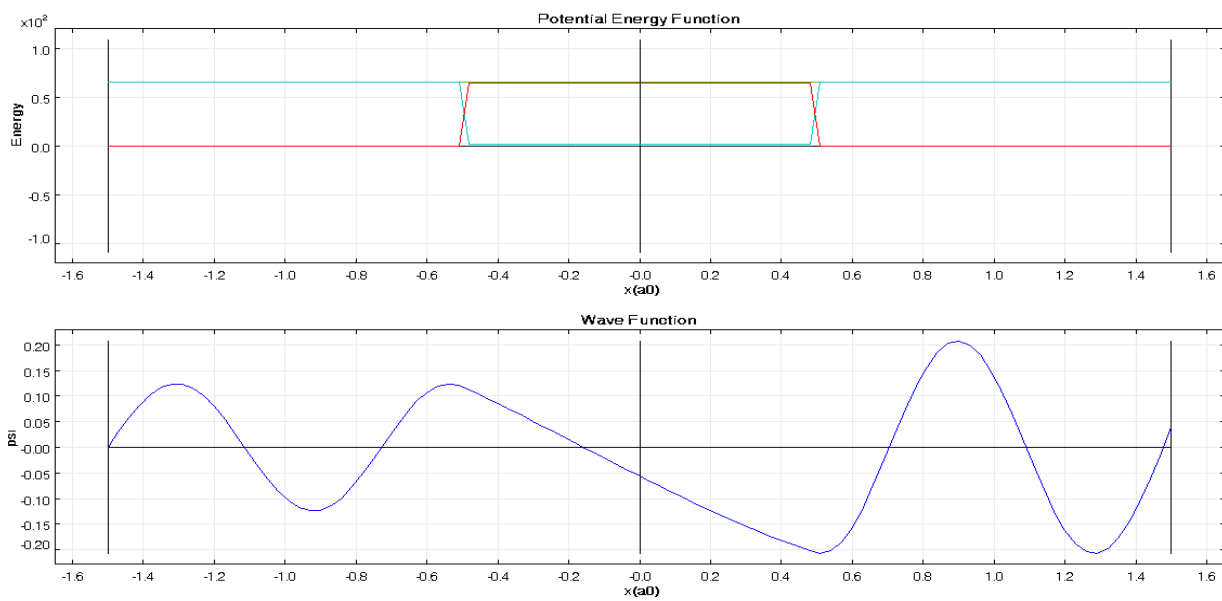


Рис.13. Форма осцилляции при энергии 65.9 отн. ед. Медленный дельта-ритм с фазовой модуляцией.

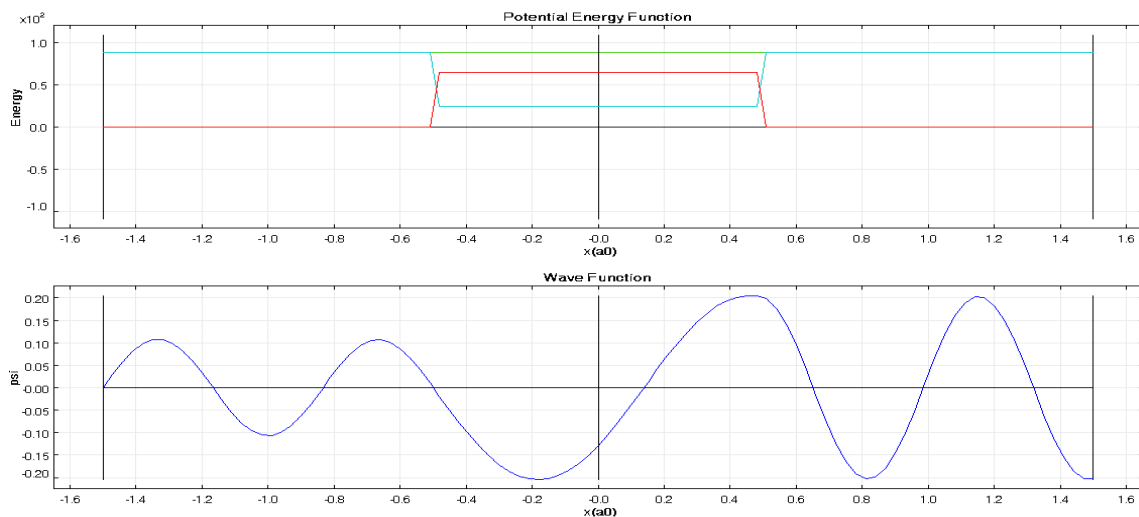


Рис. 14. Форма осцилляции при энергии 88.2 отн. ед. Медленный дельта-ритм с фазовой модуляцией.

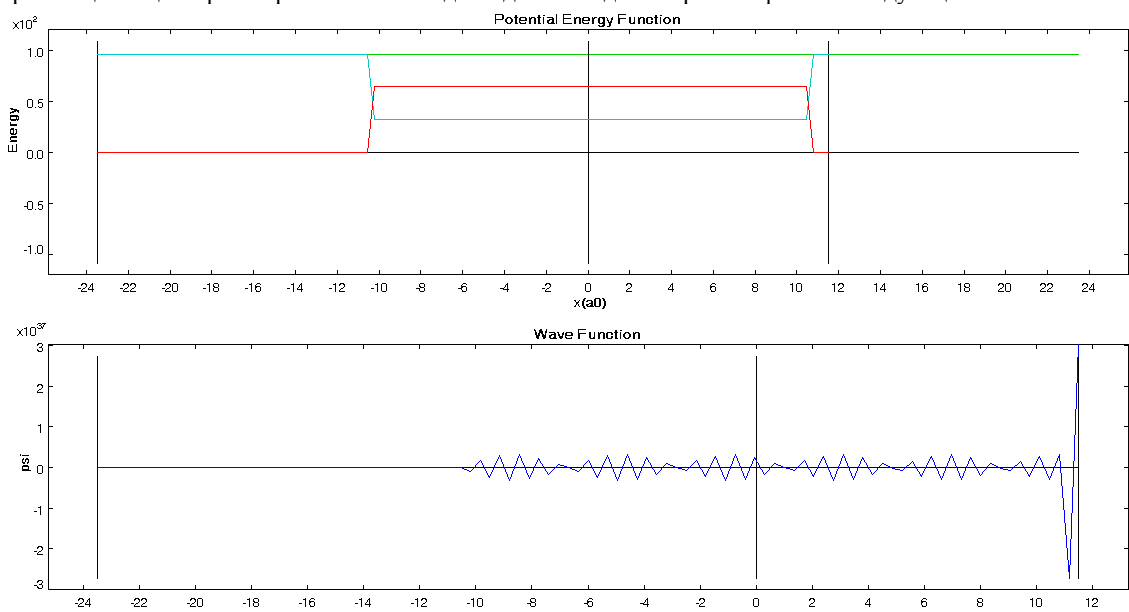


Рис. 15. Форма затухания осцилляций при энергии 96 отн. ед. Широкая щель. Гамма-ритм высокой частоты и К-комплекс.

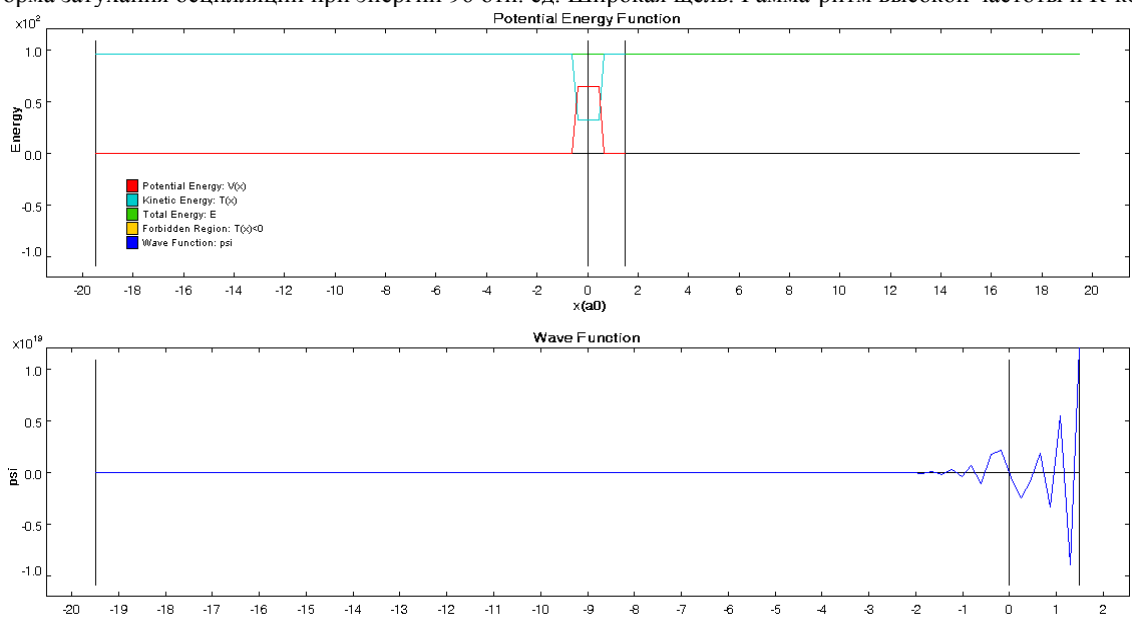


Рис. 16. Форма затухания осцилляций при энергии 96 отн. ед. Узкая щель. Судорожный пароксизм и затухание колебаний.

