МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Казахский национальный исследовательский технический университет имени К.И. Сатпаева

Институт геологии и нефтегазового дела им. К. Турысова

Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»

Мухортов Артур Андреевич

«Изучение применения нервной ткани в качестве проводящей основы для устройств считывания и обработки нейронных сигналов»

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

Специальность 5В070100 – «Биотехнология»

Алматы 2022

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Казахский национальный исследовательский технический университет имени К.И. Сатпаева

Институт геологии и нефтегазового дела им. К. Турысова

Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»

ДОПУЩЕН К ЗАЩИТЕ
Заведующий кафедрой «ХиБИ»
Доктор Ph.D.
_____ Амитова А.А.
"06" июня 2022г

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

На тему: «Изучение применения нервной ткани в качестве проводящей основы для устройств считывания и обработки нейронных сигналов»

по специальности 5В070100 – «Биотехнология»

Выполнил Мухортов Артур Андреевич

Рецензент
_____ Кармышкулова Н.Н.
подпись Ф.И.О
"7" 06 2022 г.
2022 г.

Научный руководитель
канд. с.-х. наук, доцент,
асоц.профессор
_____ Джамалова Г.А.
подпись
"6" июня 2022г.

Консультант
магистр техники и технологии,
тьютор
_____ Сериков Т.А.
подпись
"6" июня 2022 г.

Алматы 2022

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Казахский национальный исследовательский технический университет имени К.И. Сатпаева

Институт геологии и нефтегазового дела им. К. Турысова

Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»

5В070100 – «Биотехнология»

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой «ХиБИ»
Доктор Ph.D.
_____ Амитова А.А.
"20" июня 2022г

ЗАДАНИЕ
на выполнение дипломной работы

Обучающемуся Мухортов Артур Андреевич
Тема: «Изучение применения нервной ткани в качестве проводящей основы для устройств считывания и обработки нейронных сигналов»
Утверждена *приказом Ректора Университета №429-п от "24" дек 2021г.*

Срок сдачи законченной работы "10" июня 2022г.
Исходные данные к дипломной работе: Нервная ткань в качестве проводящей основы для устройств считывания и обработки нейронных сигналов
Краткое содержание дипломной работы:
а) Составление теоретической основы;
б) Изучение проводимости нервной и мышечной ткани в сравнительном аспекте;
в) Симуляция мотонейронного пула и создание программы считывания и обработки нейронного сигнала.

Перечень графическогоматериала (с точным указанием обязательных чертежей)*:представлены 24 слайдов презентации работы*
Рекомендуемая основная литература: *из 65 наименований* _____

ГРАФИК

подготовки дипломной работы (проекта)

Наименование разделов, перечень разрабатываемых вопросов	Сроки представления научному руководителю	Примечание
Введение. Обзор литературы	Февраль, 2022	Теоретические исследования выполнены с соблюдением требований ГОСТ 7.32-2017
Объект, материал и методика исследований	Март, 2022	Выполнено
Результаты исследований	Май, 2022	Исследование проводилось по методике Маркеева С.С., Сраилова Г.Т., Аскарова З.А. Руководство к лабораторным занятиям по физиологии человека и животных: учебное пособие. – Алматы: Қазақ университеті

Подписи

консультантов и нормоконтролера на законченную дипломную работу (проект)с указанием относящихся к ним разделов работы (проекта)

Наименования разделов	**Консультанты, И.О.Ф. (уч. степень, звание)**	**Дата подписания**	**Подпись**
Дипломная работа	Джамалова Г.А., к.с.х.н., доцент, ассоц. проф.	06.06.2022	
Объект, материал и методика исследований	Швецова Е.В., ст. преподаватель кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки КазНУ имени Аль-Фараби Сериков Т.А., магистр техники и технологии, тьютор Усюкин Н.А., бакалавр вычислительной техники и программного обеспечения, факультета информационных технологий КБТУ	06.06.2022 06.06.2022 06.06.2022 06.06.2022	
Нормоконтролер	Джамалова Г.А., к.с.х.н., доцент, ассоц. проф.	06.06.2022	

Научный руководитель _____ Джамалова Г.А.

Задание принял к исполнению обучающийся _____ Мухортов А.А.

Дата "6" июня 2022г

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

СӘТБАЕВ УНИВЕРСИТЕТІ

РЕЦЕНЗИЯ

НА ДИПЛОМНУЮ РАБОТУ

МУХОРТОВА АРТУРА АНДРЕЕВИЧА

5В070100 – Биотехнология

На тему: «Изучение применения нервной ткани в качестве проводящей основы для устройств считывания и обработки нейронных сигналов»

Выполнено:

а) графическая часть на 23 листах

б) пояснительная записка на 66 страницах

ЗАМЕЧАНИЯ К РАБОТЕ

Дипломная работа Мухортова А.А. освещает актуальную научно-прикладную проблему медицинской биотехнологии в области применения нервной ткани в качестве проводящей основы для устройств считывания и обработки нейронных сигналов. Практическая значимость работы обусловлена необходимостью совершенствования существующих протезных систем. Существенным преимуществом работы является комплексность рассматриваемой проблемы, которая требует подхода с применением знаний из нескольких областей науки (таких как: паталогическая физиология, нейробиология, биофизика, компьютерное моделирование) для формирования основы будущих исследований.

Существенных замечаний к работе нет.

Оценка работы

Структура рецензируемой работы соответствует требованиям, предъявляемым к выпускным работам бакалавриата. Материал работы изложен с соблюдением логических закономерностей. В связи с этим работа рекомендуется к защите с оценкой отлично.

Рецензент

кандидат химических наук, ст. преподаватель кафедры аналитической, коллоидной химии и технологии редких элементов КазНУ имени Аль-Фараби;

_____Керимкулова М.Ж.

(подпись)

«_____» июня 2022 г.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

7.06.22

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

СӘТБАЕВ УНИВЕРСИТЕТІ

ОТЗЫВ
НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на дипломную работу

Мухортова Артура Андреевича

5В070100 – Биотехнология

Тема: «Изучение применения нервной ткани в качестве проводящей основы для устройств считывания и обработки нейронных сигналов»

Разработка новых методов протезирования и их улучшение является перспективным и развивающимся направлением медицинской биотехнологии. Способность искусственной конечности поддаваться точному управлению является одной из главных задач в разработке устройства, способного заменить естественную конечность.

Создание новых методов протезирования представляет собой сложную задачу, требующую знания и специалистов из разных областей, а также соответствующего оборудования. В свою очередь, дипломная работа Мухортова А.А. направлена на создание теоретической базы, необходимой для разработки нового типа протеза.

В рамках данной работы проведён обзор необходимых технологий и методов, поставлены опыты и составлены модели, требующиеся для создания основы новой технологии и дальнейших разработок в этой области. Результаты работы демонстрируют преимущества использования нервной ткани в качестве проводящей основы для устройств считывания и обработки нейронных сигналов.

В процессе подготовки дипломной работы Мухортов А.А. продемонстрировал трудолюбие и упорство, способности к анализу необходимого библиографического материала, освоил методы проведения работы с животными препаратами и способы обработки полученных данных.

Считаю, что Мухортов А.А. может быть допущен к защите дипломной с оценкой «отлично-98 %».

Научный руководитель
канд. с.-х. наук, доцент, асоц. профессор
_____ Джамалова Г.А.
(подпись)
«_6_» июня 2022г.

АҢДАТПА

Дипломдық жұмыс 68 бет көлемінде қағаз тасығышта орындалды (электрондық тасығыштағы 13.41 Мб). Диплом кіріспе (2 бет), 4 бөлім (25 бет), және қорытынды (1 бет), 65 атаудан тұратын әдебиеттердің библиографиялық тізімін, қосымша (22 бет), 2 кестені, 33 суреттерді.

Дене мүшелерінің функцияларын қалпына келтіру мәселесі денсаулық сақтаудың өзекті мәселесі болып табылады, өйткені сау және жұмыс істейтін аяқ-қолды жоғалту жеке масштабта да, қоғам мен экономика ауқымында да қайғылы жағдай болып табылады. Қазіргі таңда заманауи технологиялардың арқасында роботтандырылған және бионикалық протездерді жасауға мүмкіндігіміз бар. Алайда, қазіргі уақытта протездердің қол жетімді үлгілерінің функционалдығы адамның табиғи аяқ-қолдарының функционалдығынан алыс. Сондықтан қолданыстағы протездер мен протездеу әдістерін жақсарту, сондай-ақ жаңаларын жасау өзекті міндет болып табылады.

Зерттеудің мақсаты болашақ нейропротездің негізгі компоненті — нейрондық сигналдарды оқу және өңдеу құрылғыларын дамыту үшін негіз құру болды.

Жұмыстың ғылыми және практикалық құндылығы ғылыми-зерттеу процесінде теориялық және практикалық білім алу болып табылады, олар табиғи аяқ-қолдарға жақсырақ және жақын протездерді құруға, сондай-ақ олардың құнын төмендетуге және қол жетімділігін жақсартуға көмектесуі керек.

Тапсырмаларды орындау үшін келесі аспектілер зерттелді: нейрондарды ынталандыру, бұлшықеттермен салыстырғанда олардың өткізгіштігі, жүйке тінінің электродтарды имплантациялауға реакциясы, нейрондардан сигналды протез үшін басқару сигналы ретінде пайдалану мүмкіндігі, сондай-ақ протездің бағдарламалық моделін құру. Бұлшықет және жүйке тіндерін ынталандыру арқылы препараттың реакциясын көрсету үшін екі аутопсия жасалды, мотонейрон бассейнін құрайтын нейрондық желінің белсенділігі модельденді және осы желінің белсенділігі туралы мәліметтерді өңдей алатын бағдарлама жазылды.

Түйінді сөздер: протездеу, нейропротез, нейрон, мотонейрон, микроэлектродтар, бұлшықеттің жиырылуын тіркеу, гальваникалық тәжірибе, бағдарламалық модельдеу.

АННОТАЦИЯ

Дипломная работа выполнена на бумажном носителе в объеме 68 страниц (13.41 Мб на электронном носителе). Диплом включает введение (2 стр.), 4 раздела (25 стр.), заключение и выводы (1 стр.), библиографический список литературы из 65 наименований, приложение (22 стр.), 2 таблицы, 33 рисунка.

Проблема восстановления функций частей тела является актуальной задачей здравоохранения, так как потеря здоровой и функционирующей конечности является трагедией как в личностном масштабе, так и в масштабе социума и экономики. И на данный момент, благодаря наличию современных технологий, у нас есть возможность создавать роботизированные и бионические протезы. Однако, даже в настоящее время функциональность имеющихся образцов протезов далека от функциональности естественных конечностей человека. Поэтому улучшение существующих протезов и методик протезирования, а также разработка новых, является актуальной задачей.

Целью исследования было создание основы для разработки устройств считывания и обработки нейронных сигналов — основного компонента будущего нейропротеза.

Научная и практическая ценность работы заключается в получении теоретических и практических знаний в процессе исследовательской деятельности, которые должны помочь как при создании более совершенных и близких к естественным конечностям протезов, так и при удешевлении и улучшении доступности последних.

Для выполнения поставленных задач были изучены такие аспекты, как: стимуляция нейронов, их проводимость в сравнении с мышцами, реакция нервной ткани на имплантацию электродов, возможность использовать сигнал с нейронов в качестве управляющего сигнала для протеза, а также создание программной модели протеза. Было проведено два вскрытия для демонстрации реакции препарата на стимуляцию током мышечной и нервной ткани, смоделирована активность нейронной сети, которая образует мотонейронный пул и написана программа, которая способна обрабатывать данные об активности данной сети.

Ключевые слова: протезирование, нейропротез, нейрон, мотонейрон, микроэлектроды, регистрация мышечных сокращений, опыт Гальвани, программное моделирование.

ANNOTATION

The diploma is written on paper in the amount of 68 pages (13.41 Mb on electronic media). The diploma includes an introduction (2 pages), 4 sections (25 pages), a conclusion (1 page), a bibliographic list of references of 65 titles, appendix (22 pages), 2 tables, 33 figures.

The problem of restoring the functions of body parts is an urgent task of healthcare, since the loss of a healthy and functioning limb is a tragedy, both on a personal scale and on the scale of society and the economy. Nowadays, thanks to the availability of modern technologies, we have the opportunity to create robotic and bionic prostheses. However, even at present, functionality of existing prostheses is far from functionality of natural human limbs. Therefore, improvement of existing prostheses and prosthetic techniques, as well as development of new ones, is an urgent task.

The aim of the study was to create a basis for the development of devices for reading and processing neural signals — the main component of the future neuroprosthesis.

The scientific and practical value of the work lies in obtaining theoretical and practical knowledge in the process of research activities, which should help in making prostheses both more advanced, being closer to natural limbs, and in reducing the cost and improving the availability of the latter.

To accomplish the tasks, several aspects were studied, such as: stimulation of neurons, their electrical conductivity in comparison with the muscles, the reaction of the nervous tissue to the implantation of electrodes, the ability to use the signal from neurons as a control signal for the prosthesis, as well as the creation of a software model of the prosthesis. Two autopsies were performed to demonstrate the sample's response to electrical current stimulation of muscle and nerve tissue, the activity of the neural network that forms the motor neuron pool was modeled, and a program was written that is able to process data on the activity of this network.

Key words: prosthetics, neuroprosthesis, neuron, motoneuron, microelectrodes, registration of muscle contractions, Galvani's experiment, software simulation.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность: с точки зрения здравоохранения, проблема восстановления функций частей тела (после механических, термических или инфекционных факторов воздействия) является актуальной задачей. С приходом современных компьютерных и электронных технологий появилась возможность создавать роботизированные и даже бионические (с наличием обратной связи) протезы. Однако, функциональность имеющихся на данный момент образцов далека от функциональности естественных конечностей человека. Поэтому улучшение существующих протезов и методик протезирования, а разработка новых, также является актуальной задачей.

На данный момент активно используются миоэлектрические протезы, которые считывают электрический импульс, образующийся при сокращении мышц. Однако, у них есть как весомые плюсы, так и серьёзные недостатки. Среди плюсов можно выделить, относительную простоту методик изготовления и протезирования, а также обширное количество данных, касающихся этого типа протезов. Среди недостатков выделяют время отклика на сигнал, сложности с формированием подробной и продвинутой обратной связи, а также считывание системой случайных мышечных сокращений. На фоне этого, технология протезирования с прямым подключением к нейронам имеет гораздо лучшее время отклика и имеет больший потенциал по созданию обратной связи, а также более точной интерпретации сигнала.

В конечном итоге, было выдвинуто предположение что считывание электрохимических сигналов методом единичной записи (single-unit recording) позволит создать более продвинутые системы протезов. Несмотря на то, что в опыте планировалось остановиться именно на методике единичной записи, возможность многопоточной записи с помощью множества инвазивных электродов, образующих матрицу, также держалась во внимании.

Цель. Изучение применения нервной ткани в качестве проводящей основы для устройств считывания и обработки нейронных сигналов.

Задачи:

1 Дать сравнительную характеристику мышечных сокращений при разном подключении стимулирующих электродов (к мышце и нерву, к мышце и мышце)

2 Разработать программные модели нейропротеза: мотонейронной активности и протезной системы

Объект исследования — работа нервной системы (как периферической, так и, возможно, центральной), особенности формирования, обработки и передачи сигналов, а также того, каким образом эти сигналы можно использовать при протезировании конечностей для управления протезами и создания обратной связи.

Предметом исследования является проектирование нейрон-электродной архитектуры связи с учётом реакции нейронов на введение инородного тела (миграция нейронов в сторону электродов или начало воспалительного процесса), контроль корректности передачи сигнала с нейрона на электрод

(контроль наличия потери чувствительности из-за реакции организма или сторонних инфекций).

Научная и практическая значимость: полученные теоретические и практические знания в процессе нашей исследовательской работы помогут как при создании более совершенных и близких к естественным конечностям протезов, так и при удешевлении и улучшении доступности последних.

Научная новизна заключается в том, что в рамках данной работы будет заложена основа для технологии, которая в мировой практике получила незначительное распространение. Создание же конструкта на основе нервной ткани для использования в протезировании может позволить нам значительно расширить базу знаний в области проектирования более совершенных протезов.

Практическое значение: потеря конечности является трагедией как в личностном масштабе, так и в масштабе социума и экономики. Из этого следует, что чем лучше протез способен восстановить функцию утерянной конечности, чем он ближе по своему функционалу и работе к полноценной человеческой конечности, тем он лучше решает поставленную проблему, улучшая качество жизни и восстанавливая утраченную работоспособность.

В обзоре литературы основной упор делался на рассмотрении одного из главных компонентов разрабатываемой системы — электродов, в том числе их разновидностей и особенностей применения. Также были изучены пути решения задач, возникающих при создании интерфейса «нейрон-электрод». В ходе работы было выделено шесть основных задач: изучение стимуляции нейронов, изучение управления протезом и считывания данных с нейронов, изучение регистрации сигнала с нейронов, изучение реакции нервной ткани на имплантацию, сравнение проводимости нерва и мышцы и программное моделирование.

1 Обзор литературы

1.1 Общая характеристика нервной системы человека

1.1.1 Общее описание нервной системы

Цитология нервной системы [1]. Нейрон (нервная клетка), который может проводить и передавать электрические импульсы, состоит из тела (сома обеспечивает регенерацию аксонов, а в эмбриогенезе — рост дендритов и аксонов; в диаметре варьирует от 5 до 100 мкм) с несколькими или одним отростком:

- дендриты (цитоплазматические выросты от рецепторной мембраны сома; необходимы для проведения импульсов к телу нейрона от периферии),
- аксон (как одиночный вырост цитоплазмы, необходимый для проведения нервных импульсов от дендритной зоны к периферии) имеет разветвленные окончания с мембранной и цитоплазматической специализацией для обеспечения синаптической передачи или нейросекреторной активности.