Более сложной проблемой явилось моделирование дельта-ритма, так как в нем наблюдались выраженные фазовые сдвиги колебаний. Для этого была использована мода Double Well - двойная потенциальная яма, вполне удовлетворяющая условиям распределения сигнала в минимальной двухэлементной нейронной сети как в мультиагентной системе с трансфером энергии сигнала из одного элемента в другой. На рис. 13, 14 приводятся формы волновой функции для данного ритма, полученные при разных значениях энергии. Поскольку общеизвестно, что это коматозный или стрессовый ритм (не считая состояний умственного перенапряжения или медикаментозного сна), то понятно, что предельным случаем такого ритма должно являться пароксизмальное состояние и прекращение генерации ритма. Это наблюдается на модели данного ритма при энергии 96 отн.ед. и сворачивании ширины (по оси абсцисс) функции потенциальной энергии, что можно видеть в динамике терминальной стадии при сравнении рис. 15 и 16.

Переходы между описанными в настоящем разделе режимами являются бифуркациями. Они

описывают изменение характера сигнала не только в о времени, но и в пространстве. Точка 10 по оси абсцисс функции потенциальной энергии на графиках 1-13 и точка 0 оси абсцисс волновой функции соответствуют точке перехода между режимами. Ввиду того, что сигнал распространяется не только во времени, но и в пространстве, зоне изменения формы сигнала на волновой функции можно сопоставить зону пространства, где данный переход произошел. В связи с этим, в случае распространения реального электрофизиологического сигнала в ткани можно сопоставить бифуркации режимов конкретным гистологическим структурам. Для того, чтобы знать, какие структуры могут быть ответственны за тот или иной тип бифуркаций в ткани, нужно сопоставить типы бифуркаций некоторой коннектомике, в которой электрическое поле претерпевает характеристические изменения в пространстве, что влияет на прохождение сигнала.

Ниже, в таблице 3, дается краткий перечень наиболее важных типов бифуркаций, наблюдаемых в модели, представленной выше.

Таблица 3

Сопоставление типов бифуркаций графикам, на которых они демонстрируются

ВИД БИФУРКАЦИИ	НАБЛЮДАЕТСЯ НА ГРАФИКЕ
Бифуркация удвоения периода	Рис. 6 - Рис. 8.
Бифуркация мягкого рождения двумерного тора	Рис. 4 - Рис. 5.
Нелокальные бифуркации периодических движений, сопровождающиеся обращением периода в бесконечность	Рис. 8. Рис. 11
Бифуркация рождения цикла	Рис. 1
Схлопывание (уничтожение) цикла	Рис. 16 - Рис. 17.

Из этого следует, что аналогичные бифуркации должны наблюдаться в электрических полях нейронов и проявляться в их морфогенезе. Соответственно, этим бифуркациям в характере сигнала сопоставимы бифуркации особых точек векторного поля -

нейронных структур [120]. Это связано с тем, что формирование паттернов - нейронных структур в пространстве-времени необходимо связано с проявлением в них бифуркационных явлений [121].

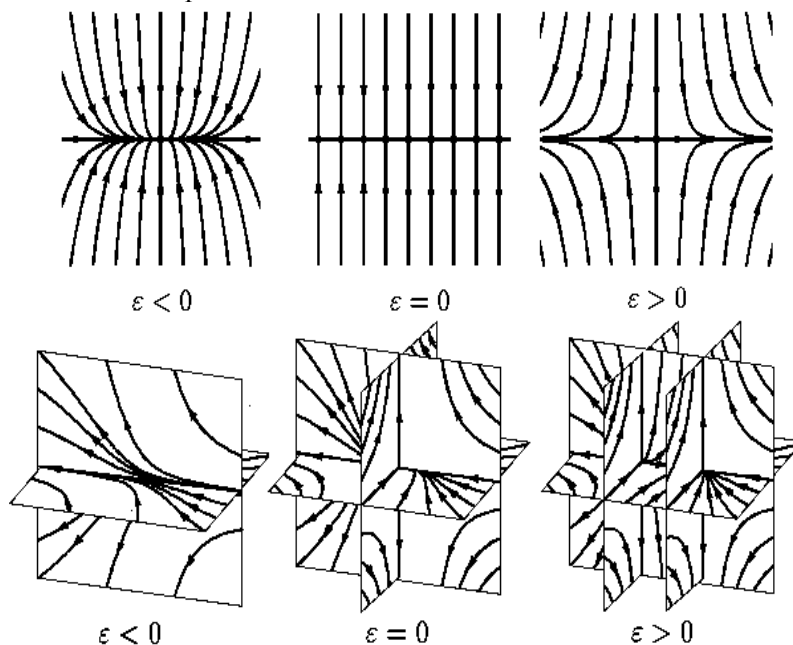


Рис. 17. Пояснение к принципу построения бифуркаций векторных полей.

Так как в коннектоме есть взаимодействующие и не взаимодействующие напрямую участки, то им будут соответствовать разные виды векторных полей на плоскости. Если интерпретировать их как фазовые портреты траекторий распространения сигнала в нейронной сети, то можно будет сопоставить взаимодействующим и не взаимодействующим элементам сети различные типы фазовых портретов, в зависимости от того, проходят ли через них линии тока. На рис. 17 приведены примеры двумерного и трехмерного фазовых пространств простой системы, претерпевающей бифуркацию при прохождении регулирующего параметра  $\varepsilon$  через 0, иллюстрирующие этот тезис. Так, при  $\varepsilon > 0$  фазовый портрет представляет устойчивый узел, а при  $\varepsilon < 0$  - седло, что в корне отличает векторные поля данных портретов.

В связи с этим были осуществлены попытки моделирования полей единичных нейронов и их ансамблей, обнаруженных при морфометрии на окрашенных препаратах. Моделирование велось в предположении, что исходный нейробласт без выраженных отростков может рассматриваться как точечный источник заряда, линии поля которого в дальнейшем управляют положением нейронных

отростков и векторами процессов дендритогенеза. Были рассчитаны и визуализированы векторные поля, эквипотенциальные линии, изолинии напряженности и линии тока множества нейрональных ассоциатов и групп с различным числом клеток в них. Линии считались в предположении одинакового заряда всех участвующих клеток группы.

На рис. 18 приводится пример такого картирования для ансамбля из трёх клеток. На фрагменте 18 а приводится микрофотография исходного массива клеток, на фрагменте 18 б - изолинейная карта, топологическая расшифровка которой приводит к предварительному выводу о том, что из приведенных клеток только две могут быть непосредственно связаны друг с другом, а одна располагается вдали и электрически не взаимодействует с ними. Это подтверждается при построении векторного поля, приведенного на фрагменте 18 в, демонстрирующем границу в направлении векторов между первой группой и отстоящей клеткой. Построение линий тока (18 г) при сравнении с исходной микрофотографией подтверждает гипотезу об их разобщенности и демонстрирует выстраивание отростков вдоль линий тока при сравнении с фрагментом 18 а.

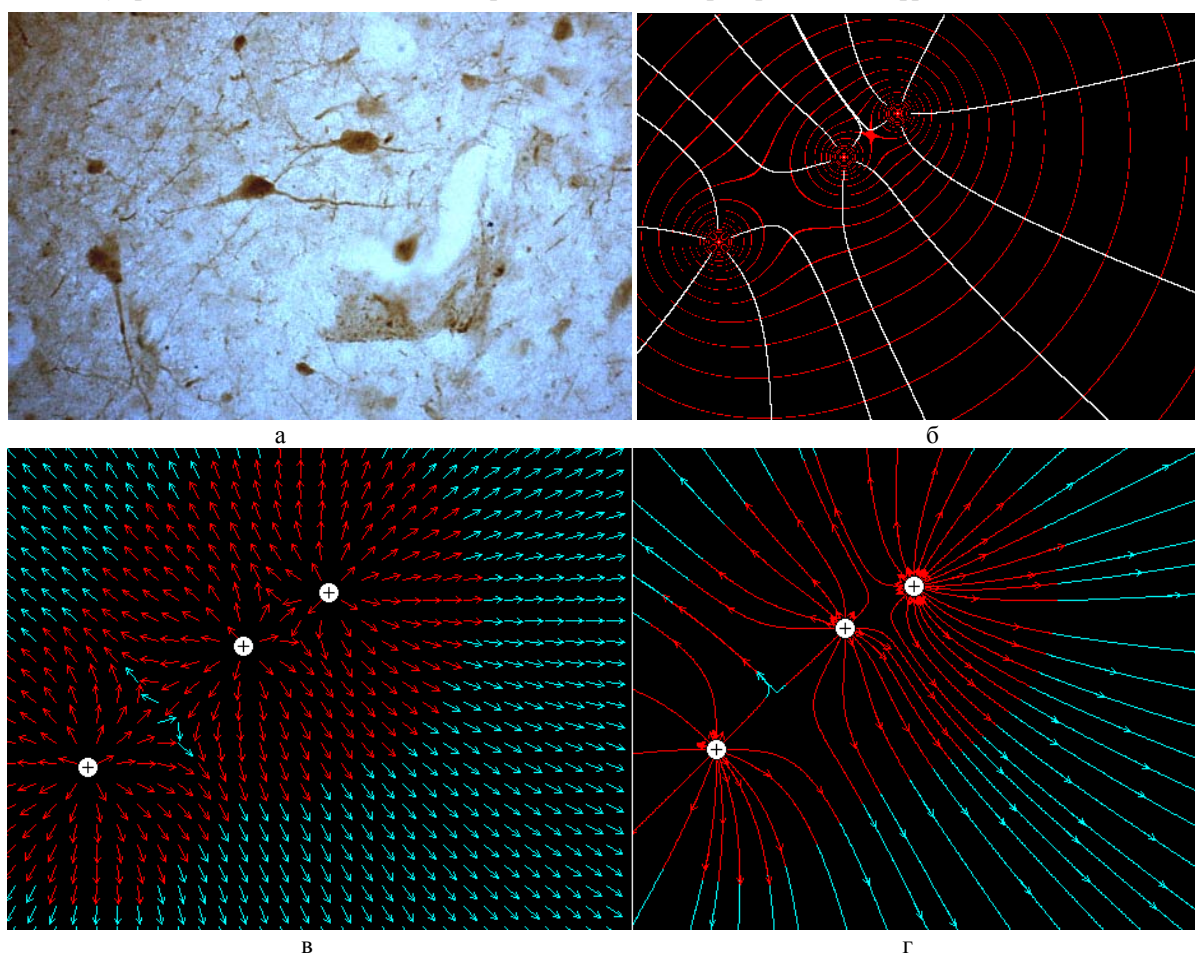


Рис. 18. Электрическое картирование группы из трёх клеток.

Можно видеть, что в зоне раздела линий между группой клеток и одиночно отстоящей клеткой имеет место бифуркация. Таким образом, бифуркационный анализ векторных полей на базе реконструкции последних по микрофотографиям нейронных структур может являться эффективным способом установления архитектурной общности.

Продemonстрируем это, усложняя морфологию нейронных ансамблей - топологию нейронных сетей. На рис. 19 изображен более сложный ансамбль из пяти нейронов. Как можно видеть из фрагмента 19 а, часть из них в витальном состоянии, по-видимому, контактировала между собой. Так как векторное поле

и его силовые линии не детерминируют, а только определяют вероятность нахождения отростка на некоторой из линий тока, можно предполагать нахождение отростка на траектории, приближенной к той или иной линии, с определенной вероятностью, проверяемой прямым морфологическим подсчетом. Можно видеть, что, согласно картине 19 б, у самого нижнего нейрона должен быть два загибающихся вниз отростка в верхней части, что соответствует фрагменту микрофотографии 19 а. Ещё один отросток должен отходить вертикально вниз и не одного не должно отходить к верхней клетке. Это полностью соответствует фрагменту 19 а.

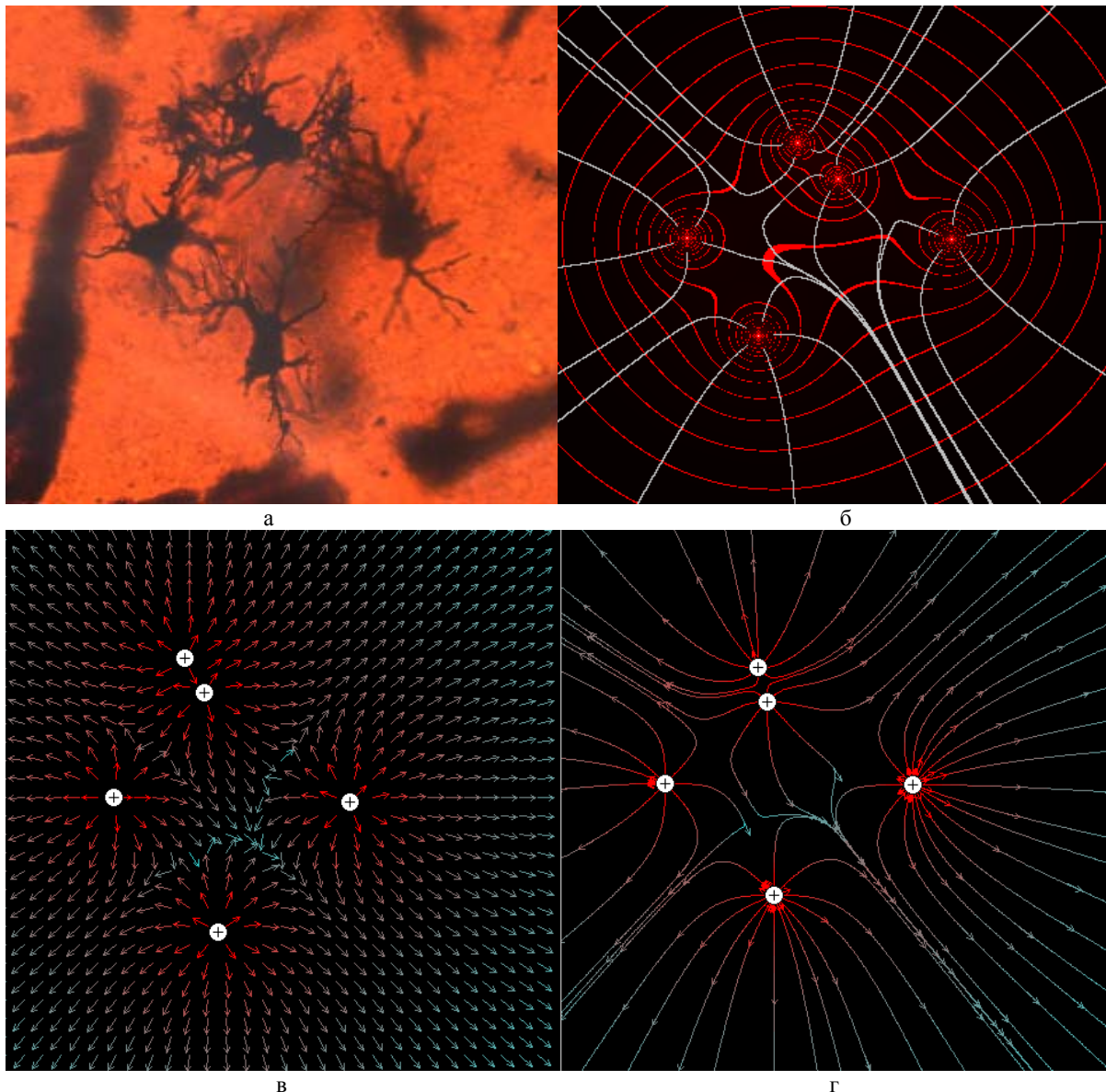


Рис. 19. Электрическое картирование группы из пяти клеток.

Вместе с тем, по бифуркационным соображениям, требуются ответвления в ортогональном последнему отростку направлении у средних двух клеток, лежащих на одной оси, параллельной оси абсцисс. Это также наблюдается на соответствующих элементах сети, показанной на фрагменте 19 а. Если

сравнить расположение и окончание отростков в теории и в эксперименте, можно видеть крайне высокую сходимость теоретически рассчитываемого расположения с экспериментально наблюдаемым при учете особенностей нарезки микропрепаратов на микротоме, не позволяющей сохранить все дендриты

неповрежденными. Так, например, один из предсказываемых в расчетной модели боковой отросток от перикариона нижней клетки явно отсечен при микротомировании; тоже самое произошло с одной из боковых клеток. В связи с этим при верификации расчетных моделей, получаемых описанным путем, необходимо учитывать артефакты подготовки микропрепарата, но лучше - использовать конфокальную микроскопию.

Кроме того, ввиду того, что обычными методами окрашиваются не все нейроны (Гольджи, Нисль, окрашивание пероксидазой хрена - это те методы, которыми окрашивались образцы из коллекции НЦН РАМН, на которых удалось апробировать метод), часто бывает невозможным указать на причину отклонения того или иного отростка нейрона от вероятностной траектории, заданной визуализируемыми в приближении регистрируемого визуально количества нейронов силовыми линиями, не учитывающими его подверженность действию поля не визуализированных при окрашивании источников. В таких случаях можно вывести координаты расположения воздействующего на отклонение отростка внешнего нейронного источника расчетным путем по силам, с которыми он действует на окружение. Тем же путем можно рассчитать вероятность углов отклонения его отростков в поле

окружающих нейронов или отклонения иссеченных при микротомии отростков нейронов, частично визуализированных на препарате.

Это можно пояснить на нескольких примерах. На рис. 20 приведены коллажи, представляющие собой наложение рассчитанных по описанной методике электрических карт на микрофотографии нейронных структур. На фрагменте 20 а, зарегистрированном с толстослойного (40 мкм) среза, можно видеть наличие не находящихся в фокусе нейроны на заднем плане и идущие к ним отростки, отклоняющиеся при этом от смоделированного для планарного случая распределения линий. Однако те отростки, которые находятся в фокусной плоскости, в большинстве случаев отклоняются так, как предсказано в модели. Подобная ситуация складывается на фрагменте 20 б, где все отростки начинают отклонение в соответствии с моделью, но плохая окрашенность препарата, очевидная по тому, что вся остальная часть снимка осталась пустой, делает невозможным верификацию модели для данного случая. Поэтому в таких случаях корректным является только прогнозирование по векторному полю, оправдывающееся с относительно достоверной вероятностью, как это следует из фрагмента 20 в, но этот факт требует микроанатомической верификации.