Плазматическая мембрана нейрона служит структурной основой электрической активности, ядро контролирует дифференцировку нейрона и определяет характер межклеточных связей, в нейронах около ядра сосредоточена субстанция Ниссля (шероховатый эндоплазматический ретикулум), обеспечивающая синтез белков, аппарат Гольджи в нейронах имеет мелкие скопления цистерн и необходим для хранения секреторных белков, лизосомы (внутренняя пищеварительная система) с возрастом из-за процессов старения и некоторых болезней могут образовывать и накапливать липофусциновые гранулы; в большинстве нервных клетках митохондрии (синтез АТФ в цикле окисления глюкозы) лишены способности запасать гликоген, поэтому нейроны энергозависимы от содержания в крови кислорода и глюкозы. Фибриллярные структуры участвуют во внутриклеточном транспорте веществ между сомой и отходящими отростками (микротрубочки, диаметр 20-30 нм, нейрофиламенты, (10 нм) и управляют движениями мембраны и текучестью цитоплазмы (нейрофиламенты, 5 нм; изобилуют в растущих нервных отростках). Синапс (функциональное соединение нейронов; различают аксо-соматические, аксо-дендритные, аксо-аксонные, дендро-дендритные) между клетками приводит к передаче электрических сигналов. Химический синапс обеспечивает передачу сигнала путем экзоцитоза медиатора из везикул.

Анатомия и физиология нервной системы [2]. Единая нервная система условно подразделяется для удобства изучения на центральную и периферическую. Центральная нервная система состоит из спинного и головного мозга. К периферической нервной системе относятся: 12 пар черепных нервов, которые выходят из полости черепа через определенные отверстия и направляются или к органам чувств, или к другим органам, или к коже и мышцам головы и шеи, и 31 пара спинномозговых нервов, а также нервные узлы и сплетения. Все нервы по функции делят на: чувствительные — I, И, VIII пары, двигательные — III, IV, VI, XI, XII пары, смешанные — V, VII, IX, X пары. Структурно-функциональной

единицей нервной ткани является нейрон (нервная клетка), состоящий из тела и отростков.

Спинной мозг (medulla spinalis) расположен в позвоночном канале, начинается на уровне нижнего края большого затылочного отверстия и заканчивается на уровне 1-2 поясничных позвонков мозговым конусом, который продолжается в концевую нить, которая достигает 2-го копчикового позвонка, срастаясь с его надкостницей. Спинной мозг имеет вид цилиндрического тяжа, слегка сплюснутого спереди назад, длиной 41-45 см. Состоит из шейного, грудного, поясничного и крестцово-копчикового отделов. От спинного мозга отходит 31 пара спинномозговых нервов. В области шейных и нижних грудных позвонков спинной мозг образует утолщения, от которых отходят крупные нервы к конечностям.

Спинной мозг окружают три оболочки: твердая, паутинная и мягкая. Под паутинной оболочкой находится подпаутинное пространство, заполненное спинномозговой жидкостью. Эта жидкость выполняет защитную функцию и принимает участие в обмене веществ. Мягкая оболочка содержит большое количество кровеносных сосудов и называется сосудистой оболочкой. Спинной мозг состоит из белого и серого вещества. Серое вещество образовано скоплением нервных клеток — нейронов и расположено центрально. Белое вещество образовано нервными волокнами и расположено периферически. Нервные волокна — это отростки нервных клеток, имеющих миелиновую оболочку (отсюда белый цвет волокон). Спинномозговые нервы выходят из передних и задних латеральных борозд спинного мозга двумя корешками: передним — двигательным и задним — чувствительным.

Корешки, соединяясь, образуют спинномозговые нервы, которые проходят через межпозвоночные отверстия. Соответственно 31 сегменту из спинного мозга выходят 31 пара спинномозговых нервов: 8 — шейных, 12 — грудных, 5 — поясничных, 5 — крестцовых и 1 пара копчиковых.

Эфферентные двигательные волокна берут начало от мотонейронов передних рогов спинного мозга и заканчиваются в нервно-мышечных соединениях скелетных мышц. Большинство из них можно разделить на два типа: альфа-моторные волокна, иннервирующие скелетные экстрафузальные мышечные волокна, и гамма-моторные волокна, иннервирующие волокна веретенообразных мышц. Эфферентные вегетативные нервные волокна в соматических периферических нервах в основном состоят из постганглионарных симпатических волокон, обычно немиелинизированных, которые иннервируют мишени гладкой мускулатуры и желез. Количество и тип нервных волокон сильно различаются в зависимости от нерва и анатомического расположения. Большинство соматических периферических нервов смешанные, обеспечивающие моторную, сенсорную и вегетативную иннервацию соответствующей проекционной территории. Естественные действия тела контролируются с помощью эфферентных нейронных сигналов, идущих от ЦНС к ПНС для задействования различных мышц. В то же время информация, передаваемая естественными сенсорами (механорецепторами,

проприорецепторами и др.), проводится в ЦНС путем активации афферентных нервных волокон. Сигналы передаются соответствующими аксонами сериями импульсов или потенциалов действия, при этом интенсивность сигнала в основном кодируется частотой импульсов вдоль периферического аксона [3].

Нейронная активность характеризуется миллисекундными всплесками напряжения клеточной мембраны на 80-100 мВ, называемыми потенциалами действия [4].

1.1.2 Воспроизведение нейронов in vitro, регенеративные свойства

Можно воспроизвести сложную и гетерогенную молекулярную структуру внеклеточного матрикса головного мозга, чтобы повысить эффективность экспериментов in vitro. Действительно, путем выделения нативного внеклеточного матрикса, происходящего из децеллюляризованной ткани, можно приготовить тканеспецифические каркасы, характеризующиеся сохранением сложной клеточной и молекулярной архитектуры внеклеточного матрикса [5]. Также показано, что частицы внеклеточного матрикса, выделенные из тканей головного мозга, стимулировали повышенный рост нейритов и повышали жизнеспособность нейронов [6].

В работе [7] исследовали класс сконструированных каркасов самособирающихся пептидов, полученных путем смешивания последовательности RADA с FGL, мотивом из молекулы адгезии нервных клеток. Они обнаружили, что нецитотоксические, биосовместимые и биоактивные каркасы FGLmx могут способствовать пролиферации нервных стволовых клеток и индуцировать дифференцировку в направлении трех нейронных линий нейронов, астроцитов и олигодендроцитов, что указывает на потенциальную роль в регенерации повреждений спинного мозга. В ответ на повреждение спинного мозга был исследован инъекционный гидрогель коллаген-генипин, содержащий FGF-2, что подтвердило его роль в качестве многообещающего кандидата для привлечения астроцитов в трансплантат травмы [8].

Помимо этого, технология 3D-биопечати служит мощным инструментом для создания тканей в области тканевой инженерии. Была разработана новая техника 3D-биопечати, добавляя нейроны и нервные стволовые клетки в термочувствительный биоразлагаемый полиуретановый каркас на водной основе [9]. Кроме того, желатин можно использовать в качестве биочернил для печати, поскольку использование комбинации желатин/метакриламидного гидрогеля и графеновых нанопластинок продемонстрировало четкую архитектуру, равное распределение клеток и дифференцировку нейронов [10].

1.2 Обзор электродов

Интерфейсы электродов в ПНС в основном включают электроды-манжеты, проникающие матрицы и регенеративные подходы [11].

1.2.1 Манжетные электроды

Размер электрода должен быть заранее определен в соответствии с нервом-мишенью, внутренний диаметр должен быть немного шире нерва [12].

Манжетные электроды широко исследуются в качестве интерфейсов периферических нервов. Они изготавливаются с различными конструкциями и до сих пор продолжают разрабатываться в усовершенствованных формах [13]. Эти конструкции названы и классифицированы в соответствии с их морфологическими свойствами [12]. Далее будут перечислены некоторые из них:

Электрод-манжета с разъемным цилиндром представляет собой цилиндрическую трубку, разрезанную в продольном направлении и помещенную вокруг нерва [14]. Электрические контакты внутри трубки могут быть концентрическими или продольными. Размер электрода должен быть заранее определен в соответствии с нервом-мишенью [12], внутренний диаметр должен быть немного шире нерва.

Спиральный манжетный электрод состоит из электродов, встроенных в самозакручивающуюся изолированную оболочку, которая имеет спиральное поперечное сечение. Он автоматически подстраивается и может приспосабливаться к изменениям диаметра, например, в случае отека нервов [15]. Внутренний край манжеты может проникать в эпиневрий [16].

Гибкий раскрываемый кольцевой электрод состоит из структуры полиимид-металл-полиимид с четырьмя треугольными гибкими золотыми электродами, покрытыми углеродными нанотрубками, изготовленными по технологии микроэлектромеханических систем [17]. В недавнем исследовании он позволил избирательно стимулировать седалищный нерв, что подтверждается активацией соответствующих икроножных и передних большеберцовых мышц [18].

Нервный ленточный электрод — полосообразное гибкое устройство на основе полиимида с восемью электрическими контактами, обернутое вокруг нерва с фиксированными швами на двух концах [19].

Изучена долговечность манжетных электродов после имплантации. Сообщалось о нескольких режимах сбоя, включая обрыв провода, сбой в месте закрытия, артефакты движения и сбой соединения [20].

Также на базе манжетного электрода был создан, изготовлен и охарактеризован новый интерфейс для периферических нервов на основе парилена С, который сочетает в себе как электроды, так и микроканалы в регулируемой манжете. Этот минимально инвазивный интерфейс представлен системой доставки лекарств для адресной доставки лизирующих агентов и нейротрофических факторов к поверхности нерва, чтобы локально разрушить эпиневрий и обеспечить фасцикулярную селективность. Он включает в себя четыре поверхностных жидкостных микроканала для локальной доставки лизирующих агентов для разрушения эпиневрия с последующей доставкой нейротрофических факторов для обеспечения прорастания аксонов к парам платиновых электродов в каждом флюидном микроканале [21].

1.2.2 Электроды FINE

Плоский интерфейсный нервный электрод (FINE) отличается от вышеупомянутых манжетных электродов тем, что имеет прямоугольную форму.

Он может иметь восемь или двенадцать электрических контактов, половина снизу и половина сверху [14].

Более новая версия композитного электрода с плоским интерфейсом (C-FINE) сводит к минимуму объем и жесткость FINE, поскольку включает жесткий полимерный стержень, ламинированный между двумя слоями гибкого силиконового листа [22]. Было обнаружено, что C-FINE успешно восстанавливает чувствительность у людей с ампутацией нижних конечностей [23].

1.2.3 Внутрипучковые электроды: LIFE, TIME, DIME, SELINE

В нерве с несколькими пучками группы мотонейронов рассеяны среди пучков. Эти пучки расположены в нерве по-разному, поэтому их избирательная стимуляция может быть достигнута с помощью электродов, расположенных по соседству [24]. Существует два основных типа внутрипучковых электродов в зависимости от способа их крепления: продольный внутрипучковый электрод (LIFE) и поперечный внутрипучковый многоканальный электрод (TIME) [14].

Продольный внутрипучковый электрод (LIFE) изготавливается из платиновой или платиноиридиевой проволоки, которая изолируется тефлоном, или из металлизированных кевларовых волокон, изолированных силиконом. Электрод располагается продольно внутри нервного пучка, а его небольшая неизолированная область касается нервных волокон [25]. Кроме того, в одном исследовании был предложен распределенный внутрипучковый мультиэлектрод (DIME), который является одним из вариантов LIFE. Он предназначен для доступа к нескольким пучкам внутри нерва. С целью обеспечения большей селективности он состоит из нескольких LIFE, проксимальные концы которых завернуты в оболочку для обеспечения надежности и облегчения имплантации [26].

В другом исследовании была предложена матрица из 15 электродов, которая разделяется на три группы по пять LIFE, и было показано, что она обладает достаточной механической усталостной прочностью. Каждая группа LIFE может быть имплантирована в разные нервы, и каждый LIFE может быть имплантирован в разные пучки или в отдельные области одного и того же пучка [27].

Более продвинутая версия LIFE — тонкопленочная LIFE или tf-LIFE [14]. Ограничение на небольшое количество электродов для продольных внутрипучковых электродов может быть решено за счет использования полиимидных подложек. Количество электродов можно увеличить за счет использования технологий микроструктурирования. Кроме того, на подложку включены электрод сравнения и заземляющие электроды [28].

На основе tf-LIFE и подходов селективной микронейрографии, был создан поперечный внутрипучковый многоканальный электрод (TIME), который состоит из тонкой полосообразной полиимидной подложки с несколькими платиновыми электродами. Он вставляется поперечно в нерв и имеет электрический контактный интерфейс с другим подмножеством аксонов [14].

Недавние клинические исследования показали, что электроды TIME при имплантации в срединный и локтевой нервы человека с транслучевой ампутацией с целью стимуляции афферентных аксонов, позволили восстановить способность распознавания текстуры ладонной поверхности указательного пальца для поверхностей с постоянной и медленной скоростью скольжения [29], а также способны улучшать сенсорную обратную связь в сочетании с неинвазивной соматотопической нервной стимуляцией, в случае с двумя трансрадиальными ампутированными конечностями (ампутация конечностей выше локтя) [30], а также при имплантаци Е в срединный и локтевой нервы человека с транслучевой ампутацией.

Что касается ампутированных нижних конечностей, то в исследовании [31] задокументирована способность электродов TIME в улучшении функциональных способностей, облегчении когнитивных функций при выполнении двойных задач и воплощении протеза.

Разновидностью дизайна TIME является самооткрывающийся внутрипучковый нейронный интерфейс (SELINE). Он представляет собой устройство на основе полиимида, состоящее из основного корпуса, включающего четыре боковых крыла, и имеет два электрических контакта на каждом крыле и один электрический контакт на конце основного корпуса. Интерфейс имплантируется путем прокола нерва иглой, которая служит проводником, с последующим поперечным введением через нерв, а затем часть внутри устройства оттягивается назад, так что крылья открываются [32]. В исследовании на крысах, сравнивающем стабильность и избирательность стимуляции SELINE и TIME, было обнаружено, что SELINE стимулирует больше нервных субфасцикул, а его индексы стабильности были выше, чем индексы стабильности TIME, подтверждая влияние открытых крыльев на предотвращение смещения [33].

1.2.4 Микроэлектродные матрицы (MEA)

Другой метод внутрипучкового взаимодействия заключается в использовании проникающей микроэлектродной матрицы, вводимой поперечно в периферический нерв. Микроэлектродные матрицы состоят из плоскости с множеством крошечных электродов, изготовленных из различных металлов, что позволяет записывать и стимулировать широкий диапазон пространства как в центральной, так и в ПНС [14].

Микроэлектродные матрицы захватывают сигналы от нейронов либо по отдельности (от одного нейрона), либо многократно (от нескольких нейронов). Благодаря своей близости одиночные и множественные сигналы призваны обеспечить большую специфичность в кодировании двигательной информации. Напротив, потенциалы локального поля регистрируются внеклеточно, захватывая более отфильтрованные низкочастотные сигналы, и они обеспечивают более общее представление активности в данной популяции нейронов [34].

Электродная матрица Юта (USEA) включает 100 независимых микроэлектродов, разделенных 400 микрометрами на сетке 10 на 10. Одна USEA охватывает почти всю глубину и ширину кошачьего седалищного нерва, оставаясь в связи с огромным количеством волокон [35].

Форма еще более высокой плотности (HD-USEA), в которой микроэлектроды были разделены на 200 микрометров, была предложена для субмиллиметровых нейроанатомических структур [36].

1.2.5 Регенеративные электроды

Этот тип электродов может иметь контакт с большим количеством аксонов. Для индукции роста нервных волокон на электроде были предложены различные методы, такие как использование топографических сигналов, хемоаттрактантов, покрытий и биологических препаратов [11].

Примером данной технологии могут являться сетчатые электроды на основе полиимида, которые исследовались в течение 12 месяцев. Полиимидные сетчатые электроды с 281 отверстием хронически имплантировали в перерезанный седалищный нерв 30 крысам. Регенерация прошла успешно у всех животных с увеличением количества регенерированных миелиновых волокон от 2 до 6 мес. Однако констриктивная аксонопатия наблюдалась в нескольких случаях в периоде от 6 до 12 месяцев после имплантации. Была разработана вторая конструкция электрода с 571 отверстием и 27 кольцевыми электродами. Количество регенерированных аксонов увеличилось благодаря большей площади [37].

1.3 Интерфейс «нейрон-электрод»

1.3.1 Стимуляция

Нейронные сигналы могут генерироваться или блокироваться внеклеточными электродами или магнитными катушками [38].

Электрическая стимуляция периферических нервов используется в различных областях, таких как восстановление двигательной функции парализованных конечностей, а в последнее время — как средство обеспечения интуитивной сенсорной обратной связи в протезах конечностей [39].

Предложения по безопасности, основанные на подаче заряда на фазу (амплитуда импульса, умноженная на ширину импульса на фазу) и плотность заряда (амплитуда импульса, умноженная на ширину импульса на фазу по площади поверхности электрода), поступали в различных контекстах в прошлом [40] [41] [42] [43]. Шеннон разработал модель безопасной стимуляции [43], в значительной степени основанную на экспериментальных данных [42]. Он определил границу безопасной стимуляции с помощью уравнения:

$$\log(QD) = k\text{-}\log(Q), \qquad (1)$$

где QD — плотность заряда на фазу в нКл/см2/фазу, Q — заряд на фазу в нКл/фазу, а k следует выбирать в диапазоне от 1,5 до 2,0 [43], при этом значение k от 1,5 до 1,8 является наиболее распространенным [40].

Импульсное магнитное поле создает ток в мозгу и может временно возбуждать или подавлять определенные области. ТМС моторной коры может вызвать мышечное подергивание или блокировку движения; ТМС затылочной коры может вызывать зрительные фосфены или скотомы [44].

1.3.2 Управление и считывание данных

Даже спустя десятилетия после ампутации периферическая нервная система сохраняет способность передавать произвольные двигательные команды фантомной конечности [45]. Как в случае моторных, так и сенсорных протезов, нейронный интерфейс может находиться на корковом уровне, включая черепные нервы; на уровне спинного мозга; или на периферическом уровне нервной системы [34]. Нейронные электроды представляют собой инвазивную сенсорную систему обратной связи. Интуитивное управление моторикой может быть достигнуто с помощью передовых методов, таких как целевая реиннервация мышц (TMR), регенеративные интерфейсы периферических нервов (RPNI) [46]. При целевой мышечной реиннервации, остаточные нервы, которые когда-то напрямую контролировали движения конечностей, помещаются в здоровые мышцы, которые действуют как биоусилители сигналов от двигательного нерва [47].

Управление протезом может быть достигнуто с помощью двигательных команд, генерируемых с помощью сигналов ЭЭГ (электроэнцефалография) электрокортикографии, импульсов нейронов или сигналов ЭМГ (электромиография). Каждый сигнал содержит различные характеристики, такие как полоса частот и амплитуда, но все они могут нести информацию о намерениях движения [48]. Потенциалы действия или спайки, возникающие в результате срабатывания отдельных нейронов, могут быть извлечены из необработанных сигналов, записанных с помощью микроэлектродной матрицы, для управления или интуитивной активации роботизированной конечности [49].