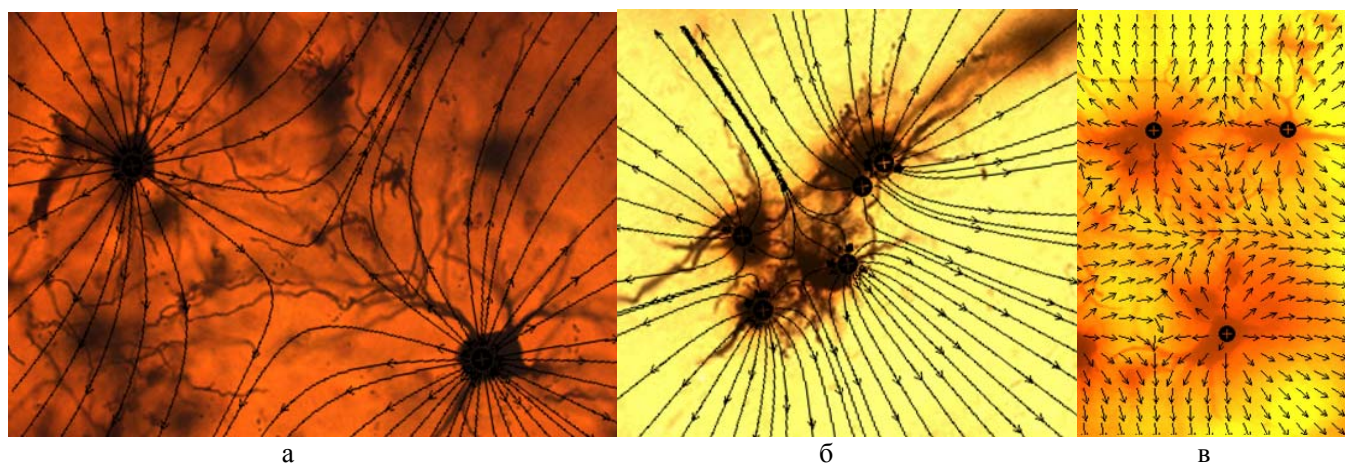
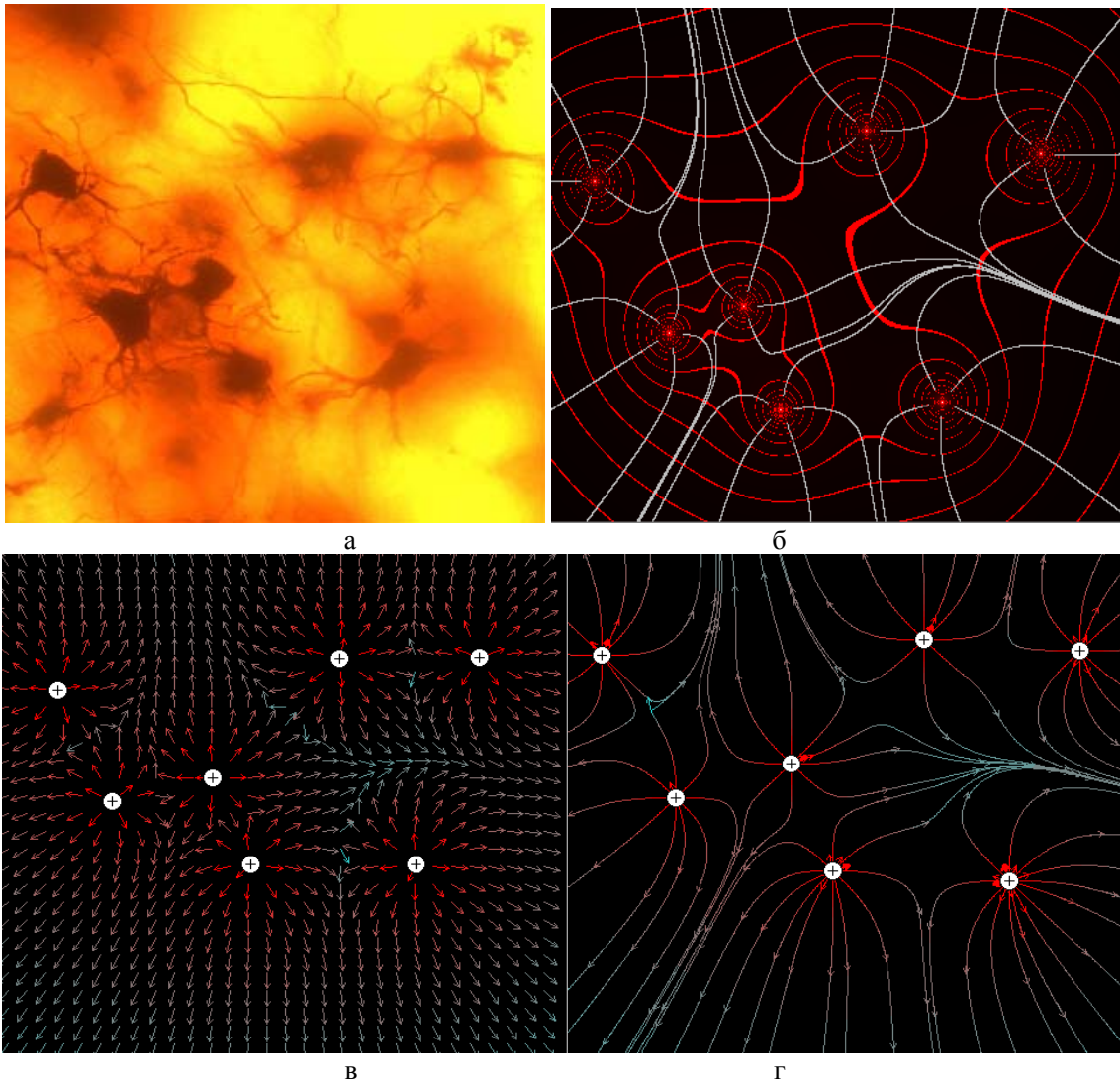


Рис. 20. Сопоставление карты и микрофотографий с артефактами.

В ряде случаев отросток, находясь под действием внешних полей, не сразу находит "свободную" линию для роста конуса. В таких случаях его искривление происходит позднее. Так, на рис. 21 а показан случай роста ряда отростков в сторону, противоположную спрогнозированной в модели на рис. 21 б. Однако здесь же можно видеть либо отростки других клеток с каналированием сигнала по этим линиям, либо ветвление дендритов, при котором вторичные или

терминальные отростки ориентируются по линиям поля. Таким образом, принцип электротаксиса при гальванотропизме как таковой не теряет своего значения в описываемой бифуркационной модели, но требует более подробного прогноза, невозможного без знаний об электрических свойствах каждого нейрона и апробации на материальной модели нейроструктур.



**Рис.21.** Некорректное отклонение отростков в полях и его репарация.

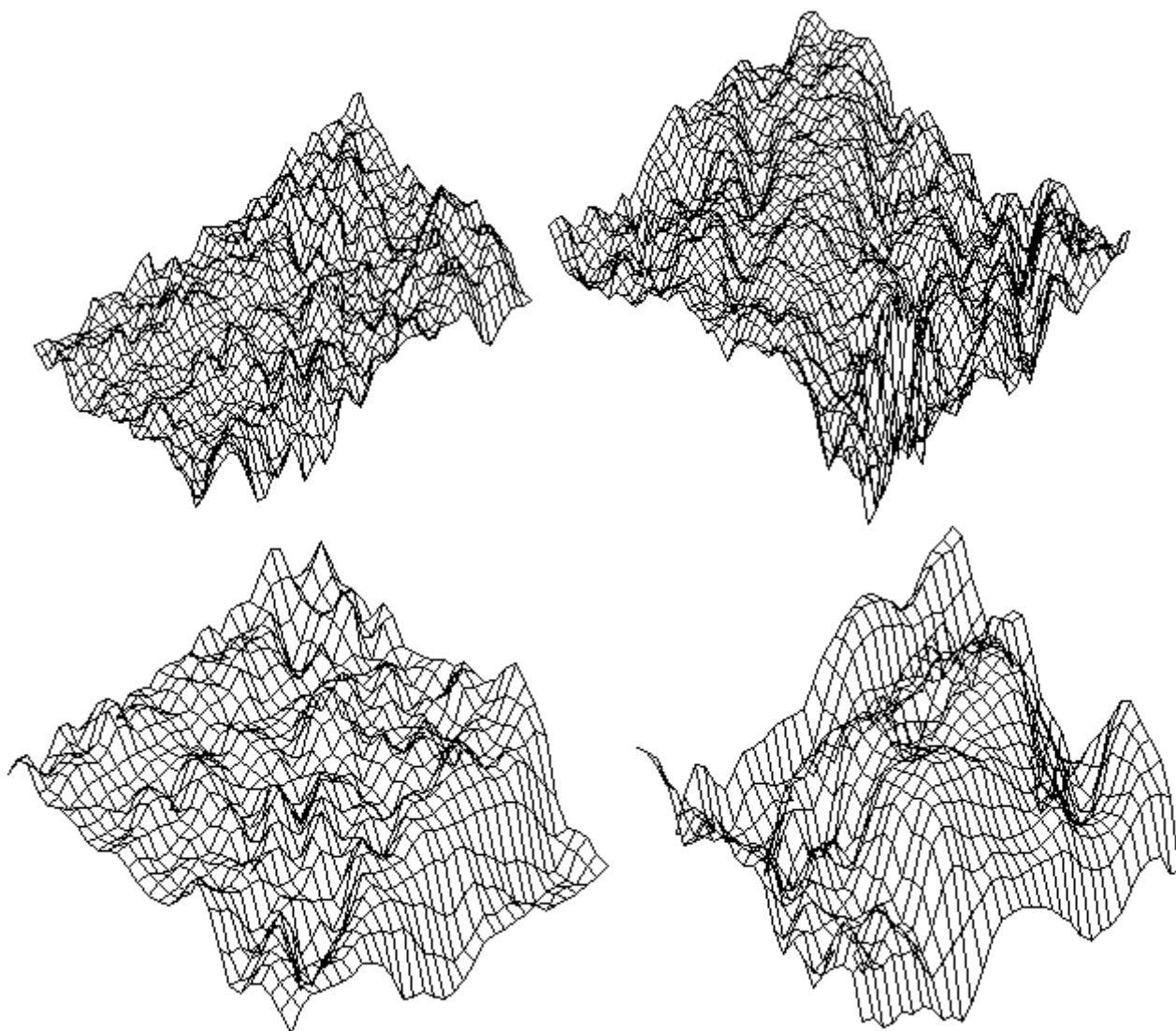
Самоорганизация в подобных нейронных сетях, по видимому, происходит вследствие синхронизации осцилляций возбуждаемых элементов [122, 123], так как осцилляторный контроль нейронов, известный в нейробиологии [124], осуществляется путем синхронизации последних между нейронами. Таким образом создается пространственно-временная когерентность в возбудимой нейронной сети [125]. Между тем, это явление можно воспроизвести большим количеством модельных явлений, сопровождающихся образованием когерентных структур, исследуемых в нелинейной физике колебаний, но наблюдаемых и в биологии (см., напр., сб. типа "Nonlinear Coherent Structures in Physics and Biology" [126]), что говорит о возможности создания синтетических структур, воспроизводящих аналогичные колебательные режимы и, как следствие - аналогичные феномены самоорганизации. Так как когерентность возможна только при наличии не единичной фазы генерации, то есть только для многих одновременно взаимодействующих кооперативных нейронов, воспроизведение аналогичных им структур возможно только в "мультиагентных" системах на их

основе, содержащих множество воздействующих на морфогенез каждого нейрона аналогичных структур.

В таком случае, электрофизиологические колебания, характеризующие активность нейронной сети, могут быть представлены как аналоги популяционных волн в популяционной динамике [127], за тем исключением, что вместо численности существующих особей данные графики будут коррелировать с числом активных в данный момент времени нейронов (аналогичное представление применяется в моделях нейронных сетей на базе системы Вольterra [128]). Из этого следует, что когерентные волны в нейронных сетях, как и формируемые ими паттерны [129] характеризуют популяцию нейронов

Это соответствует динамике нелокальной реакционно-диффузионной модели популяций [130]. Поскольку реакционно-диффузионные уравнения популяционной динамики порождают движущиеся волны [131] и паттерны (что особо характерно для нелокального случая [132]), прекращение диффузии в нейронной сети соответствует затуханию импульсов, распространяемых клетками нейронной сети [133].





**Рис. 22.** Примеры разномасштабных колебаний по данным картирования экстинкции электронных микрофотографий.

Участие самоорганизации путем фазовых переходов в популяционном кодировании информации в нейронных сетях [134], наряду с существованием в сетевой нейродинамике реакционно-диффузионных процессов [135], практически корректно отвечающим реакционно-диффузионным моделям популяций произвольной формы как таковых [136-139], обуславливаемых кооперативными взаимодействиями (подобно когерентности, синхронизации, усвоению ритма - см. выше) реакционно-диффузионных механизмов индивидуальных нейронов, участвующих в проведении сигнала и передаче информации [140, 141], убеждает нас в том, что это так, поскольку одновременно в передаче информации участвует множество согласованных в своём взаимодействии или же обуславливающих друг друга факторов, что соответствует определению самоорганизации Г. Хакена [142]. Пример реконструкции разномасштабных колебаний по данным трансмиссионной электронной микроскопии с разным - ультраструктурным и надклеточным - увеличением при съёмке генерации аксональных структур,

иллюстрирующий этот тезис, приведен на рис. 22. Различность масштабов колебаний - от ультраструктурного до популяционного, подтверждаемая вышеописанной моделью колебаний, воспроизводящей осцилляцию как на уровне ритмов головного мозга, так и на уровне сигналов индивидуальных клеток, видимо, представляет собой скейлиновую инвариантность, свойственную эмбриогенетической самоорганизации [143].

### ВЫВОДЫ

Как следует из изложенного, морфогенез нейронов и нейронных сетей имеет в своей основе бифуркации в электрических полях и режимах генерации нейронов как сигналах коммуникации, управляющих через механизм бифуркационного переключения сигнала в пространстве (и времени) морфогенезом индивидуальных нейронов в кооперативно-взаимодействующих ансамблях. В связи с этим, управляемые реакционно-диффузионные явления в данных сетях имеют характер осцилляторных режимов с выраженным бифуркационным характером переходов, что подтверждается путем электронной микроскопии.

## Литература

1. *Nobili R.* Schrödinger wave holography in brain cortex. *Phys. Rev. A*, Vol. 32, pp. 3618–3626 (1985)
2. *Ventura D., Martinez T.* An Artificial Neuron with Quantum Mechanical Properties, *Proc. of the Int. Conf. on Artificial Neural Networks and Genetic Algorithms - 1997*, pp. 482 - 485.
3. *Rick B., Ventura D.* Training a Quantum Neural Network. In: *Neural Information Processing Systems*, pp. 1019–1026, 2003.
4. *Ventura D.* On the Utility of Entanglement in Quantum Neural Computing. In: *Proc. of the International Joint Conference on Neural Networks*, pp. 1565–1570, 2001.
5. *Androsiuk J., Kulak L., Sienicki K.* Neural network solution of the Schrödinger equation for a two-dimensional harmonic oscillator, *Chem. Phys.* Vol. 173, Issue 3, pp. 377 - 383 (1993)
6. *Sugawara M.* Numerical solution of the Schrödinger equation by neural network and genetic algorithm. *Computer Physics Communications*, Vol. 140, pp. 366–380 (2001).
7. *Kozłowski M., Marciak-Kozłowska J.* Modified Schrödinger Equation for Particles with Mass of the Order of Human Neuron Mass, *Neur. Quant.*, Vol 8, No 4, pp. 564-570 (2010).
8. *Schumann T.* Derivation of Some Characteristics of Quantum Theory from an Analogy with the Dreaming Brain. *Neur. Quant.*, Vol 8, No 2, pp. 168-177 (2010).
9. *Wallisch P., Lusignan M., Benayoun M., Baker T.I., Dickey A.S., Hatsopoulos N.* MATLAB for Neuroscientists: An Introduction to Scientific Computing in MATLAB, 400 p., Academic Press, 2008.
10. *Gerstner W., Kistler W.M.* Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity, 496 p., Cambridge University Press, 2002.
11. *Peng J.H., Tang J.S., Yu D.J., Yan J.R., Hai W.H.* Asymptotical solutions of coupled nonlinear Schrodinger equations with perturbations. *Chinese Physics*, Vol. 15, Issue 3, pp. 2500-2505 (2002)
12. *Rabier P.J., Stuart C.A.* Application of elliptic regularity to bifurcation in stationary nonlinear Schrodinger equations. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*. Vol. 52, Issue 3, pp. 869-890 (2003).
13. *Zhengjie Z., Weiming L.* Bifurcation results for a semilinear Shrodinger equations with indefinite linear part. *Acta Math. Sci.*, Vol. 24, Ser. B, Issue 3, pp. 439-498 (2004).
14. *Liu J., Sim I., Wang Z.-Q.* Bifurcations for quasilinear Schrodinger equations. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, Vol. 67, Issue 11, pp. 3152 - 3166 (2007)
15. *Genoud F.* Théorie de bifurcation et de stabilité pour une équation de Schrödinger avec une non-linéarité compacte (Doct. Th.). École polytechnique, Luasanne, 111 p., 2008.
16. *Witthaut D., Rapedius K., Korsch H.J.* The nonlinear Schrodinger equation for the delta-comb potential: quasi-classical chaos and bifurcations of periodic stationary solutions. *Journal of Nonlinear Mathematical Physics*, Vol. 16, Issue 2, pp. 207-233 (2009)
17. *Kulikov A.N., Kulikov D.A.* Local bifurcations of plane running waves for the generalized cubic Schrödinger equation. *Differential Equations*, Vol. 46, No. 9, pp. 1299-1308 (2010)
18. *Imamura K.* Stability and bifurcation of periodic travelling waves in a derivative non-linear Schrödinger equation, *Hiroshima Math. Journ.*, Vol. 40, No. 2, pp. 185-203 (2010).
19. *Fukuizumi R., Sacchetti A.* Bifurcation and Stability for Nonlinear Schrödinger Equations with Double Well Potential in the Semiclassical Limit. *Journal of Statistical Physics*, Vol. 145, Issue 6, pp.1546-1594 (2011).
20. *Kirr E., Kevrekidis P., Pelinovsky D.* Symmetry-Breaking Bifurcation in the Nonlinear Schrödinger Equation with Symmetric Potentials. *Commun. in Math. Physics*, Vol. 308, No. 3, pp. 795-844 (2011).
21. *Genoud F.* Global bifurcation for asymptotically linear Schrödinger equations. *Nonlinear Differential Equations and Applications*, pp. 1-13 (2012). DOI: 10.1007/s00030-012-0152-7
22. *Stam C.J.* *Nonlinear Brain Dynamics*, 148 p., Gazelle Distrib., 2006.
23. *Ermentrout G.B., Terman D.H.* *Mathematical Foundations of Neuroscience*, 437 p., Springer, 2010.
24. *Tuckwell H.C.* *Introduction to Theoretical Neurobiology: Volume 2, Nonlinear and Stochastic Theories*, 292 p., Cambridge University Press, 1988
25. *van Drongelen W.* *Signal Processing for Neuroscientists, A Companion Volume: Advanced Topics, Nonlinear Techniques and Multi-Channel Analysis*, 186 p., Elsevier, 2010.
26. *Marmarelis V.Z.* *Nonlinear Dynamic Modeling of Physiological Systems (IEEE Press Series on Biomedical Engineering)*, 541 p., Wiley-IEEE Press, 2004.
27. *Guastello S.J., Koopmans M., Pincus D.* *Chaos and Complexity in Psychology: The Theory of Nonlinear Dynamical Systems*, 552 p., Cambridge University Press, 2011.
28. *Adey W.* *Nonlinear Electrodynamics in Biological Systems*, 603 p., Springer, 1984.
29. *Jin W., Lin Q., Wei Y., Wu Y.* Observation of Crises and Bifurcations in the Hodgkin-Huxley Neuron Model, *ICNC 2005, LNCS 3610*, pp. 390–396, Springer, 2005.
30. *Duarte J., Silva L., Ramos S.* Types of Bifurcations of FitzHugh–Nagumo Maps, *Nonlinear Dynamics*, Vol. 44, pp. 231–242 (2006).
31. *Fan D., Hong L.* Stability and Hopf Bifurcation Analysis in Synaptically Coupled FHN Neurons with Two Time Delays, In: *Dynamical Systems: Discontinuity, Stochasticity and Time-Delay*, pp. 157 - 167, Springer, 2010.
32. *Li Y., Jiang W.* Hopf and Bogdanov–Takens bifurcations in a coupled FitzHugh–Nagumo neural system with delay, *Nonlinear Dynam.*, Vol. 65, pp. 161–173 (2011).
33. *Tsumoto K., Kitajima H., Yoshinaga T., Aihara K., Kawakami H.* Bifurcations in Morris-Lecar neuron model, *Neurocomputing*, Vol. 69, Iss. 4-6, pp. 293 - 316 (2006).
34. *Tsumoto K., Yoshinaga T., Kawakami H.* Bifurcation Analysis of Synchronization Phenomena Observed in a Synaptically Coupled Morris-Lecar Neuron Model. *IEIC Tech. Rep.*, Vol.103, No.183, pp. 29-32 (2003)
35. *Zhang G., Xu J., Wang J., Yue Z., Liu C., Yao H., Wang X.* The Mechanism of Bifurcation-Dependent Coherence Resonance of Morris-Lecar Neuron Model. In: *Advances in cognitive neurodynamics (Proc. Int. Conf. on Cognitive Neurodynamics, 2007)*, pp. 83 - 89, Springer, 2008.
36. *Che Y.-Q., Wang J., Li H.-Y., Wei X.-L., Deng B., Dong F.* Bifurcations in Morris-Lecar model exposed to DC electric field. *Proc. of the International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3433-3436 (2009).
37. *Teshima S., Saito T.* A Simple Spiking Neuron with Periodic Input: Basic Bifurcation and Encoding Function, *ICONIP 2009, Part II, LNCS 5864*, pp. 376–383, Springer, 2009
38. *Matsugu M., Duffin J., Poon C.S.* Entrainment, Instability, Quasi-periodicity, and Chaos in a Compound Neural Oscillator, *Journal of Computational Neuroscience*, Vol. 5, pp. 35–51 (1998)
39. *Zhang G.-J., Wang J., Xu J.-X., Wang X.-B., Yao H.* Mechanism of Bifurcation-Dependent Coherence Resonance of Excitable Neuron Model, *HCII 2007, LNCS 4561*, pp. 757–766, Springer, 2007.