1.3.3 Методы регистрации

В работе [50] для одноэлектродной регистрации макаки использовали кварц-платиновые/вольфрамовые микроэлектроды (1,2-3 МОм) в семиканальном микроприводе Eckhorn (Thomas Recording, Giessen, Germany). Все измерения импеданса проводились при синусоидальном токе частотой 1 кГц.

В эксперименте с котом, многоэлементные потенциалы действия регистрировались одиночными микроэлектродами из вольфрамового стекла [51] с неизолированными кончиками длиной 20-30 мкм и шириной у основания 2 мкм. Нейронный сигнал, поступающий от микроэлектрода, был усилен в 1000 раз, ограничен полосой частот от 100 до 10 000 Гц и дискретизирован на частоте 30 кГц с помощью платы цифровой обработки сигналов (DSP) (AT&T DSP32C) [52].

В другом эксперименте было исследовано, как контурная информация в первичной зрительной коре может быть встроена в одновременную активность нескольких клеток, зарегистрированную с помощью массива из 100 электродов. Многоэлектродная матрица Bionics (теперь Cyberkinetics) 10 × 10 (расстояние 400 мкм) была пневматически введена на фиксированную глубину 0,6 мм. Семьдесят и 98 каналов регистрировали одиночную или множественную активность для каждой кошки соответственно [53].

1.3.4 Реакция ткани на имплантацию

Возможные тканевые реакции включают взаимодействие крови с материалом, образование временного матрикса, воспаление, образование грануляционной ткани, реакцию на инородное тело и фиброз [54]. Гибель нейронов и образование глиальных рубцов (толщиной ~100 мкм) вокруг имплантированных зондов могут приводить к потере регистрируемых сигналов [55]. Инфекция от имплантатов и поломка внешнего соединителя были зарегистрированы как причины отказа в долгосрочном исследовании [56].

Имплантаты периферических нервов также могут привести к повреждению периферических нервов. Это может привести к валлеровской дегенерации, невропатической боли и фиброзу, что приводит к потере сигнала [57]. Поэтому необходимо уделять должное внимание соблюдению свойств нервной ткани при проектировании интерфейса. Общие процедуры для минимизации тканевой реакции включают покрытие имплантируемых устройств противовоспалительными средствами, модификацию поверхности полиэтиленгликолем и модификацию места расположения электрода [58].

После процедуры имплантации фиброзная ткань разрастается вокруг электрода как часть реакции на инородное тело, и это выгодно, поскольку стабилизирует электрод. После этого процесса стабилизации сигналы от нервов становятся точными и воспроизводимыми [59].

2 Экспериментальная часть

2.1 Модель эксперимента

Из обзора литературы следует, нейронный интерфейс может находиться на корковом уровне, включая черепные нервы; на уровне спинного мозга; или на периферическом уровне нервной системы. В экспериментальной работе планируется проводить исследование в области взаимодействия нейронов и электродов с целью получения данных, в виде зарегистрированных электрических сигналов, для дальнейшей разработки интерфейсной системы.

Полученные данные могут быть использованы для последующих работ в области разработки протезных систем, для которых необходима работа с ПНС и применение методов целевой мышечной реиннревации. При целевой мышечной реиннервации, остаточные нервы, которые когда-то напрямую контролировали движения конечностей, помещаются в здоровые мышцы, которые действуют как биоусилители сигналов от двигательного нерва.

В работе планируется использовать метод регистрации отдельных единиц (single-unit recording) для считывания сигналов с ЦНС, а также использование микроэлектродных матриц (microelectrode array) для считывания данных с ПНС.

Возможно размещение кончика электрода по аналогии к тому, как показано на Схеме 3 в приведённой работе [60], но с большей степенью проникновения.

Стимуляцию подключенных нейронов панируется проводить при помощи импульсного магнитного поля и при помощи электростимуляции с использованием электродов (применение слабого электрического воздействия 0,5 мА - 2 мА)

Нейронная активность характеризуется миллисекундными всплесками напряжения клеточной мембраны на 80-100 мВ, называемыми потенциалами действия[4], которые необходимо будет снимать с помощью электродов и выводить на осциллограф.

2.2 Используемые материалы и оборудование

В данном разделе указаны материалы и оборудование для последующих опытов. В качестве подопытного использовали две взрослые озёрные лягушки (Pelophylax ridibundus). Для процесса препарирования использовали: хирургические ножницы Купера, многоразовый скальпель остроконечный, одноразовый скальпель с лезвием № 15, одноразовый скальпель с лезвием № 11, прямая препаровальная игла, лоток почкообразный, пенопластовый лист, раствор Рингера (0,6% NaCl), пинцеты, марля, вата. Для первого опыта Гальвани взяли железный лист с прикреплённой к нему медной проволокой. Для записи и стимуляции использовали кимограф (Electronic Lines Drum DJW - 1 Model) со встроенным электрическим стимулятором (7 Вольт, одиночные импульсы), вертикальный миограф на штативе (Модель 820, 1970г.). Запись производили на диаграммную бумажную ленту. В пишущей игле использовали синие чернила (ГАММА “Радуга-2”).

2.3 Ход первой работы

2.3.1 Подготовка к опыту 1

Подготовку нервно-мышечного препарата проводили с упором на материалы Работы 1: «Приготовление нервно-мышечного препарата лягушки» Руководства к лабораторным занятиям по физиологии человека и животных [61]

Перед процессом препарирования необходимо обездвижить лягушку путем разрушения спинного и головного мозга. Для удержания подопытного животного, оно было завёрнуто в марлевую салфетку так, чтобы передние лапки оказались прижатыми к туловищу, а задние находились в вытянутом состоянии. Указательным пальцем сгибали голову лягушки так, чтобы между головой и позвоночником образовался некоторый угол, в области которого при пальпации или нажиме иглой прощупывалось углубление — субокципитальное отверстие, в которое вводили препаровальную иглу на 1-2 мм в полость черепа, после чего

несколькими движениями внутри разрушали головной мозг. Далее, поворотом иглы на 180 градусов, нам была разрушена верхушка спинного мозга. Критерием повреждения спинного мозга служат судорожные сокращения мускулатуры.

Последующую декапитацию производили введением одной бранши ножниц в ротовую полость и отсечением челюсти и переднего отдела мозга выше линии глазных бугров. В открывшийся позвоночный канал ввели препаровальную иглу и окончательно разрушили спинной мозг. Данная процедура также сопровождалась характерными судорожными сокращениями мускулатуры.

Удаление внутренностей проводили путем перерезания позвоночного столба на 1 см выше копчика и отсечением излишней кожи таким образом, чтобы в конце остались задние лапки с тазовой костью и небольшим отделом позвоночного столба. Пинцетом была снята кожа и удалены оставшиеся внутренности. Таким образом нами был получен препарат задних лап лягушки.

2.3.2 Опыт 1: Первый опыт Гальвани

Неразделённые задние лапы мы положили на железную пластину вентральной стороной вверх (Рисунок 2.1), смочили раствором Рингера, после чего медной проволокой дотронулись до нервов в области бедра. Ток, который возник между двумя разнородными металлами стал причиной раздражения нерва и сокращения мышцы на левой (по наблюдению с вентральной стороны) лапе.

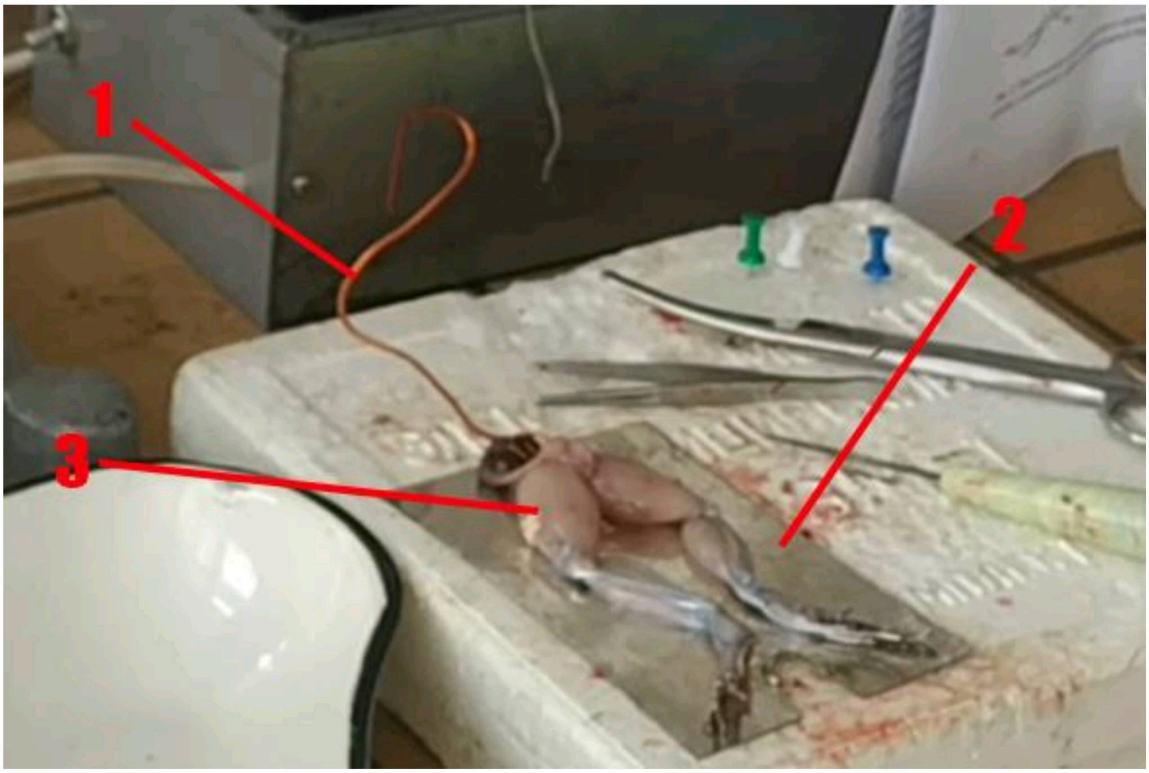


Рисунок 2.1 – Препарат задних лап для первого опыта Гальвани. 1 – медная проволока; 2 – железная пластина; 3 – стимулируемая конечность

2.3.3 Подготовка к опыту 2

После проведения опыта Гальвани, разделили лапки путём разрезания позвоночника, а затем лонного сращения на две половины. Таким образом получили два отдельных друг от друга препарата задних лапок. Ранее стимулированная конечность была нами убрана в почкообразный лоток с отходами процесса препарирования, а последующие манипуляции проводили с нетронутой лапой, обильно смачивая её раствором Рингера (приблизительно каждые 5 минут работы).

Далее перевернули препарат дорсальной поверхностью вверх и приступили к препарированию. Для нахождения борозды, в которой проходит седалищный нерв, и его выделения, пинцетами разъединили двуглавую и полуперепончатую мышцы до разрыва фасций между ними. После этого препарировали нерв на всем протяжении до коленного сустава и до позвоночника, оставляя кусочек позвоночника в соединении с нервом. Пролегающие рядом ответвления нерва и кровеносные сосуды аккуратно перерезали.

Следующим действием провели препарирование икроножной мышцы от колена до ахиллова сухожилия включительно. Дистальнее ахиллова сухожилия произвели разрез и окончательно отделили мышцу. После этого перерезали берцовую кость ниже коленного сустава. Бедренную кость мы решили оставить, получив окончательный вариант препарата для опыта 2.

2.3.4 Опыт 2: Регистрация мышечных сокращений под действием тока

Выше бедренной кости сделали прокол крючком на верхней кронштейне миографа, зафиксировав препарат на нем в вертикальном положении. За оставшуюся часть ахиллова сухожилия прикрепили препарат к рычагу с установленной на нём пишущей иглой (Рисунок 2.2).

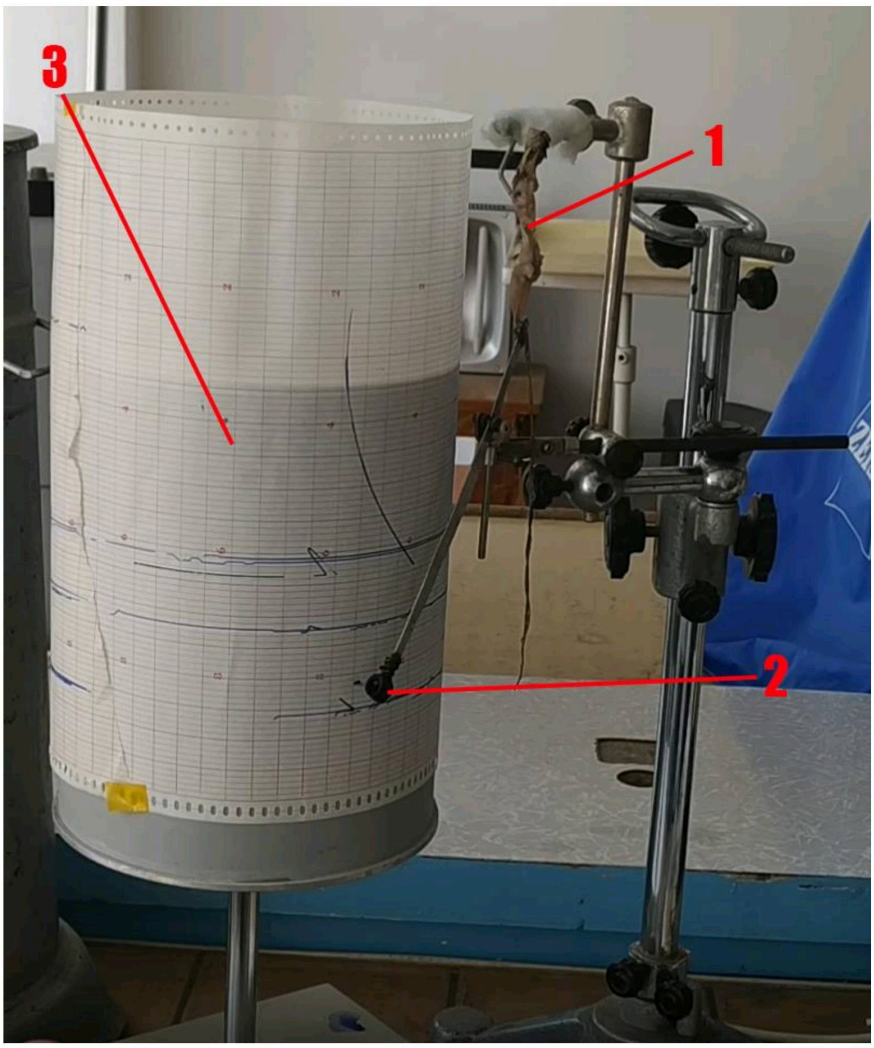


Рисунок 2.2 – Полностью собранное записывающее устройство.
1 – закрепленный нервно-мышечный препарат; 2 – пишущая игла на рычаге; 3 – барабан кимографа с бумагой для записи

Скорость вращения барабана кимографа выставили на 1, частота раздражения — 1 секунда. Во время записи препарат периодически смачивался раствором Рингера.

После запуска устройства подключили к препарату два электрода: один на мышцу и один на седалищный нерв. Наблюдали сокращения икроножной мышцы, которые из-за своей слабости не могли привести в действие механизм регистрации миографа и были оценены исключительно визуально. При переподключении электрода с нерва на мышцу, сила сокращений уменьшилась. Помимо этого, наблюдали более явное уменьшение активности мышцы из-за повышенной усталости. Проведя ещё одну серию регистраций с подключением электродов к нерву и мышце и с подключением обоих электродов к мышце, фиксировали аналогичные результаты. После данной серии тестов, препарат практически не реагировал на стимуляцию, несмотря на отдых и постоянное

увлажнение. Результаты также не менялись при смене двух электродов местами. На этом опыт решили закончить.

2.3.4.1 Примечание к опыту 2 первой работы

После обсуждения проведённых работ, мы решили, что несмотря на аккуратность проведённых работ, затраченное время оказалось слишком большим, что по нашим предположениям, привело к началу развития ранних трупных явлений и невозможности корректной работы с мышцей. Вторую работу решили выполнить быстрее.

2.4 Ход второй работы

2.4.1 Опыт 1: Повтор первого опыта Гальвани

Целью повторного опыта являлось закрепление полученных в первой работе визуальных данных. Подготовку препарата проводили в соответствии с действиями и нормативами, указанными в разделе 2.4.1. Во время препарирования наблюдали все процессы, указанные в подготовке к первой работе.

Для стимуляции также была взята левая (по наблюдению с вентральной стороны) лапка. Общая картина сокращения соответствовала той, что ранее получили в первой работе. Однако в отличие от первой работы, мы также провели стимуляцию этой же конечности, но уже отделенной от другой (Рисунок 2.3). Результаты данного и предыдущего наблюдений были схожи.

Рисунок 2.3 – Стимуляция отделённой конечности

2.4.2 Подготовка к опыту 2

После проведения опыта Гальвани и уже указанного разделения лапок, провели препарирование правой (по наблюдению с вентральной стороны) конечности, базируясь на методиках из раздела 2.4.3. Отличительной особенностью являлось сохранение ранее стимулированной лапки и её увлажнение. Также, в отличие от первой работы, бедренную кость мы отсекли в соответствии с методическими материалами [61], получив готовый нервно-мышечный препарат. С другой лапкой не проводили никаких манипуляций, кроме смачивания (Рисунок 2.4).

Рисунок 2.4 – Два различных препарата, которые будут использованы в опыте 2. 1 – нервно-мышечный препарат; 2 – простой препарат задней лапки

2.4.3 Опыт 2: Повторная регистрация мышечных сокращений под действием тока с использованием разных препаратов

Нервно-мышечный препарат подвешивали с помощью крючка путём прокола мягких тканей в области позвоночника, к которой крепится седалищный нерв. За оставшуюся часть ахиллова сухожилия прикрепили препарат к рычагу с установленной на нём пишущей иглой (Рисунок 2.5).

Как и в прошлой работе, Скорость вращения барабана кимографа выставили на 1, частота раздражения — 1 секунда. Во время записи препарат периодически смачивался раствором Рингера.