40. Hishiki T., Torikai H. Bifurcation Analysis of a Resonate-and-Fire-Type Digital Spiking Neuron, ICONIP 2009, Part II, LNCS 5864, pp. 392–400, Springer, 2009.
41. Li S., Li S. Hopf Bifurcation in a Single Inertial Neuron Model with a Discrete Delay, ISNN 2005, LNCS 3496, pp. 327-333, Springer, 2005.
42. Xiao M., Cao J. Range Parameter Induced Bifurcation in a Single Neuron Model with Delay-Dependent Parameters, ISNN 2010, Part I, LNCS 6063, pp. 9–16, Springer, 2010.
43. Qiao Y.H., Jia E., Miao J. Stability and Hopf Bifurcation of a Type of Protein Synthesis System with Time Delay and Negative Feedback. *Acta Applic. Math.*, Vol. 113 Issue 1, pp. 57 - 73 (2011).
44. Ren W., Gu H., Yang M., Liu Z., Li L., Xu Y., Liu H. Neural Information Encoding Based on a Bifurcation Machinery. In: *Advances in Cognitive Neurodynamics*, pp. 821 - 825, Springer, 2009.
45. Kurikawa T., Kaneko K. Learning to memorize input–output mapping as bifurcation in neural dynamics: relevance of multiple timescales for synapse changes. *Neural Comput. & Applic.* DOI 10.1007/s00521-011-0650-2 (2012).
46. Guckenheimer J., Harris-Waarick R., Peck J., Willms A. Bifurcation, Bursting, and Spike Frequency Adaptation, *Journal of Computational Neuroscience*, Vol. 4, pp. 257–277 (1997)
47. Kurikawa T., Kaneko K. Learning Shapes Bifurcations of Neural Dynamics upon External Stimuli, ICONIP 2010, Part I, LNCS 6443, pp. 155–162, Springer, 2010.
48. Azodi R., Ghadami M. Dynamical behavior of neural ensembles: bifurcation analysis approach, *BMC Neuroscience*, Vol. 12, Suppl. 1, p.6 (2011).
49. Garay B.M., Simon P.L. Bifurcation analysis of an oscillatory CNN model with two cells, *Journ. Appl. Math. Comput.*, Vol. 27, pp. 199–210 (2008)
50. Tonnelier A. Bifurcation properties of the average activity of interconnected neural populations. *Biol. Cybern.*, Vol. 89, pp. 179–189 (2003)
51. Frasca F., van Veen L., Bojak I., Liley D.T.J. Metabifurcation analysis unveils hidden dynamical structure of a neural population model, *BMC Neuroscience*, Vol. 12. Suppl. 1, p.197 (2011).
52. Song Y., Zhang T., Tade M.O. Stability Switches, Hopf Bifurcations, and Spatio-temporal Patterns in a Delayed Neural Model with Bidirectional Coupling. *Journ. Nonlinear Sci.*, Vol. 19, pp. 597–632 (2009).
53. Fan D., Hong L. Stability and Hopf Bifurcation Analysis in Synaptically Coupled FHN Neurons with Two Time Delays, In: *Dynamical Systems: Discontinuity, Stochasticity and Time-Delay*, pp. 157 - 167, Springer, 2010.
54. Mao X. Stability and Hopf bifurcation analysis of a pair of three-neuron loops with time delays, *Nonlinear Dyn.*, DOI 10.1007/s11071-011-0211-3, 9 p. (2012)
55. Ermentrout B. *Neural Oscillators*, LNM 1860, pp. 69–106, Springer, 2005.
56. *Neural Oscillators: Weak Coupling*. In: Ermentrout G.B., Terman D.H., *Mathematical Foundations of Neuroscience*, pp. 171 - 240, Springer, 2010
57. Tatenno T. Characterization of Stochastic Bifurcations in a Simple Biological Oscillator, *Journal of Statistical Physics*, Vol. 92, Nos. 3/4, pp. 675 - 705, 1998.
58. Bufalov S.A., Poizner B.N. Analogy between pattern formation in an interferometer and training of the art 2 neural network. *Russian Physics Journal*, Vol. 41, No. 6, pp. 505 - 510 (1998).
59. Riga G.G. *Stochastic Processes in Machine Intelligence: Neural Structures Based on the Model of the Quantum Harmonic Oscillator*. *Optical Memory and Neural Networks (Information Optics)*, Vol. 17, No. 2, pp. 101–110 (2008).
60. Carter M. *Minds and Computers: An Introduction to the Philosophy of Artificial Intelligence*, 240 p., Edinburgh University Press, 2007.
61. Ho M.-W. *Bioelectrodynamics And Biocommunication*, 454 p., World Scientific Pub. Co, 1994.
62. Blyuss K.B., Kyrchko Y.N. Stability and Bifurcations in an Epidemic Model with Varying Immunity Period, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 72, pp. 490–505 (2010).
63. Borisyuk G.N., Borisyuk R.M., Khibnik A.I., Roose D. Dynamics and bifurcations of two coupled neural oscillators with different connective types, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 57, No. 6, pp. 809-840 (1995).
64. Taylor J.G., Mannion C.L.T. *Coupled Oscillating Neurons (Perspectives in Neural Computing)*, 145 p., Springer, 1992.
65. Huang Y., Yang X.-S. Chaos and Bifurcation in a New Class of Simple Hopfield Neural Network, *Proc. ISNN'06, LNCS 3971*, pp. 316 – 321, Springer, 2006.
66. Kasilik E., Balint S. Bifurcation analysis for a discret-time Hopfield neural network of two neurons with two delays and self-connections, *Chaos, Solitons & Fractals*, Vol. 39, Issue 1, pp. 83 - 91 (2009).
67. Kaslik E., Balint S. Bifurcations in Discrete-Time Delayed Hopfield Neural Networks of Two Neurons, *ICANN 2008, Part II, LNCS 5164*, pp. 655–664, Springer, 2008.
68. Lin Y., Lemmert R., Volkman P. Bifurcation of Periodic Solution in a Three-Unit Neural Network with Delay. *Acta Math. Appl. Sin.*, Vol. 17, No. 3, pp. 375 - 381 (2001).
69. Wei J., Zhang C., Li X. Bifurcation in two-dimensional neural network model with delay. *Applied Mathematics and Mechanics (Eng. Ed.)*, Vol 26, No 2, pp. 210 - 217 (2005).
70. Yang W., Zhang C. Stability and Bifurcation of a Three-Dimension Discrete Neural Network Model with Delay, *ISNN 2010, Part I, LNCS 6063*, pp. 702–710, Springer, 2010.
71. Borisyuk R.M., Kirillov A.B. Bifurcation analysis of a neural network model, *Biol. Cybern.*, Vol. 66, pp. 319-325 (1992)
72. He X., Li C., Shu Y. Fold-flip bifurcation analysis on a class of discrete-time neural network. *Neur. Comp. & Applic.* DOI 10.1007/s00521-011-0699-y (2012).
73. Peterson A.D.H., Mareels I.M.Y., Meffin H., Grayden D.B., Cook M.J., Burkitt A.N. A bifurcation analysis of a modified neural field model: conductance-based synapses act as an anti-epileptic regulatory mechanism. *BMC Neuroscience*, Vol. 12, Suppl. 1, p. 24 (2011).
74. Gulyaev Yu.V., Korjensky A.V., Tuykin T.S., Cherepenin V.A. Visualizing electrically conducting media by electric field tomography, *Journal of Communication Technology and Electronics*, Vol. 55, No. 9, pp. 1062-1069 (2010).
75. Korjensky A.V., Tuykin T.S., Cherepenin V.A. Imaging of conducting media by the electric field tomography method, *Physics of Wave Phenomena*, Vol. 18, pp 57-63 (2010).
76. Xiao M., Cao J. On Control of Hopf Bifurcation in BAM Neural Network with Delayed Self-feedback, *ISNN 2006, LNCS 3971*, pp. 285–290, Springer, 2006.
77. Ge J., Xu J. Fold-Hopf bifurcation in a simplified four-neuron BAM (bidirectional associative memory) neural network with two delays. *Sci. Chi.: Technological Sciences*, Vol.53, No.3, pp. 633–644 (2010).
78. Song Y., Makarov V.A., Velarde M.G. Stability switches, oscillatory multistability, and spatio-temporal patterns of nonlinear oscillations in recurrently delay coupled neural networks. *Biol. Cybern.*, Vol. 101, pp. 147–167 (2009).
79. Verwe R.W.H., Pelt J.V. Analysis of binary trees when occasional multifurcations can be considered as aggregates of