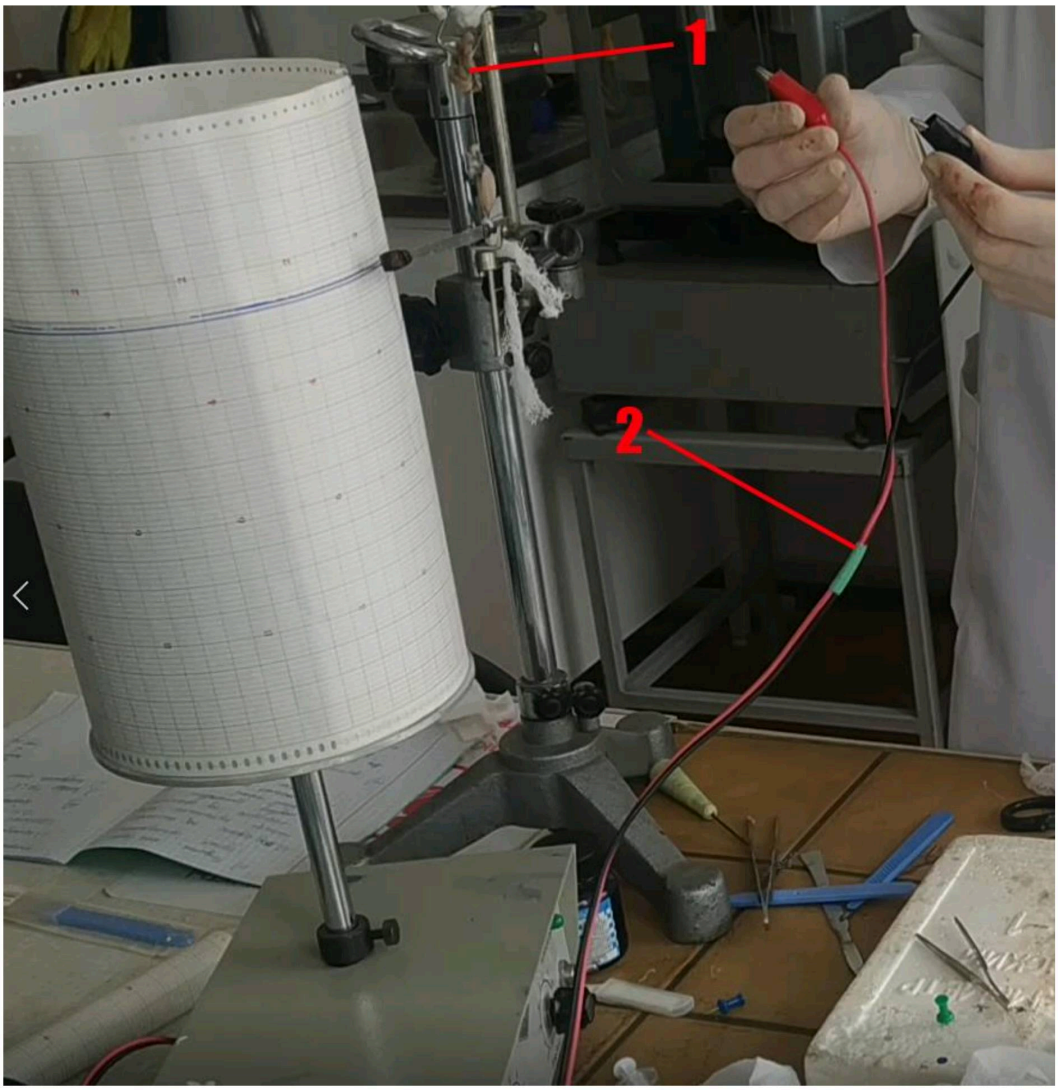


Рисунок 2.5 – Полностью собранное записывающее устройство для второй работы. 1 – нервно-мышечный препарат; 2 – стимулирующие электроды

После запуска устройства к препарату подключили два электрода: один на мышцу и один на седалищный нерв. Наблюдаемые сокращения, как и в первой работе, были слишком слабы и не могли привести в действие механизм регистрации при любых вариантах подключения. Однако во время визуального анализа обнаружили весьма примечательную деталь: при стимуляции препарата с подключением электродов на мышцу и нерв, мышца хоть и сокращается слабо, движение заметно по всей её поверхности. При стимуляции препарата с исключительно мышечным подключением, сокращения хоть и были более интенсивными, но наблюдались исключительно в месте течения тока (между электродами). Последний метод подключения также сильнее утомлял мышцу.

Далее эксперимент ставили на простом препарате задней лапки. Перед записью было решено проверить возможность работы, так как несмотря на увлажнение раствором Рингера, она могла утратить прежнюю активность из-за проводимого ранее опыта Гальвани или после определённого количества времени после умерщвления лягушки. Однако конечность сохранила активность. Более того, данный препарат вёл себя более активно при раздражении током, чем предыдущий образец. Далее мы провели четыре коротких теста с разными подключениями: к нерву и к металлической пластине с препаратом, к нерву и к мышце, только к нерву, только к мышцам (Рисунок 2.6). Во всех трёх случаях, когда электроды подключали к нерву, наблюдалась более высокая активность на всей поверхности конечности и способность дольше поддерживать тонус, в то время как в случае с мышечным подключением наблюдали обратную картину.

Рисунок 2.6 – Тесты с разными подключениями. 1 – подключение к нерву и к металлической пластине; 2 – подключение к нерву и к мышце; 3 – подключение только к нерву; 4 – подключение только к мышцам

По завершению тестов, препарат задних лап разместили на миографе. Прокол крючком и присоединение к пишущему механизму проводили по аналогичной с нервно-мышечным препаратом алгоритму. Все настройки кимографа оставили прежними.

При подключении электродов, конечность совершала достаточно сильные сокращения, которые привели в движение пишущий механизм кимографа. Таким образом зафиксировали активность лапки при подключении электрода к нерву и к мышце, а также только к мышце (Рисунок 2.7).

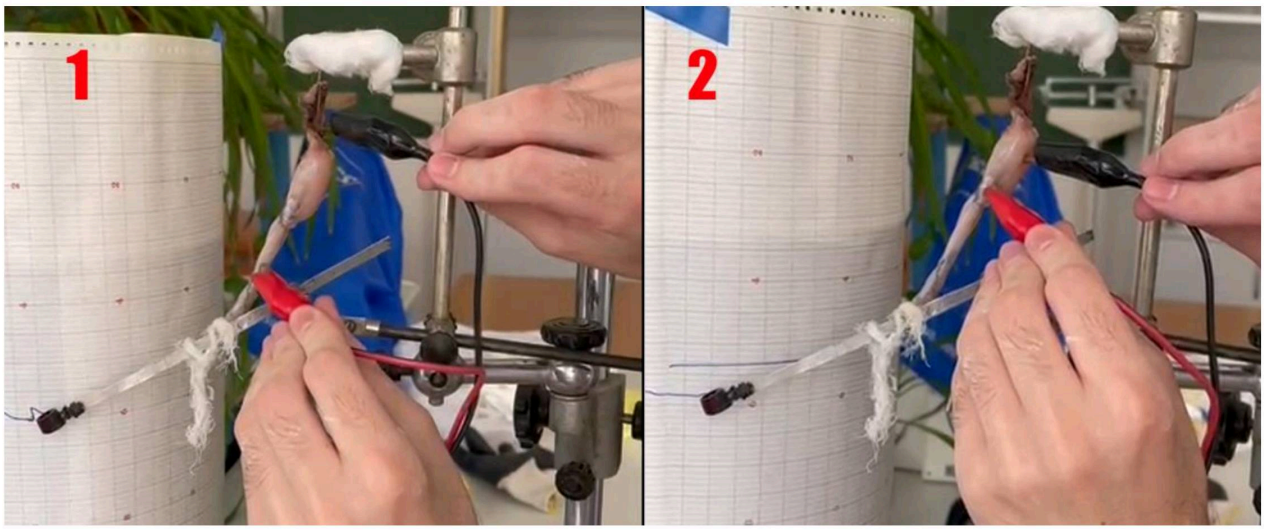


Рисунок 2.7 – Запись мышечной активности. 1 – при подключении к нерву и мышце; 2 – при подключении только к мышцам

Как и в предыдущих опытах, заметили и зафиксировали аналогичную картину утомляемости конечности, наиболее ярко выраженную при мышечном подключении, после которого заставить препарат сокращаться с той же силой было невозможно даже при переподключении электрода обратно к нерву. На этом завершили опыт.

2.4.3.1 Примечание к опыту 2 второй работы

Несмотря на то, что в этой работе подготовка препарата заняла значительно меньше времени, это не сыграло значительной роли при работе с нервно-мышечным препаратом. Более того, простой препарат задней лапки лягушки, который ещё дольше находился на этапе подготовки к эксперименту, показал лучший результат, что позволило нам предположить, что отсутствие вмешательства и «целостность» конечности оказались более важными факторами.

3 Результаты и обсуждение

Два проведённых опыта Гальвани хорошо иллюстрируют факт того, что нерв является крайне чувствительной структурой, которая даже при незначительном воздействии способна вызвать сильную реакцию иннервируемой им системе, в то время как самой системе требуется гораздо больший стимул, если воздействовать на неё в обход нерва.

Проведённые же опыты по регистрации мышечных сокращений под действием тока позволили более подробно изучить работу раздражаемой разными способами конечность или препарат её части.

Согласно графикам на Рисунке 3.1 и Приложении А, полученные результаты свидетельствуют о том, что стимуляция с подключением к нерву и к мышце имеет более высокие показатели сокращения, чем простое раздражение мышцы током. Более подробная сравнительная характеристика показан на

Рисунке 3.2. Это наглядно демонстрирует, что нервная ткань является более благоприятной средой для проведения импульса, а значит и наиболее подходящей для точного снятия сигнала, по сравнению с мышцами.

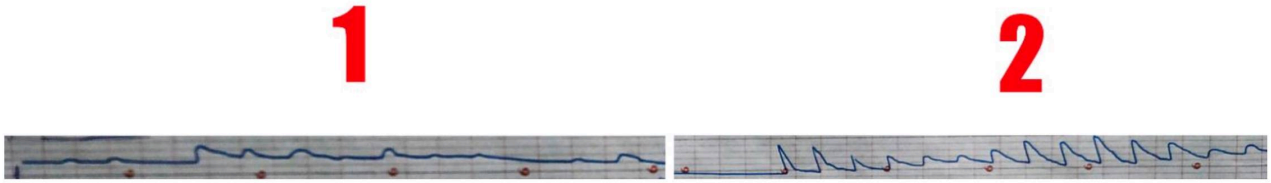


Рисунок 3.1 – График, полученный во время второго опыта. 1 – при подключении только к мышцам; 2 – при подключении к нерву и мышце. Следует обратить внимание на характерное уменьшение амплитуды сокращений, которые вызваны утомляемостью

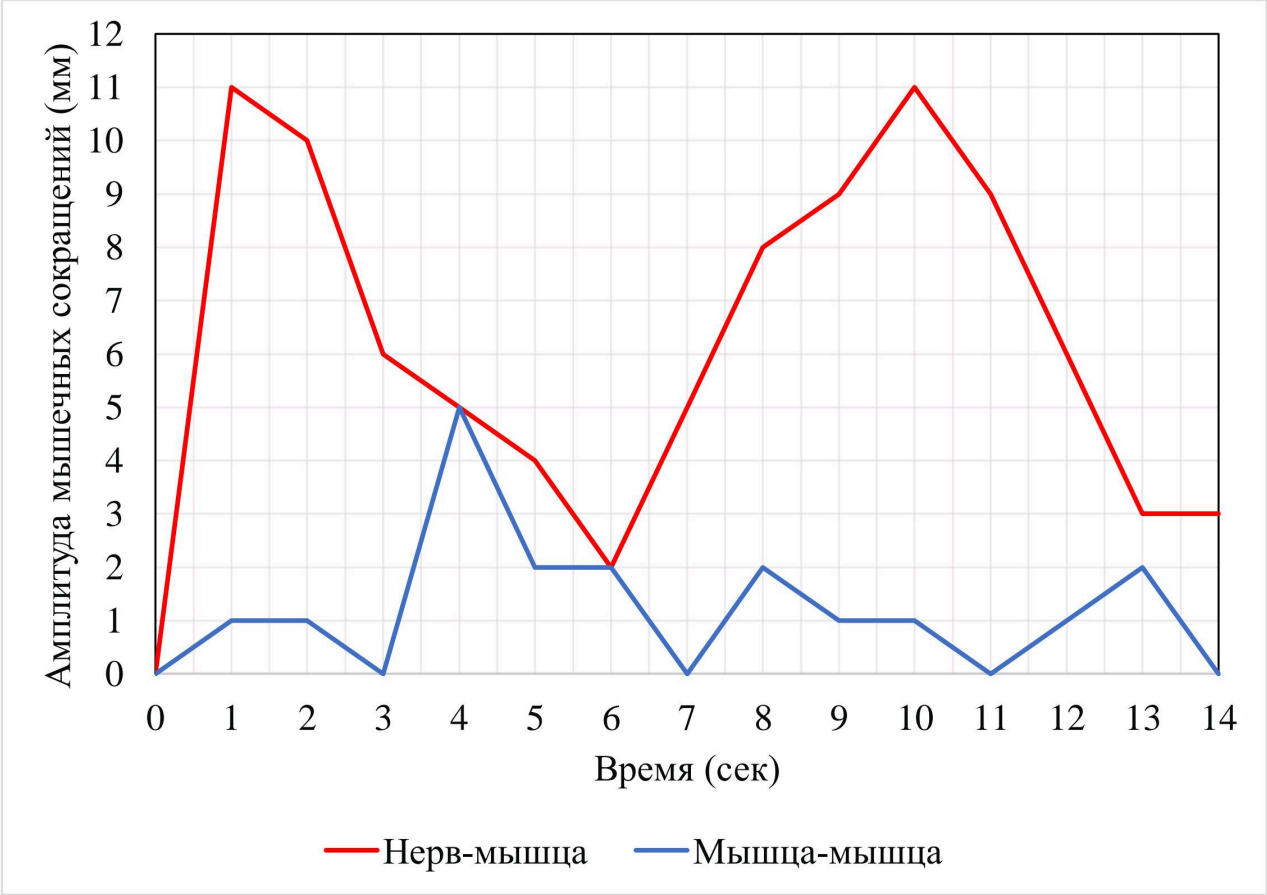


Рисунок 3.2 – График сравнительной характеристики мышечных сокращений при разном подключении стимулирующих электродов (к мышце и нерву, к мышце и мышце)

Мышца является, по большей части, исполнительным органом и снятие с неё сигнала, как это происходит в большинстве нынешних протезных систем, является не самым оптимальным решением ввиду описанных выше характеристик и описанных во введении минусов миоэлектрических протезов.

Снятие же управляющего сигнала с нервной ткани даёт нам возможность получить менее искаженный выходной сигнал, что потенциально должно повысить точность протезной системы.

На основании всех полученных данных нами была сформулирована следующая гипотеза: «Если определить и обозначить паттерны электрических нейронных сигналов, то можно будет эти сигналы использовать как основу для формирования управляющего сигнала нейропротеза человеческой конечности.»

Для простоты объяснения, в качестве примера человеческой конечности мы взяли руку, а конкретно её локтевой сустав. Сгибание и разгибание локтя происходит за счёт сокращения и расслабления соответствующих мышц. Эти мышцы сокращаются под действием электрохимического сигнала от соответствующих нервов. Современные протезы используют принцип электромиографии и регистрируют сокращения определённых мышц. Соответственно, нервная ткань никоим образом не задействуется напрямую, что в данной работе и предложили исправить. Экспериментом ранее уже было продемонстрировано, что нервная ткань может использоваться в качестве лучшего проводника электрического сигнала.

Используя нервную ткань как проводник сигнала, к ней возможно провести подключение с помощью биосовместимого микроэлектрода. С подключённого микроэлектрода возможно провести считывание, дальнейшую обработку и преобразование сигнала с помощью специализированного оборудования (например, специально разработанной платы считывания нейронных электрических сигналов). Далее, на основе результатов обработки сигнала, возможно сформировать управляющий сигнал, который будет далее отправлен на протез. Как пример – сигнал сгибания или разгибания локтя.

Что нужно для реализации этого? Предположительно, из сигнала можно выделить общий компонент, который является командой к сокращению мышцы. Далее, этот общий компонент можно привести к усреднённому, эталонному значению, которое далее будет обозначено как «эталон». Взяв эталон за основу, можно будет на него разделять полученный сигнал, и результатом этого деления будет коэффициент. И, опираясь на этот коэффициент, можно отправлять управляющий сигнал на протез.

Пример: если коэффициент равен нулю, искусственная «мышца» протеза, которая представляет из себя набор необходимых для корректной работы механизмов, находится в расслабленном положении; если коэффициент меньше единицы, «мышца» будет выполнять сокращение с усилием, которое будет меньше базового (эталонного значения); если коэффициент равен единице, «мышца» будет выполнять сокращение с эталонным усилием; если коэффициент больше единицы, «мышца» будет выполнять сокращение с усилием, которое будет больше базового (эталонного).

4 Программные модели нейропротеза

Как уже было сказано ранее, из биоэлектрического сигнала можно выделить общий компонент, являющийся командой к сокращению мышцы, и

применить его для управления системами протеза. Однако для корректной работы аппаратной части, необходимо наличие корректно работающего алгоритма считывания и обработки сигнала. Подобный алгоритм мы рассмотрим в этом разделе.

Известно, что мотонейроны не являются простыми проводниками сигнала, которые генерируются на более высоких уровнях иерархии нервной системы, а представляют собой компонент комплексных схем, выполняющих сложную обработку информации.

Моторные нейроны сгруппированы в столбчатые ядра спинного мозга, называемые пулами мотонейронов. Все мотонейроны в пуле иннервируют одну мышцу, и все мотонейроны, иннервирующие конкретную мышцу, входят в один и тот же пул мотонейронов. Таким образом, существует взаимно однозначная связь между мышцей и пулом моторных нейронов.

Каждое отдельное мышечное волокно в мышце иннервируется одним и только одним мотонейроном. Однако один мотонейрон может иннервировать множество мышечных волокон. Совокупность отдельного двигательного нейрона и всех мышечных волокон, которые он иннервирует, называется двигательной единицей. Количество волокон, иннервируемых двигательной единицей, называется коэффициентом ее иннервации.

Двигательный нейрон контролирует величину силы, действующей на мышечные волокна. Есть два принципа, которые регулируют взаимосвязь между активностью двигательных нейронов и мышечной силой: частота импульсации и принцип размера (правило Хеннемана) [62].

Мы считаем, что при правильной регистрации частот и интерпретации полученной информации с помощью определённого алгоритма, возможно заставить искусственную систему функционировать с точностью, которая будет схожа с естественной.

Для работы с моделью и для написания алгоритма использовали следующие программные обеспечения: Microsoft Visual Studio, C/C++, Python 3, Matplotlib.

Алгоритмы имплементированы на языках: C++ и Python.

4.1 Программная модель мотонейронной активности

Основой для моделирования является факт того, что движение конечности в суставе контролируются двумя противоположными наборами мышц, разгибателями и сгибателями, которые должны работать синхронно. Таким образом, когда нервно-мышечное веретено растягивается и активируется рефлекс растяжения, противоположная группа мышц должна подавляться, чтобы предотвратить работу, противодействующую результирующему сокращению одноименной мышцы. Это торможение осуществляется тормозным интернейроном в спинном мозге. Без этого взаимного торможения обе группы мышц могли бы сокращаться одновременно и работать друг против друга [63]. Исходя из этой информации, мы использовали особенности работы двух мышц-антагонистов для составления концепции нашей модели. Согласно ей, в

программной модели будет симулироваться процесс сгибания руки в локтевом суставе, в процессе которого задействованы две мышцы-антагониста: двуглавая мышца плеча (*biceps brachii)* и трехглавая мышца плеча (*musculus triceps brachii*). Активность последней должна оказывать ингибирующее воздействие на мотонейроны пула бицепса.

Для работы нашей модели необходимо воссоздать работу сети нейронов, которые образуют пул, иннервирующий волокна двуглавой мышцы плеча. Для этого мы воспользовались моделью Ижикевича, которая является математической моделью нейрона:

$$\begin{cases} C_m \frac{dV}{dt} m = k(V_m - V_r)(V_m - V_t) - U_m + I_{ex} + I_{syn} \\ \frac{dU_m}{dt} = a(b(V_m - V_r) - U_m), \end{cases} \quad (2)$$

Если $V_m \geq V_{peak}$, то

$$\begin{cases} V_m = c \\ U_m = U_m + d, \end{cases} \quad (3)$$

где Cm — ёмкость нейрона пкФ, Vm — мембранный потенциал мВ, Vpeak – пиковое значение мембранного потенциала при достижении которого происходит генерация спайка и сбрасывание значений Vm и Um, Vr, Vt — это вспомогательные параметры имеющие размерность напряжения, c — значение мембранного потенциала к которому сбрасывается состояние нейрона при возникновении спайка, Um — вспомогательная переменная. Isyn и Iex — суммарный синаптический ток и постоянный внешний приложенный ток, соответственно, пкА, a, b, d, k — вспомогательные параметры нейрона [64]. Далее, для проведения программного моделирования, использовали исходный код и скрипты для изображения графиков, указанные работе [64].

Исходный код представляет собой программу, написанную на языке C++, которая является имплементацией вышеописанной модели. При её запуске производятся расчёты, результаты которых выводятся в два файла формата csv (comma separated value).

Скрипты для вывода данных, в свою очередь, представлены программами, написанными на языке Python, которые опираются на библиотеку Matplotlib для визуализации значений, полученных в результате работы предыдущей программы.

Полный исходный код с пояснениями расположен в Приложении Б. Скрипты для изображения осциллограммы и растра активности нейронов с количеством их спайков находятся в Приложении В и Приложении Г соответственно.

Далее мы приступили непосредственно к симуляции и анализу результатов. В Таблице 4.1 указаны основные параметры каждой симуляции. Параметры взяты исходя из данных по моторным единицам двуглавой мышцы плеча человека [65]. Данные указаны в Таблице 4.2.

Параметры симуляции являются общими как для осциллограммы, так и для растра активности нейронов с количеством их спайков, так как обе эти репрезентации показывают конкретное состояние временного отрезка активности нейронной сети при заданных условиях. Графические материалы с результатами осциллограммы и растра активности нейронов с количеством их спайков находятся в Приложении Д и Приложении Е соответственно.

Таблица 4.1 – Параметры симуляций (параметры общие как для осциллограммы, так и для растра активности нейронов с количеством их спайков)

Номер симуляции	Число нейронов		Вероятность связи	Время симуляции (мс)
	Возбуждающие	Тормозные		
1	774	100	0,1	1000
2	724	150	0,1	1000
3	674	200	0,1	1000
4	624	250	0,1	1000
5	574	300	0,1	1000
6	524	350	0,1	1000
7	474	400	0,1	1000

Таблица 4.1 – Данные по моторным единицам двуглавой мышцы плеча

Мышца	Количество моторных аксонов	Количество мышечных волокон	Коэффициент иннервации
Двуглавая мышца плеча (*biceps brachii)*	774	580 000	750

4.2 Программная модель протезной системы

На основании анализа результатов и сопоставлении его с собранной теоретической базой, мы сформировали теоретический алгоритм, принимающий на вход данные от модели, и по результатам их обработки формирующий управляющий сигнал, на основании которого будет функционировать протез.

Алгоритм был реализован с помощью скрипта, написанным на языке Python, а результаты графически выводились с помощью библиотеки Matplotlib.

Алгоритм принимает на вход данные, сформированные с помощью описанной в предыдущей подглаве модели, на основе которых проводит вычисления и определяет относительную силу сокращения «мышцы» протеза.

Краткое описание алгоритма работы:

- В первую очередь, на основании показаний осциллограммы, определяется активирована ли искусственная мышца или нет (Рисунок 4.1);

- Если «мышца» активирована, то алгоритм считывает число спайков в одну миллисекунду (Рисунок 4.2);

- На основе этого числа будет получена сила сокращения, расчёты которой опираются на максимально число мотонейронов, которые могут активировать эту мышцу при определённых моделируемых параметрах;

- На основе силы сокращения происходят расчёты угловой скорости конечности и угла её сокращения.

Осциллограмма выступает выключателем «мышцы» протеза, так как последняя будет задействована выше определенного порога напряжения (-55 мВ). При отсутствии активирующих сигналов (необходимого напряжения), управляющий сигнал не будет задействовать искусственную мышцу, оставляя протез в режиме ожидания.

Исходный код, реализующий алгоритм для протезной системы находится в Приложении Ж

Результаты симуляции расположены в Приложении И и демонстрируют прямую взаимосвязь нейронной активности из предыдущей модели с силой сокращения «мышцы» протеза.

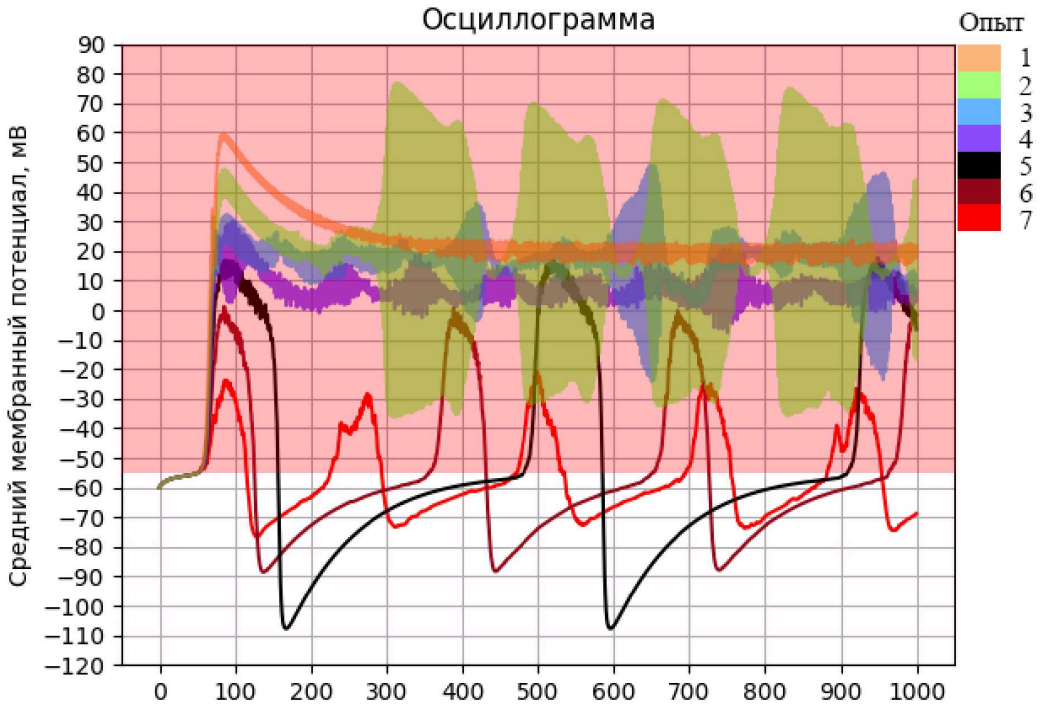


Рисунок 4.1 – Красная область обозначает, с какого напряжения протез начнет считывание

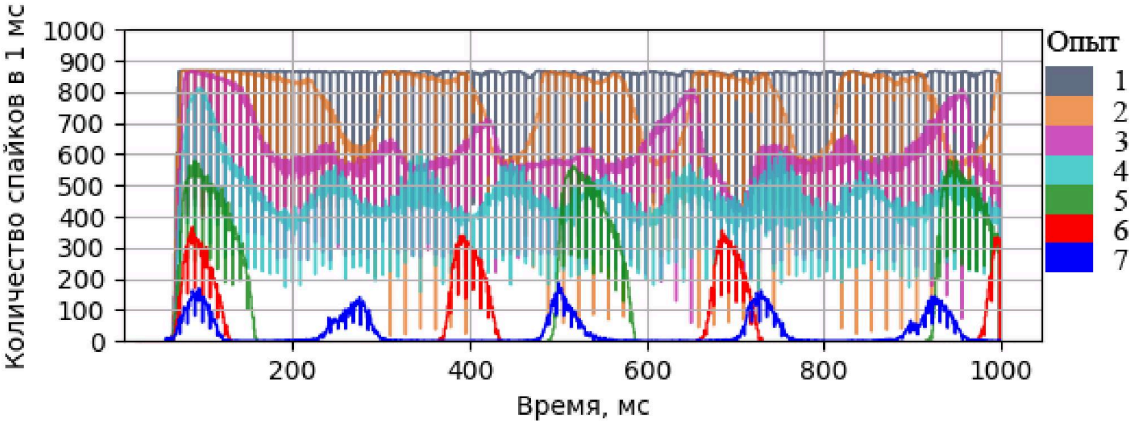


Рисунок 4.2 – Сравнение графиков спайковой активности

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В работе были в сравнительном аспекте исследованы мышечная и нервные ткани. Эти данные подтверждают предположения, выдвинутые во введении.

Во время работы также была смоделирована активность мотонейронного пула двуглавой мышцы в условиях работы с мышцей-антагонистом. На основе данных написана новая программа, способная к считыванию и обработке нейронного сигнала. Данная программа может служить основой для более сложных моделей, применимых в разработке нового типа протеза.

Выводы из работы сделаны следующие:

- Изучена различная реакция нервов и мышц на электрическое раздражение;
- Показано, что нерв является благоприятной средой для проведения сигнала, а следовательно, и перспективной проводящей системой, с которой можно снять его с наименьшим количеством искажений;
- Изучена возможность моделировать активность мотонейроной. С помощью симуляции получены данные;
- С помощью полученных данных написан код, способный к распознаванию и обработке нейронных сигналов;
- Показана возможность считывания и интерпретации нейронного сигнала с помощью соответствующих алгоритмов;
- Заложены теоретические основы для дальнейших разработок в этой области.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1 Жуков В.В., Пономарева Е.В. Анатомия нервной системы: Учебное пособие / Калинингр. ун-т. - Калининград, 1998. - 68 с.

2 Швырев А.А. Анатомия и физиология человека с основами общей патологии / А. А. Швырев; под. общ. ред.Р. Ф. Морозовой. — Изд. 5-е, стер. — Ростов н/Д : Феникс, 2012. — 411 с.

3 _Navarro, X., Krueger, T.B., Lago, N., Micera, S., Stieglitz, T. and Dario, P. (2005), A critical review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprostheses and hybrid bionic systems. Journal of the Peripheral Nervous System, 10: 229-258. https://doi.org/10.1111/j.1085-9489.2005.10303.x

4 Kandel, Eric R., James H. Schwartz, and Thomas M. Jassell. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2000. Print. https://catalog.nlm.nih.gov/discovery/fulldisplay?docid=alma998933803406676&context=L&vid=01NLM_INST:01NLM_INST&lang=en&search_scope=MyInstitution&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=LibraryCatalog&query=lds04,exact,101585704&sortby=date_d&facet=frbrgroupid,include,9015151690729709123&offset=0

5 Tupone MG, d'Angelo M, Castelli V, Catanesi M, Benedetti E, Cimini A. A State-of-the-Art of Functional Scaffolds for 3D Nervous Tissue Regeneration. Front Bioeng Biotechnol. 2021 Mar 18;9:639765. doi: 10.3389/fbioe.2021.639765. PMID: 33816451; PMCID: PMC8012845. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.639765

6 Fetal Brain Extracellular Matrix Boosts Neuronal Network Formation in 3D Bioengineered Model of Cortical Brain Tissue Disha Sood, Karolina Chwalek, Emily Stuntz, Dimitra Pouli, Chuang Du, Min Tang-Schomer, Irene Georgakoudi, Lauren D. Black, and David L. Kaplan ACS Biomaterials Science & Engineering 2016 2 (1), 131-140 DOI: 10.1021/acsbiomaterials.5b00446 https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsbiomaterials.5b00446

7 Jian Wang, Jin Zheng, Qixin Zheng, Yongchao Wu, Bin Wu, Shuai Huang, Weizhi Fang, Xiaodong Guo, FGL-functionalized self-assembling nanofiber hydrogel as a scaffold for spinal cord-derived neural stem cells, Materials Science and Engineering: C, Volume 46, 2015, Pages 140-147, ISSN 0928-4931, https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.10.019. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493114006390)

8 _Daniel J. Macaya, Kazuhide Hayakawa, Ken Arai, Myron Spector, Astrocyte infiltration into injectable collagen-based hydrogels containing FGF-2 to treat spinal cord injury, Biomaterials, Volume 34, Issue 14, 2013, Pages 3591-3602, ISSN 0142-9612, https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.12.050.

9 Fu-Yu Hsieh, Hsin-Hua Lin, Shan-hui Hsu, 3D bioprinting of neural stem cell-laden thermoresponsive biodegradable polyurethane hydrogel and potential in

central nervous system repair, Biomaterials, Volume 71, 2015, Pages 48-57, ISSN 0142-9612, https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.08.028.

10 Wei Zhu, Harris BT, Zhang LG. Gelatin methacrylamide hydrogel with graphene nanoplatelets for neural cell-laden 3D bioprinting. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2016 Aug;2016:4185-4188. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591649. PMID: 28269205. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28269205/

11 Thompson CH, Zoratti MJ, Langhals NB, Purcell EK. Regenerative Electrode Interfaces for Neural Prostheses. Tissue Eng Part B Rev. 2016 Apr;22(2):125-35. doi: 10.1089/ten.TEB.2015.0279. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26421660. https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2015.0279

12 Russell, C., Roche, A.D. & Chakrabarty, S. Peripheral nerve bionic interface: a review of electrodes. Int J Intell Robot Appl 3, 11–18 (2019). https://doi.org/10.1007/s41315-019-00086-3

13 Lissandrello CA, Gillis WF, Shen J, Pearre BW, Vitale F, Pasquali M, Holinski BJ, Chew DJ, White AE, Gardner TJ. A micro-scale printable nanoclip for electrical stimulation and recording in small nerves. J Neural Eng. 2017 Jun;14(3):036006. doi: 10.1088/1741-2552/aa5a5b. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28323640. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323640/

14 Yildiz KA, Shin AY, Kaufman KR. Interfaces with the peripheral nervous system for the control of a neuroprosthetic limb: a review. J Neuroeng Rehabil. 2020 Mar 10;17(1):43. doi: 10.1186/s12984-020-00667-5. PMID: 32151268; PMCID: PMC7063740. https://doi.org/10.1186/s12984-020-00667-5

15 Naples, Gregory G., et al. "A spiral nerve cuff electrode for peripheral nerve stimulation." IEEE transactions on biomedical engineering 35.11 (1988): 905-916. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=IEEE+Trans+Biomed+Eng.&title=A+spiral+nerve+cuff+electrode+for+peripheral+nerve+stimulation&author=GG+Naples&author=JT+Mortimer&author=A+Scheiner&author=JD+Sweeney&volume=35&issue=11&publication_year=1988&pages=905-916&pmid=3198136&doi=10.1109/10.8670&

16 Grill, Warren M., and J. Thomas Mortimer. "Neural and connective tissue response to long-term implantation of multiple contact nerve cuff electrodes." Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials 50.2 (2000): 215-226. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-4636(200005)50:2%3C215::AID-JBM17%3E3.0.CO;2-A

17 Ning Xue, Tao Sun, Wei Mong Tsang, Ignacio Delgado-Martinez, Sang-Hoon Lee, Swathi Sheshadri, Zhuolin Xiang, Srinivas Merugu, Yuandong Gu, Shih-Cheng Yen, Nitish V. Thakor, Polymeric C-shaped cuff electrode for recording of

peripheral nerve signal, Sensors and Actuators B: Chemical, Volume 210, 2015, Pages 640-648, ISSN 0925-4005, https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.01.006.

18 Sanghoon Lee, Swathi Sheshadri, Zhuolin Xiang, Ignacio Delgado-Martinez, Ning Xue, Tao Sun, Nitish V. Thakor, Shih-Cheng Yen, Chengkuo Lee, Selective stimulation and neural recording on peripheral nerves using flexible split ring electrodes, Sensors and Actuators B: Chemical, Volume 242, 2017, Pages 1165-1170, ISSN 0925-4005, https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.09.127.