- bifurcations. *Bull. Math. Biol.*, Vol. 52, No. 5, pp. 629-641 (1990).
80. Ishiki T., Tanaka S., Osanai M., Doi S., Kumagai S., Yagi T. Global Bifurcation Analysis of a Pyramidal Cell Model of the Primary Visual Cortex: Towards a Construction of Physiologically Plausible Model, *ICONIP 2007, Part I, LNCS 4984*, pp. 7-17, Springer, 2008.
  81. Small M., Robinson H.P.C., Kleppe I.C., Tse C.K. Uncovering bifurcation patterns in cortical synapses. *Journ. Math. Biol.*, Vol. 61, pp. 501-526 (2010).
  82. Lee K.W., Singh S.N. Bifurcation of orbits and synchrony in inferior olive neurons, *Journ. Math. Biol.*, 2011 Sep 7. DOI: 10.1007/s00285-011-0466-9
  83. Schwalger T., Goedeke S., Diesmann M. Bifurcation analysis of synchronization dynamics in cortical feed-forward networks in novel coordinates. *BMC Neuroscience*, Vol. 10, Suppl. 1, p.256 (2009)
  84. Furukawa T., Tokunaga K. Generalization of the Self-Organizing Map: From Artificial Neural Networks to Artificial Cortices, *ICONIP 2006, Part I, LNCS 4232*, pp. 943-949, Springer, 2006.
  85. Liley D.T.J., Bojak I., Dafilis M.P., van Veen L., Frascoli F., Foster B.L. Bifurcations and state changes in the human alpha rhythm: Theory and experiment. In: *Modelling Phase Transitions in the Brain (Springer Series in Computational Neuroscience)*, Vol. 4, pp. 117-145 (2010).
  86. Frascoli F., Van Veen L., Bojak I., Dafilis M.P., Liley D.T.J. Emergent phenomena in human EEG: a bifurcation theory approach. *BMC Neuroscience*, Vol. 10, Suppl. 1, p.286 (2009).
  87. Horsthemke W., Lefever R. *Noise-Induced Transitions: Theory and Applications in Physics, Chemistry, and Biology*, 318 p., Springer, 2006.
  88. Rolls E.T., Deco G. *The Noisy Brain: Stochastic Dynamics as a Principle of Brain Function*, 304 p., Oxford University Press, 2010.
  89. Coombes S. Waves, bumps, and patterns in neural field theories, *Biol. Cybern.*, Vol. 93, pp. 91-108 (2005).
  90. Bertels K., Neuberg L., Vassiliadis S., Pechanek D.G. On Chaos and Neural Networks: The Backpropagation Paradigm, *Artificial Intelligence Review*, Vol. 15, pp. 165-187 (2001)
  91. Fernandez-Leon J.A., Di Paolo E.A. Neural Noise Induces the Evolution of Robust Behavior by Avoiding Non-functional Bifurcations, *SAB 2008, LNAI 5040*, pp. 32-41, Springer, 2008.
  92. Kwok T., Smith K.A. Performance-Enhancing Bifurcations in a Self-organising Neural Network, *IWANN 2003, LNCS 2686*, pp. 390-397, Springer, 2003.
  93. Tino P. Bifurcations of Renormalization Dynamics in Self-organizing Neural Networks. *ICONIP 2007, Part I, LNCS 4984*, pp. 405-414, Springer, 2008.
  94. Cramer F. *Chaos and Order: The Complex Structure of Living Systems*, 249 p., Wiley-VCH, 1993.
  95. Bird R.J. *Chaos and Life: Complexity and Order in Evolution and Thought*, 352 p., Columbia University Press, 2003.
  96. Li C., Chen G., Liao X., Yu J. Hopf bifurcation and chaos in a single inertial neuron model with time delay, *Eur. Phys. Journ. B*, Vol. 41, pp. 337-343 (2004)
  97. Huang Y., Zou X. Co-Existence of Chaos and Stable Periodic Orbits in a Simple Discrete Neural Network, *Journ. Nonlinear Sci.*, Vol. 15, pp. 291-303 (2005)
  98. Xu Y., Qin F. The Analysis of the Energy Function of Chaotic Neural Network with White Noise, *ICIC 2009, LNAI 5755*, pp. 38-47, Springer, 2009.
  99. Di Garbo A. Dynamics of a minimal neural model consisting of an astrocyte, a neuron, and an interneuron. *Journ. Biol. Phys.*, Vol. 35, pp. 361-382 (2009).
  100. Kawahara T., Katayama K., Nogawa T. Nonlinear Equations of Reaction-Diffusion Type for Neural Populations, *Biol. Cybern.*, Vol. 48, pp. 19-25 (1983)
  101. Turing A. M. The chemical basis of morphogenesis. *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond., B. Biol. Sci.*, Vol. 237, pp. 37-72 (1952).
  102. Gros C. Chaos, Bifurcations and Diffusion, In: *Complex and Adaptive Dynamical Systems*, pp. 35 - 71, Springer (2008).
  103. Katz B. Neural transmitter release: From quantal secretion to exocytosis and beyond. *Journal of Neurocytology*, Vol. 32, pp. 437-446 (2003)
  104. Pei L., Wang Q., Shi H. Bifurcation dynamics of the modified physiological model of artificial pancreas with insulin secretion delay, *Nonlinear Dyn.*, Vol. 63, pp. 417-427 (2011).
  105. Blinowska K.J., Zygierevicz J. *Practical Biomedical Signal Analysis Using MATLAB*, 324 p., CRC Press, 2011.
  106. Bruce E.N. *Biomedical Signal Processing and Signal Modeling*, 536 p., Wiley-Interscience, 2000.
  107. Norteop R.B. *Signals and Systems Analysis In Biomedical Engineering*, 654 p., CRC Press, 2010
  108. Alijani A.K., Richardson M.J.E. Rate response of neurons subject to fast or frozen noise: From stochastic and homogeneous to deterministic and heterogeneous populations, *Phys. Rev. E*, Vol. 84, pp. 011919-1 - 011919-9 (2011).
  109. Lin Y., Liu Z. Local Stability and Bifurcation in a Model of Delayed Neural Network, *LNCS 3173*, pp. 67-71, Springer, 2004.
  110. Minai A.A., Anand T. Stimulus-induced bifurcations in discrete-time neural oscillators, *Biol. Cybern.*, Vol. 79, pp. 87-96 (1998).
  111. Noszticzus Z., McCormick W.D., Swinney H.L. Use of bifurcation diagrams as fingerprints of chemical mechanisms. *Journ. Phys. Chem.*, Vol. 93, Issue 7, pp. 2796-2800 (1989)
  112. Held H., Kleinen T. Detection of climate system bifurcations by degenerate fingerprinting, *Geophys. Res. Lett.*, Vol. 31, L23207, 4 pp. (2004).
  113. Doyon B., Cessac B., Quoy M., Samuelides M. Mean-field equations, bifurcation map and chaos in discrete time, continuous state, random neural networks. *Acta Biotheoretica*, Vol. 43, pp. 169-175 (1995).
  114. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images* (Ed. by W.D. Penny, K.J. Friston, J.T. Ashburner, S.J. Kiebel, T.E. Nichols), 656 p., Academic Press, 2006.
  115. Govarets W., Sautois B. The Onset and Extinction of Neural Spiking: A Numerical Bifurcation Approach, *Journal of Computational Neuroscience*, Vol. 18, pp. 265-274 (2005).
  116. Edwards R. Approximation of Neural Network Dynamics by Reaction-Diffusion Equations, *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, Vol. 19, pp. 651-677 (1996).
  117. Molleman A. *Patch Clamping: An Introductory Guide to Patch Clamp Electrophysiology*, 186 p., Wiley, 2002.
  118. Aur D., Jog M.S. *Neuroelectrodynamics: Understanding the Brain Language*, 252 p., IOS Press, 2010.
  119. Sanei S., Chambers J.A. *EEG Signal Processing*, 312 p., Wiley-Interscience, 2007.
  120. Chow S.N., Li C., Wang D. *Normal Forms and Bifurcation of Planar Vector Fields*, 484 p., Cambridge University Press, 2009.
  121. Nagata W., Namachchivaya N.S. *Bifurcation Theory and Spatio-Temporal Pattern Formation*, 177 p., American Mathematical Society / Fields Institute for Research in Mathematical Sciences, 2006.
  122. Lewis T.J., Rinzel J. Self-organized synchronous oscillations in a network of excitable cells coupled by gap junctions. *Network: Comput. Neural Syst.*, Vol. 11, pp. 299-320 (2000)