19 Xiang Z, Yen SC, Sheshadri S, Xue N, Lee SH, Wang J, Thakor NV, Lee C. Flexible and self-adaptive neural ribbon with three-dimensional electrodes for sciatic nerve recording. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2015;2015:3157-60. doi: 10.1109/EMBC.2015.7319062. PMID: 26736962. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26736962/

20 Dweiri YM, Stone MA, Tyler DJ, McCallum GA, Durand DM. Fabrication of High Contact-Density, Flat-Interface Nerve Electrodes for Recording and Stimulation Applications. J Vis Exp. 2016 Oct 4;(116):54388. doi: 10.3791/54388. PMID: 27768048; PMCID: PMC5092158. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5092158/

21 Cobo, Angelica M., et al. "Parylene-based cuff electrode with integrated microfluidics for peripheral nerve recording, stimulation, and drug delivery." Journal of Microelectromechanical Systems 28.1 (2018): 36-49. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Microelectromech+S.&title=Parylene-Based+Cuff+Electrode+With+Integrated+Microfluidics+for+Peripheral+Nerve+Recording,+Stimulation,+and+Drug+Delivery&author=AM+Cobo&author=CE+Larson&author=+KS&author=JA+Miranda&author=S+Elyahoodayan&volume=28&issue=1&publication_year=2019&pages=36-49&doi=10.1109/JMEMS.2018.2881908&

22 Freeberg MJ, Stone MA, Triolo RJ, Tyler DJ. The design of and chronic tissue response to a composite nerve electrode with patterned stiffness. J Neural Eng. 2017 Jun;14(3):036022. doi: 10.1088/1741-2552/aa6632. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28287078; PMCID: PMC5713483. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713483/

23 Charkhkar H, Shell CE, Marasco PD, Pinault GJ, Tyler DJ, Triolo RJ. High-density peripheral nerve cuffs restore natural sensation to individuals with lower-limb amputations. Journal of Neural Engineering. 2018;15(5):056002. doi: 10.1088/1741-2552/aac964. https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1741-2552/aac964#references

24 Veltink PH, van Veen BK, Struijk JJ, Holsheimer J, Boom HB. A modeling study of nerve fascicle stimulation. IEEE Trans Biomed Eng. 1989 Jul;36(7):683-92. doi: 10.1109/10.32100. PMID: 2744792. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2744792/

25 Rijnbeek EH, Eleveld N, Olthuis W. Update on Peripheral Nerve Electrodes for Closed-Loop Neuroprosthetics. Front Neurosci. 2018 May 28;12:350. doi: 10.3389/fnins.2018.00350. PMID: 29910705; PMCID: PMC5992394. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00350

26 Thota AK, Kuntaegowdanahalli S, Starosciak AK, Abbas JJ, Orbay J, Horch KW, Jung R. A system and method to interface with multiple groups of axons in several fascicles of peripheral nerves. J Neurosci Methods. 2015 Apr 15;244:78-84. doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.07.020. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25092497; PMCID: PMC4312748. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.07.020

27 Pena AE, Kuntaegowdanahalli SS, Abbas JJ, Patrick J, Horch KW, Jung R. Mechanical fatigue resistance of an implantable branched lead system for a distributed set of longitudinal intrafascicular electrodes. J Neural Eng. 2017 Dec;14(6):066014. doi: 10.1088/1741-2552/aa814d. PMID: 29131813; PMCID: PMC5736390. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5736390/

28 Hoffmann, Klaus-Peter & Koch, Klaus & Doerge, T. & Micera, Silvestro. (2006). New technologies in manufacturing of different implantable microelectrodes as an interface to the peripheral nervous system. 414 - 419. 10.1109/BIOROB.2006.1639123. https://www.researchgate.net/publication/4245278_New_technologies_in_manufacturing_of_different_implantable_microelectrodes_as_an_interface_to_the_peripheral_nervous_system

29 Oddo CM, Raspopovic S, Artoni F, Mazzoni A, Spigler G, Petrini F, Giambattistelli F, Vecchio F, Miraglia F, Zollo L, Di Pino G, Camboni D, Carrozza MC, Guglielmelli E, Rossini PM, Faraguna U, Micera S. Intraneural stimulation elicits discrimination of textural features by artificial fingertip in intact and amputee humans. Elife. 2016 Mar 8;5:e09148. doi: 10.7554/eLife.09148. PMID: 26952132; PMCID: PMC4798967. https://doi.org/10.7554/eLife.09148

30 D'Anna E, Valle G, Mazzoni A, Strauss I, Iberite F, Patton J, et al. A closed-loop hand prosthesis with simultaneous intraneural tactile and position feedback. Science Robotics. 2019;4(27):eaau8892. doi: 10.1126/scirobotics.aau8892. https://www.science.org/doi/10.1126/scirobotics.aau8892

31 Petrini FM, Valle G, Bumbasirevic M, Barberi F, Bortolotti D, Cvancara P, Hiairrassary A, Mijovic P, Sverrisson AÖ, Pedrocchi A, Divoux JL, Popovic I, Lechler K, Mijovic B, Guiraud D, Stieglitz T, Alexandersson A, Micera S, Lesic A, Raspopovic S. Enhancing functional abilities and cognitive integration of the lower limb prosthesis. Sci Transl Med. 2019 Oct 2;11(512):eaav8939. doi: 10.1126/scitranslmed.aav8939. PMID: 31578244. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578244/

32 Cutrone A, Sergi PN, Bossi S, Micera S. Modelization of a self-opening peripheral neural interface: a feasibility study. Med Eng Phys. 2011 Dec;33(10):1254-

61. doi: 10.1016/j.medengphy.2011.06.001. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21719340. https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.06.001

33 Cutrone A, Del Valle J, Santos D, Badia J, Filippeschi C, Micera S, Navarro X, Bossi S. A three-dimensional self-opening intraneural peripheral interface (SELINE). J Neural Eng. 2015 Feb;12(1):016016. doi: 10.1088/1741-2560/12/1/016016. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25605565. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605565/

34 Webster, J.G., Osborn, L.E., Betthauser, J.L. and Thakor, N.V. (2022). Neural Prostheses. In Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering, J.G. Webster (Ed.). https://doi.org/10.1002/047134608X.W1424.pub2

35 Clark GA, Ledbetter NM, Warren DJ, Harrison RR. Recording sensory and motor information from peripheral nerves with Utah Slanted Electrode Arrays. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;2011:4641-4. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091149. PMID: 22255372. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22255372/

36 Wark HA, Sharma R, Mathews KS, Fernandez E, Yoo J, Christensen B, Tresco P, Rieth L, Solzbacher F, Normann RA, Tathireddy P. A new high-density (25 electrodes/mm²) penetrating microelectrode array for recording and stimulating sub-millimeter neuroanatomical structures. J Neural Eng. 2013 Aug;10(4):045003. doi: 10.1088/1741-2560/10/4/045003. Epub 2013 May 31. PMID: 23723133. https://doi.org/10.1088/1741-2560/10/4/045003

37 Lago N, Udina E, Ramachandran A, Navarro X. Neurobiological assessment of regenerative electrodes for bidirectional interfacing injured peripheral nerves. IEEE Trans Biomed Eng. 2007 Jun;54(6 Pt 1):1129-37. doi: 10.1109/TBME.2007.891168. PMID: 17554832. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17554832/

38 F. Rattay, The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system, Neuroscience, Volume 89, Issue 2, 1999, Pages 335-346, ISSN 0306-4522, https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00330-3

39 Günter, C., Delbeke, J. & Ortiz-Catalan, M. Safety of long-term electrical peripheral nerve stimulation: review of the state of the art. J NeuroEngineering Rehabil 16, 13 (2019). https://doi.org/10.1186/s12984-018-0474-8

40 Cogan SF, Ludwig KA, Welle CG, Takmakov P. Tissue damage thresholds during therapeutic electrical stimulation. J Neural Eng. 2016 Apr;13(2):021001. doi: 10.1088/1741-2560/13/2/021001. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26792176; PMCID: PMC5386002. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26792176/

41 Agnew WF, Yuen TG, McCreery DB. Morphologic changes after prolonged electrical stimulation of the cat's cortex at defined charge densities. Exp Neurol. 1983 Feb;79(2):397-411. doi: 10.1016/0014-4886(83)90221-2. PMID: 6822271. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6822271/

42 McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, Bullara L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. IEEE Trans Biomed Eng. 1990 Oct;37(10):996-1001. doi: 10.1109/10.102812. PMID: 2249872. https://doi.org/10.1016/0014-4886(83)90221-2

43 Shannon RV. A model of safe levels for electrical stimulation. IEEE Trans Biomed Eng. 1992 Apr;39(4):424-6. doi: 10.1109/10.126616. PMID: 1592409. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1592409/

44 Hallett, M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature 406, 147–150 (2000). https://doi.org/10.1038/35018000

45 Jia X, Koenig MA, Zhang X, Zhang J, Chen T, Chen Z. Residual motor signal in long-term human severed peripheral nerves and feasibility of neural signal-controlled artificial limb. J Hand Surg Am. 2007 May-Jun;32(5):657-66. doi: 10.1016/j.jhsa.2007.02.021. PMID: 17482005. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2007.02.021

46 Frost, C.M., Ursu, D.C., Flattery, S.M. et al. Regenerative peripheral nerve interfaces for real-time, proportional control of a Neuroprosthetic hand. J NeuroEngineering Rehabil 15, 108 (2018). https://doi.org/10.1186/s12984-018-0452-1

47 Kuiken TA, Li G, Lock BA, et al. Targeted Muscle Reinnervation for Real-time Myoelectric Control of Multifunction Artificial Arms. JAMA. 2009;301(6):619–628. doi:10.1001/jama.2009.116 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/183371

48 Osborn, Luke & Iskarous, Mark & Thakor, Nitish. (2020). Sensing and Control for Prosthetic Hands in Clinical and Research Applications. 10.1016/B978-0-12-814659-0.00022-9 http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-814659-0.00022-9

49 Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. Nature. 2008 Jun 19;453(7198):1098-101. doi: 10.1038/nature06996. Epub 2008 May 28. PMID: 18509337. https://doi.org/10.1038/nature06996

50 Kelly RC, Smith MA, Samonds JM, et al. Comparison of recordings from microelectrode arrays and single electrodes in the visual cortex. J Neurosci. 2007;27(2):261-264. doi:10.1523/JNEUROSCI.4906-06.2007 https://doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.4906-06.2007

51 Levick WR. Another tungsten microelectrode. Med Biol Eng. 1972 Jul;10(4):510-5. doi: 10.1007/BF02474199. PMID: 4627562. https://doi.org/10.1007/bf02474199

52 Snider RK, Kabara JF, Roig BR, Bonds AB. Burst Firing and Modulation of Functional Connectivity in Cat Striate Cortex. Journal of Neurophysiology. 1998;80(2):730-44. doi: 10.1152/jn.1998.80.2.730. https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.2.730

53 Samonds JM, Zhou Z, Bernard MR, Bonds AB. Synchronous Activity in Cat Visual Cortex Encodes Collinear and Cocircular Contours. Journal of Neurophysiology. 2006;95(4):2602-16. doi: 10.1152/jn.01070.2005. https://doi.org/10.1152/jn.01070.2005

54 Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. Semin Immunol. 2008 Apr;20(2):86-100. doi: 10.1016/j.smim.2007.11.004. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18162407; PMCID: PMC2327202. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2327202/

55 Kozai TD, Jaquins-Gerstl AS, Vazquez AL, Michael AC, Cui XT. Brain tissue responses to neural implants impact signal sensitivity and intervention strategies. ACS Chem Neurosci. 2015 Jan 21;6(1):48-67. doi: 10.1021/cn500256e. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25546652; PMCID: PMC4304489. https://doi.org/10.1021%2Fcn500256e

56 Petrini FM, Valle G, Strauss I, Granata G, Di Iorio R, D'Anna E, Čvančara P, Mueller M, Carpaneto J, Clemente F, Controzzi M, Bisoni L, Carboni C, Barbaro M, Iodice F, Andreu D, Hiairrassary A, Divoux JL, Cipriani C, Guiraud D, Raffo L, Fernandez E, Stieglitz T, Raspopovic S, Rossini PM, Micera S. Six-Month Assessment of a Hand Prosthesis with Intraneural Tactile Feedback. Ann Neurol. 2019 Jan;85(1):137-154. doi: 10.1002/ana.25384. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30474259. https://doi.org/10.1002/ana.25384

57 Grill WM, Norman SE, Bellamkonda RV. Implanted Neural Interfaces: Biochallenges and Engineered Solutions. Annual Review of Biomedical Engineering. 2009;11(1):1-24. doi: 10.1146/annurev-bioeng-061008-124927. https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-bioeng-061008-124927

58 Cheung KC. Implantable microscale neural interfaces. Biomed Microdevices. 2007 Dec;9(6):923-38. doi: 10.1007/s10544-006-9045-z. PMID: 17252207. https://doi.org/10.1007/s10544-006-9045-z

59 Woo SL, Kung TA, Brown DL, Leonard JA, Kelly BM, Cederna PS. Regenerative Peripheral Nerve Interfaces for the Treatment of Postamputation Neuroma Pain: A Pilot Study. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Dec 27;4(12):e1038. doi: 10.1097/GOX.0000000000001038. PMID: 28293490; PMCID: PMC5222635. https://doi.org/10.1097%2FGOX.0000000000001038

60 Ludvig, Elliot & Bellemare, Marc & Pearson, Keir. (2011). A Primer on Reinforcement Learning in the Brain: Psychological, Computational, and Neural Perspectives. 10.4018/978-1-60960-021-1.ch006. http://dx.doi.org/10.4018/978-1-60960-021-1.ch006

61 Маркеева С.С., Сраилова Г.Т., Аскарова З.А. Руководство к лабораторным занятиям по физиологии человека и животных: учебное пособие. – Алматы: Қазақ университеті, 2012. – 151 с. ISBN 978-601-247-545-6

62 Knierim, J., 2022. Motor Units and Muscle Receptors (Section 3, Chapter 1) Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences | Department

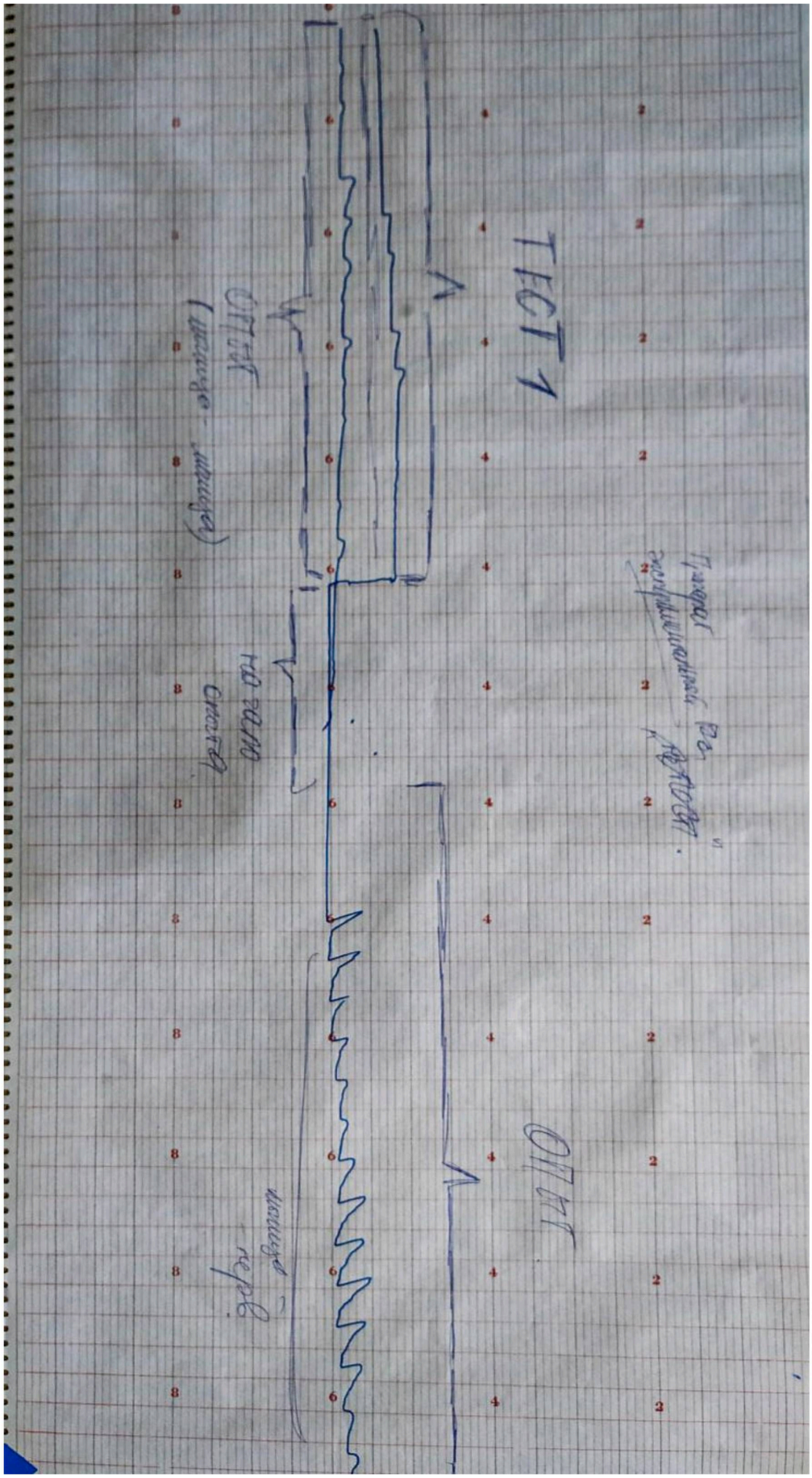
of Neurobiology and Anatomy - The University of Texas Medical School at Houston. [online] Nba.uth.tmc.edu. Available at: https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s3/chapter01.html

63 Knierim, J., 2022. Motor Units and Muscle Receptors (Section 3, Chapter 2) Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences | Department of Neurobiology and Anatomy - The University of Texas Medical School at Houston. [online] Nba.uth.tmc.edu. Available at: https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s3/chapter02.html

64 Есир П. М., Симонов А. Ю. «ВВЕДЕНИЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫЕ GPGPU ВЫЧИСЛЕНИЯ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИНАМИКИ СПАЙКОВЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ» Учебно-методическое пособие.: маг-р дис. Радиофизика: 011800. - Нижний Новгород, 2014. http://hpc-education.unn.ru/files/5-100-Materials/7.1.3_Publications/16/Esir_gpgpu_last.pdf

65 Motor unit of mammalian muscle. F Buchthal and H Schmalbruch Physiological Reviews 1980 60:1, 90-142 https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/physrev.1980.60.1.90

Приложение А



Приложение Б

```
/*
 * neuronet.cpp
 *
 *  Created on: 04.11.2013
 *      Author: Pavel Esir
 *      Modified by: Nikita Usukin
 *      Adapted by: Arthur Mukhortov
 */
#include <iostream>
#include <fstream>
#include <cstdlib>
#include <cmath>

const float h     = .5f;      // временной шаг интегрирования
const int   Tsim  = 1000/.5f; // время симуляции в дискретных отсчетах
const int   Nexc  = 574;      // Количество возбуждающих (exc) нейронов
const int   Ninh  = 400;      // Количество тормозных (inh) нейронов
const int   Nneur = Nexc + Ninh;
const int   Ncon  = Nneur*Nneur*0.1f; // Количество связей,
            // 0.1 это вероятность связи между 2-мя случайными нейронами

float Vms[Nneur][Tsim]; // мембранные потенциалы
float Ums[Nneur][Tsim]; // вспомогательные переменные модели Ижикевича
float Iex[Nneur];       // внешний постоянный ток приложенный к нейрону
float Isyn[Nneur];      // синаптический ток на каждый нейрон

int pre_conns[Ncon];    // индексы пресинаптических нейронов
int post_conns[Ncon];   // индексы постсинаптических нейронов
float weights[Ncon];    // веса связей
float y[Ncon][Tsim];    // переменная модулирующая синаптический ток в зависимости от спайков на пресинапсе

float psc_excxpire_time = 4.0f; // характерное время спадания постсинаптического тока, мс
float minWeight = 50.0f; // веса, размерность пкА
float maxWeight = 100.0f;

// Параметры нейрона
float Iex_max = 40.0f; // максимальный приложенный к нейрону ток 50 пкА
float a       = 0.02f;
```

Продолжение приложения Б

```
float b      = 0.5f;
float c      = -40.0f; // значение мембранного потенциала до которого он сбрасываеться после спайка
float d      = 100.0f;
float k      = 0.5f;
float Vr     = -60.0f;
float Vt     = -45.0f;
float Vpeak  = 35.0f;  // максимальное значение мембранного потенциала, при котором происходит сброс до значения c
float V0     = -60.0f; // начальное значение для мембранного потенциала
float U0     = 0.0f;   // начальное значение для вспомогательной переменной
float Cm     = 50.0f;  // электрическая ёмкость нейрона, размерность пкФ

float spike_times[Nneur*Tsim]; // времена спайков
int spike_neurons[Nneur*Tsim]; // соответвующие номера нейронов
int spike_num = 0;

using namespace std;

void init_connections(){
   for (int con_idx = 0; con_idx < Ncon; ){
         // случайно выбираем постсипантические и пресинаптические нейроны
      int pre = rand() % Nneur;
      int post = rand() % Nneur;
      pre_conns[con_idx] = pre;
      post_conns[con_idx] = post;
      weights[con_idx] = (rand() % ((int)(maxWeight - minWeight)*10))/10.0f + minWeight;
      if (pre >= Nexc){
         // если пресинаптический нейрон тормозной, то вес связи идет со знаком минус
         weights[con_idx] = -weights[con_idx];
      }
      y[con_idx][0] = 0.0f;
      con_idx++;
   }
}

void init_neurons(){
   for (int neur_idx = 0; neur_idx < Nneur; neur_idx++){
      // случайно разбрасываем приложенные токи
```

```
Iex[neur_idx] = ((float) rand() / RAND_MAX) * Iex_max;
        Isyn[neur_idx] = 0.0f;
        Vms[neur_idx][0] = V0;
        Ums[neur_idx][0] = U0;
    }
}

float izhik_Vm(int neuron, int time){
        return (k*(Vms[neuron][time] - Vr)*(Vms[neuron][time] - Vt) -
Ums[neuron][time] + Iex[neuron] + Isyn[neuron])/Cm;
}

float izhik_Um(int neuron, int time){
    return a*(b*(Vms[neuron][time] - Vr) - Ums[neuron][time]);
}

void save2file(){
    ofstream res_file;
    res_file.open("rastr.csv");
    for (int k = 0; k < spike_num; k++){
        res_file << spike_times[k] << "; " << spike_neurons[k] + 1 << "; " << endl;
    }
    res_file.close();

    // Вычисление среднего по всей сети мембранного потенциала в каждый
момент времени
    // нечто наподобие электроэнцефалографии
    res_file.open("oscill.csv");
    for (int t = 0; t < Tsim; t++){
        float Vm_mean= 0.0f;
        for (int m = 0; m < Nneur; m++){
            Vm_mean += Vms[m][t];
        }
        Vm_mean /= Nneur;
        res_file << t*h << "; " << Vm_mean << "; " << endl;
    }
    res_file.close();
}

int main(){
    init_connections();
    init_neurons();
```

Продолжение приложения Б

```
float expire_coeff = exp(-h/psc_excxpire_time);
   for (int t = 1; t < Tsim; t++){
      // проходим по всем нейронам
      for (int neur = 0; neur < Nneur; neur++){
         Vms[neur][t] = Vms[neur][t-1] + h*izhik_Vm(neur, t-1);
         Ums[neur][t] = Ums[neur][t-1] + h*izhik_Um(neur, t-1);
         Isyn[neur] = 0.0f;

         if (Vms[neur][t-1] >Vpeak){
            Vms[neur][t] = c;
            Ums[neur][t] = Ums[neur][t-1] + d;
            spike_times[spike_num] = t*h;
            spike_neurons[spike_num] = neur;
            spike_num++;
         }
      }

      // проходим по всем связям
      for (int con = 0; con < Ncon; con++){
         y[con][t] = y[con][t-1]*expire_coeff;

         if (Vms[pre_conns[con]][t-1] > Vpeak){
            y[con][t] += 1.0f;
         }
         Isyn[post_conns[con]] += y[con][t]*weights[con];
      }
   }
   save2file();
   return 0;
}
```

Приложение В

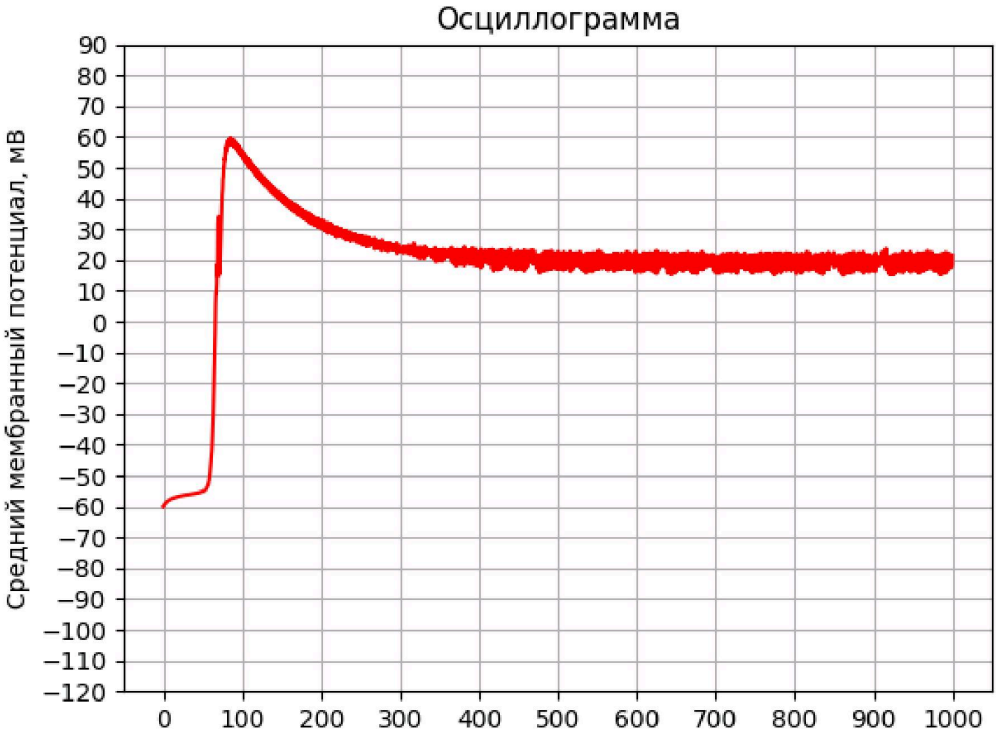
```
# -*- coding: utf-8 -*-

'''
Created on 27.09.2012

@author: Esir Pavel
modified by: Nikita Usukin
adapted by: Arthur Mukhortov
'''

import csv
from tokenize import Double
import numpy as np

import matplotlib.pyplot as pl
import matplotlib.ticker as ticker

t = []
V_mean = []

with open ('oscill.csv', 'r') as csvfile:
    plots = csv.reader(csvfile, delimiter=';')

    for row in plots:
        t.append(float(row[0]))
        V_mean.append(float(row[1]))


fig, ax = pl.subplots()
ax.set_facecolor('#00000000')
ax.plot(t, V_mean, "r")
ax.set_xticks(np.arange(0, 1000+10, 100.0))
ax.set_yticks(np.arange(-120, 100, 10.0))
pl.title(u"Осциллограмма")
pl.ylabel(u'Средний мембранный потенциал, мВ')
pl.grid()
fig.show()
pl.show()
```

Приложение Г

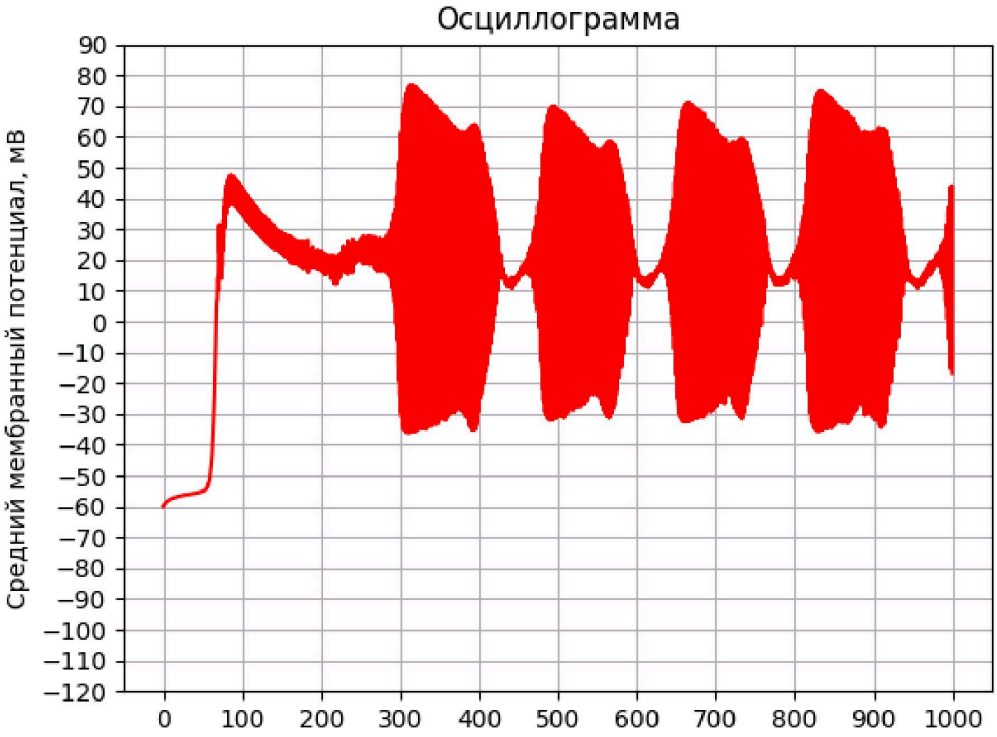
```
# -*- coding: utf-8
'''
Created on 06.11.2013

@author: Esir Pavel
modified by: Nikita Usukin
adapted by: Arthur Mukhortov
'''
import csv
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as pl

f = open('rastr.csv', "r")
rdr = csv.reader(f,delimiter=";")
times = []
neurons = []
for l in rdr:
    times.append(l[0])
    neurons.append(l[1])
f.close()

times = np.array(times, dtype="float")
neurons = np.array(neurons, dtype="int")
fig, (ax00, ax10) = pl.subplots(2, 1, facecolor = '#00000000')
ax00.set_facecolor('#00000000')
ax10.set_facecolor('#00000000')
ax00.scatter(times, neurons, 1, "black", lw=0)
ax00.set_xticks(np.arange(0, 1000, 100))
ax00.set_yticks(np.arange(0, 1100, 100))
ax00.set_title(u"Растр активности")
ax00.set_ylabel(u"Номер нейрона")
ax00.grid()
hi = ax10.hist(times, bins = int(times[-1]), histtype='step', color = 'b')
ax10.set_yticks(np.arange(0, 1100, 100))
ax10.set_ylabel(u"Количество спайков в 1 мс")
ax10.set_xlabel(u"Время, мс")
ax10.grid()
pl.show()
```