123. Willner B.E., Lu C.-P., Miranker W.L. Self-organization of an oscillatory neural system, *Journ. Math. Biol.*, Vol. 33, No. 8, pp. 829-866 (1995)
124. Grossberg S., Pribe C., Cohen M.A. Neural control of interlimb oscillations, *Biol. Cybern.*, Vol. 77, pp. 131-140 (1997).
125. Sabatini S.P., Solari F., Secchi L. Emergence of oscillations and spatio-temporal coherence states in a continuum-model of excitatory and inhibitory neurons. *Biosystems*, Vol. 79, No. 1-3, pp. 101-108 (2005).
126. *Nonlinear Coherent Structures in Physics and Biology: Proceedings of the 7th Interdisciplinary Workshop* (Ed. by M. Remoissenet, M. Peyrard), 398 p., Springer-Verlag, 1992.
127. Mattia M., Del Giudice P. Population dynamics of interacting spiking neurons. *Phys. Rev. E*, Vol. 66, pp. 051917-1 - 051917-19 (2002).
128. Asai T., Kanazawa Y., Amemiya Y. A Subthreshold MOS Neuron Circuit Based on the Volterra System, *IEEE Trans. on Neural Networks*, Vol. 14, No. 5, pp. 1308 - 1312 (2003)
129. Perez-Munuzuri V., Munuzuri A.P., Gomez-Gesteira M., Perez-Villar V., Pivka L., Chua O. *Nonlinear Waves, Patterns and Spatio-Temporal Chaos in Cellular Neural Networks*. *Phil. Trans.: Physiol. Sci. and Engineering*, Vol. 353, No. 1701, pp. 101-113 (1995).
130. Billingham J. Dynamics of a strongly nonlocal reaction-diffusion population model, *Nonlinearity*, Vol. 17, pp. 313-346 (2004)
131. Ai S., Huang W. Travelling waves for a reaction-diffusion system in population dynamics and epidemiology. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh*, Vol. 135A, pp. 663-675 (2005)
132. Genieys S., Volpert V., Auger P. Pattern and Waves for a Model in Population Dynamics with Nonlocal Consumption of Resources. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, Vol.1, No.1, pp. 65 - 82 (2006)
133. Zhang X., Li K. Stability Analysis of Impulsive BAM Fuzzy Cellular Neural Networks with Distributed Delays and Reaction-diffusion Terms. *International Journal of Computational and Mathematical Sciences*, Vol. 4:3, pp. 112-122 (2010).
134. Hoshino O., Kashimori Y., Kambara T. Self-organized phase transitions in neural networks as a neural mechanism of information processing (dynamical states / learning / unlearning / recognition / population coding). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 93, pp. 3303-3307 (1996).
135. Keil M.S., Cristobal G., Neuman H. A neurodynamical retinal network based on reaction-diffusion systems. *Proc. 11th Int. Conf. Image Analysis & Processing*, pp. 209 - 214 (2001).
136. Berestycki H., Rossi L. Reaction-diffusion equations for population dynamics with forced speed. I. The case of the whole space. *Discrete Contin. Dyn. Syst.*, Vol. 21, pp 41-67 (2008).
137. Alemani A. Reaction diffusion equations: Some applications to population dynamics, 111 p., (Thes.; Univers. Milano), 2008.
138. Bradshaw-Hajek B. Reaction-diffusion equations for population genetics, 175 p., (PhD thes.), School of Mathematics and Applied Statistics, University of Wollongong, 2004.
139. Flather C.H., Bevers M. Patchy Reaction-Diffusion and Population Abundance: The Relative Importance of Habitat Amount and Arrangement. *American Naturalist*, Vol. 159, No. 1, pp. 40 - 56 (2002).
140. Grindrod P., Sleeman B.D. Comparison principles in the analysis of reaction-diffusion systems modelling unmyelinated nerve fibres. *IMA Journ. Math. Appl. Med. Biol.*, Vol. 1, Issue 4, pp. 343 - 363 (1984).
141. Grindrod P., Sleeman B.D. Qualitative analysis of reaction-diffusion systems modelling coupled unmyelinated nerve axons. *IMA Journ. Math. Appl. Med. Biol.*, Vol. 1, Issue 3, pp. 289 - 307 (1984).
142. Haken H. *Synergetics: Introduction and Advanced Topics*, 773 p., Springer, 2012.
143. Tiraihi A., Tiraihi M., Tiraihi T. Self-organization of developing embryo using scale-invariant approach. *Theor. Biol. Med. Model.*, 8:17 (2011).

**БИФУРКАЦІЙНІ ЕФЕКТИ, ЕЛЕКТРОФІЗИОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НЕЙРОНІВ І ХВИЛІ АКСОНАЛЬНОГО СТРУМУ В МОРФОГЕНЕЗІ МОДЕЛІ НА БАЗІ РІВНЯННЯ ШРЕДІНГЕРА: МОДЕЛЮВАННЯ І ЕКСПЕРИМЕНТ**

**Нотченко А.В., Градов О.В., Бережная Л.А.**

В даній роботі пропонується новий підхід до моделювання морфогенезу нейронних структур, що базується на сполученні електрофізіологічних коливань і мікрогідродинамічних (мікрофлюїдних) осциляцій аксонального струму в рамках єдиної біфуркаційної машинерії. Пропонується розглядати біфуркації в електрофізіологічних ритмах як корелят біфуркацій біоелектричних характеристик в коннектоміке нейронних мереж в ході їх морфогенезу. Проводиться зіставлення біфуркацій векторних полів в просторі формується мережі біфуркація в модельній системі коливань, що відповідають різним ритмам головного мозку - кооперативним антецедентам її активності.

**Ключові слова:** морфогенез нейронів, аксональний струм, мікрофлюїдіка, біоритмі головного мозку, рівняння Шредінгера, коннектоміка, біфуркації, векторні поля, біоелектрогенез, масштабна інваріантність.

**BIFURCATION EFFECTS, ELECTROPHYSIOLOGICAL ACTIVITY & AXONAL FLOW WAVES IN A NEURONAL MODEL, BASED ON SCHROEDINGER EQUATION: COMPUTER SIMULATION & EMPIRICAL DATA.**

**Notchenko A.V., Gradov O.V., Berezhnaya L.A.**

This paper presents a new approach to the simulation of morphogenesis of the neural structures based on the combination of electrophysiological oscillations and microhydrodynamic (microfluidic) oscillations of the axonal flow within the framework of a unified bifurcation machinery. It is proposed to consider bifurcations in electrophysiological rhythms as a correlate of bifurcations of bioelectric characteristics in the connectomics of neural networks during their morphogenesis. The bifurcations of vector fields in the emerging network are compared to the bifurcations in a model system of oscillations, corresponding to the different rhythms of the brain as cooperative antecedents of its activity.

**Key words:** morphogenesis of neurons, axonal flow, rhythms of the brain, microfluidics, Schrödinger equation, connectomics, bifurcations, vector fields, bioelectrogenesis, scale invariance