Приложение Д

Симуляция 1



Симуляция 2



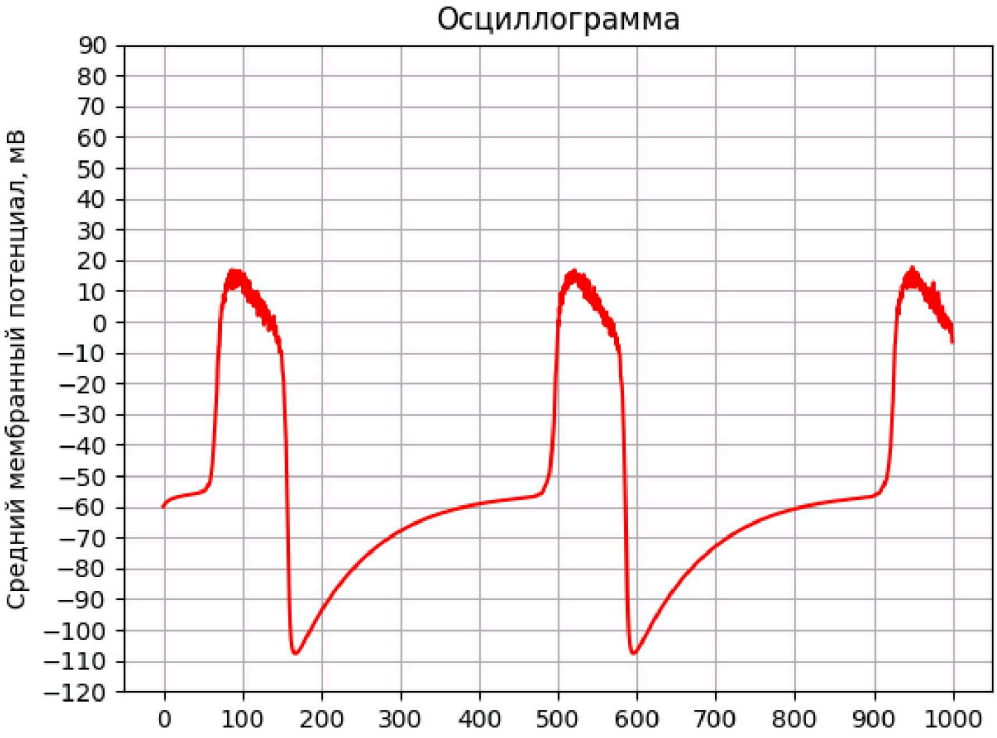
Продолжение приложения Д

Симуляция 3

Симуляция 4

Продолжение приложения Д

Симуляция 5



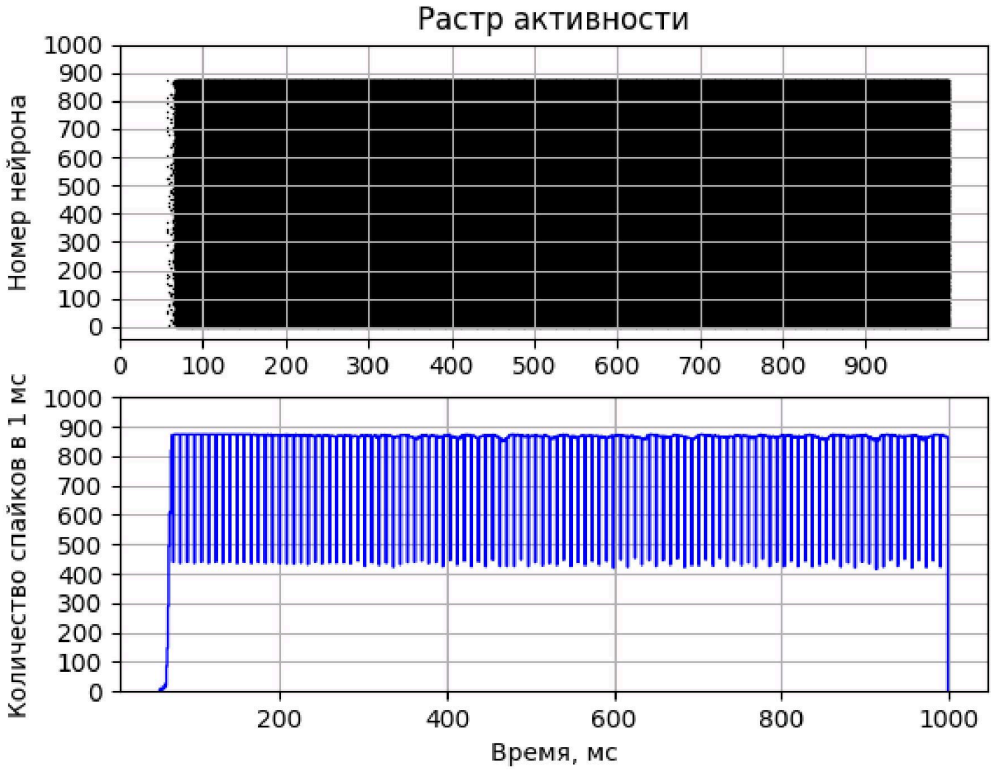
Симуляция 6

Продолжение приложения Д

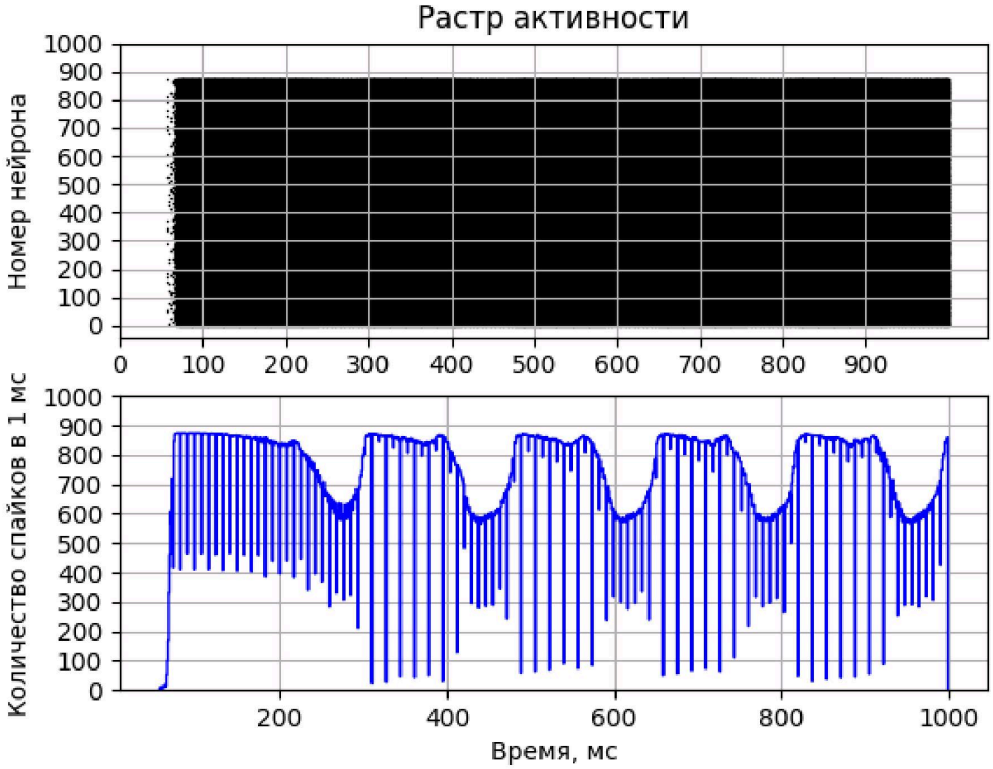
Симуляция 7

Приложение Е

Симуляция 1

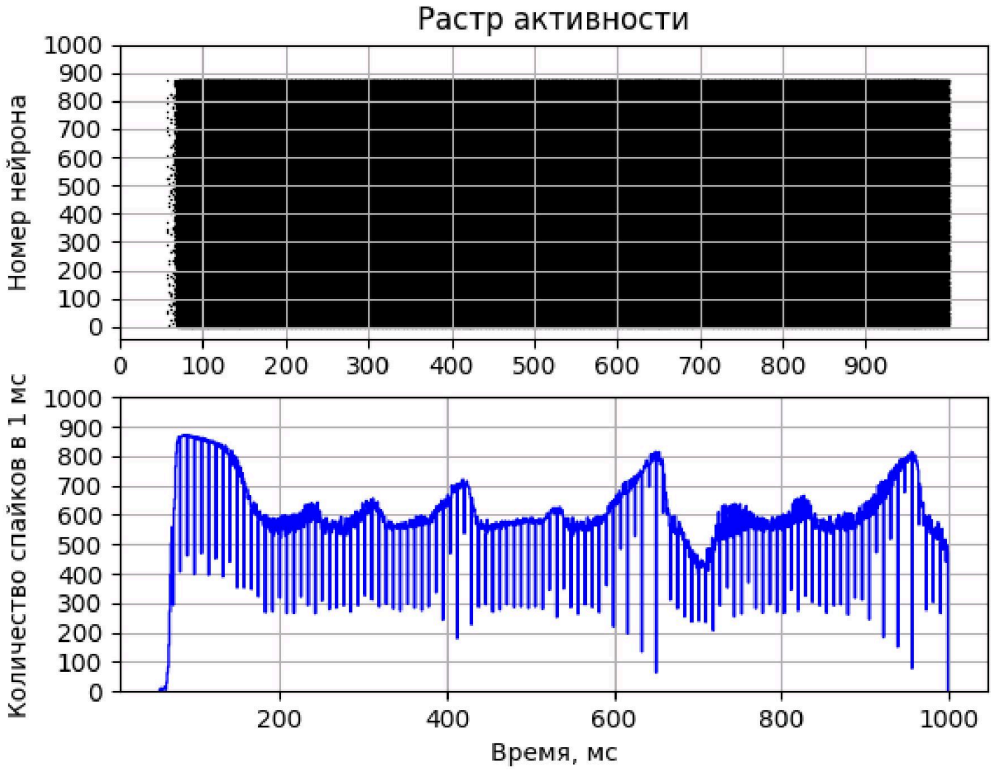


Симуляция 2

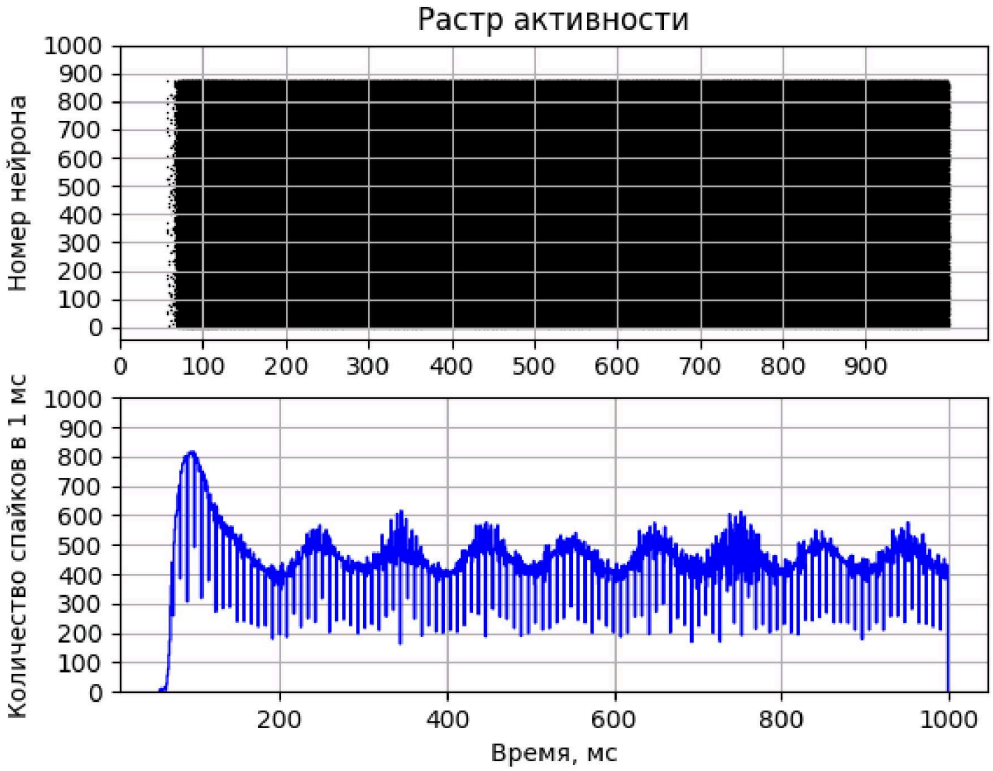


Продолжение приложения Е

Симуляция 3

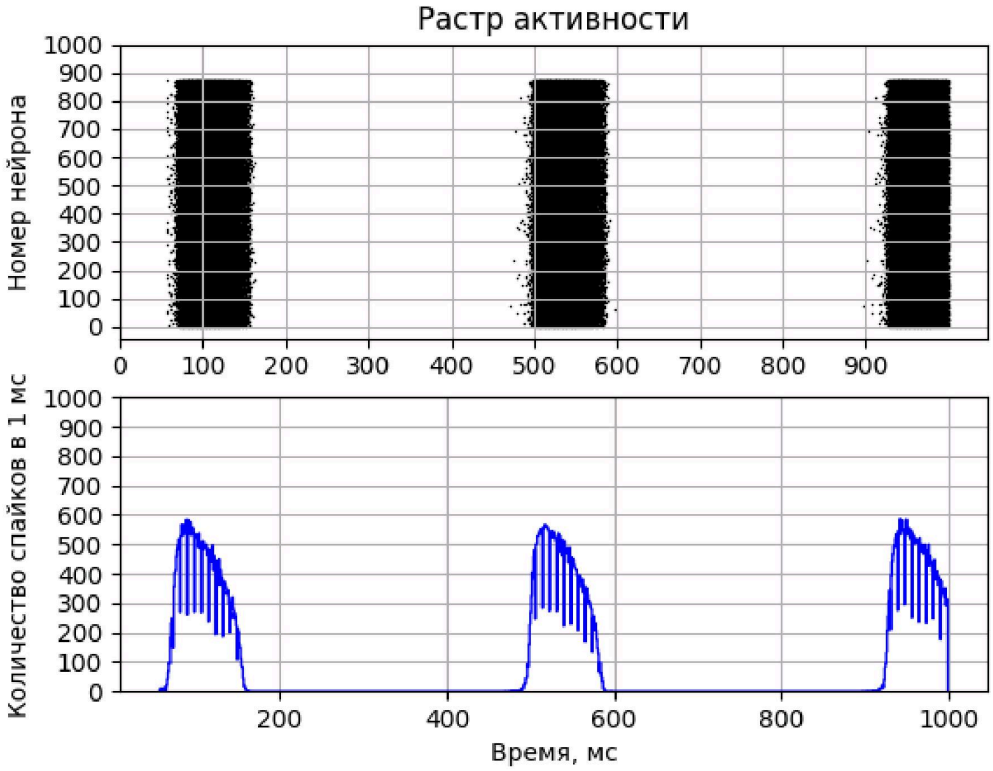


Симуляция 4

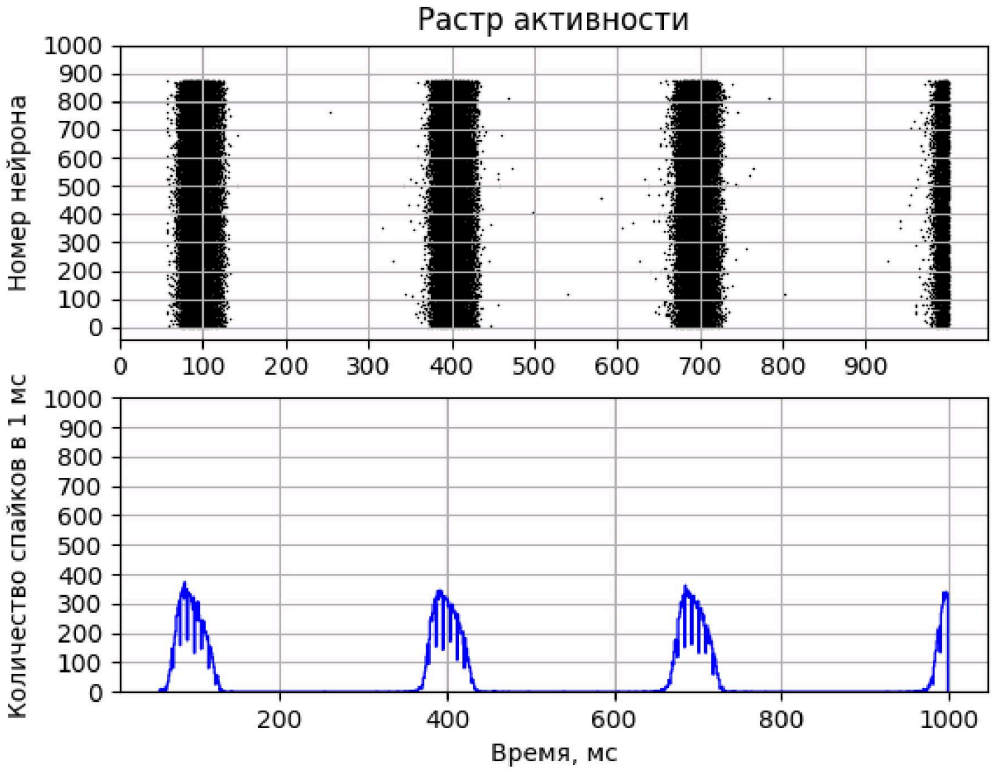


Продолжение приложения Е

Симуляция 5

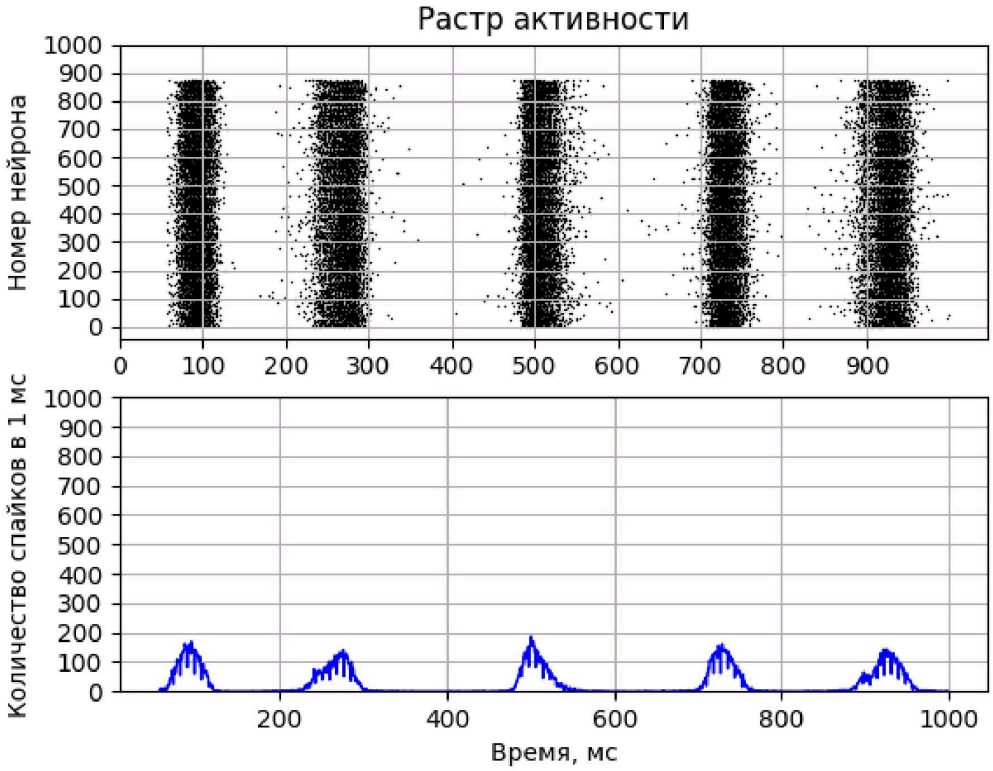


Симуляция 6



Продолжение приложения Е

Симуляция 7



Приложение Ж

```
import csv
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

# взаимосвязанные массивы (группа 1), в которые будет записана информация из второго файла (oscill.csv)
times = []   # содержит временные отметки активации нейронов. На один элемент массива приходится один активированный нейрон
neurons = [] # содержит номера активировавшихся нейронов

# чтение первого файла (rastr.csv), запись данных в массивы
with open('rastr.csv', "r") as csvfile:
    rdr = csv.reader(csvfile, delimiter=';')

    for row in rdr:
        times.append(float(row[0]))
        neurons.append(float(row[1]))
# конец чтения

# взаимосвязанные массивы (группа 2), в которые будет записана информация из второго файла (oscill.csv)
t = []      # содержит временную шкалу
V_mean = [] # содержит значение мембранного потенциала

# чтение второго файла (oscill.csv), запись данных в массивы
with open ('oscill.csv', 'r') as csvfile:
    rdr = csv.reader(csvfile, delimiter=';')

    for row in rdr:
        t.append(float(row[0]))
        V_mean.append(float(row[1]))
# конец чтения

activation = [] # массив, содежащий значение информацию о том, активна ли мышца (протез), взаимосвязан с массивами t и V_mean (группа 1)
activation_V = -55.0 # переменная, задающая порог напряжения для активации искусственной мышцы протеза.

# заполнение массива значениями
for V in V_mean:
    if V > activation_V:
        activation.append(True)
```

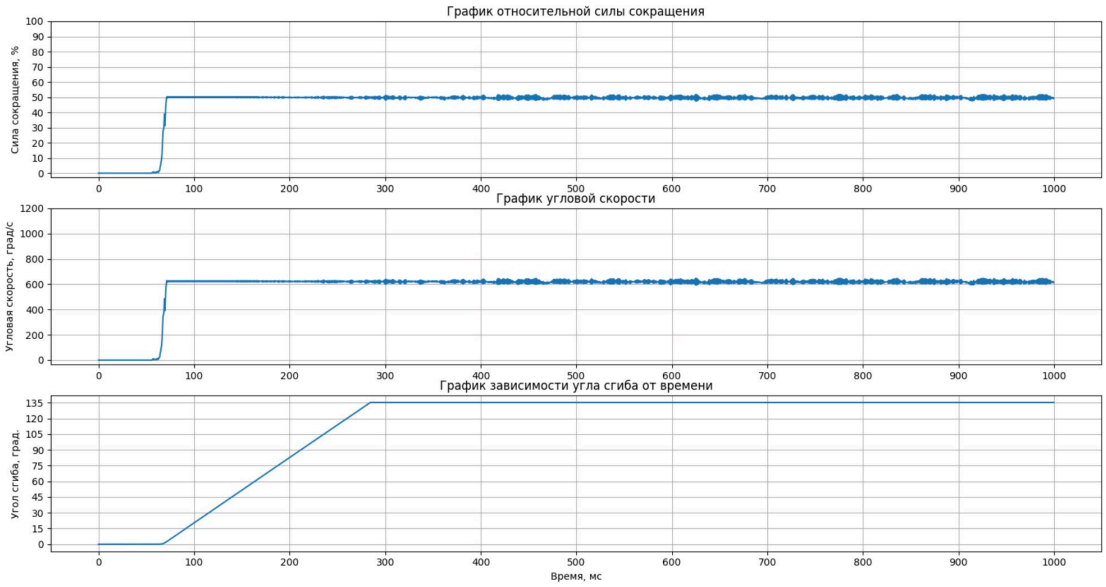
```
    else:
        activation.append(False)
# конец заполнения

f_prothesis = [] # массив, содержащий силу протеза в определённый момент времени в процентах. Взаимосвязан с массивами из группы 1

sum_of_neurons = 874 # сумма активирующих и тормозящих нейронов

# подсчёт значений силы и ими заполнение массива f_prothesis
for i in range (len(activation)):
    time = t[i] # записываем значение из массива в переменную
    if activation[i]:
        force = times.count(time) # подсчитываем абсолютное значение силы в активированных нейронах
        force_relative = force/sum_of_neurons*100 # конвертируем в относительное значение в процентах
        f_prothesis.append(force_relative)
    else:
        f_prothesis.append(0)
# конец заполнения

angle_min = 0.0 # минимальный возможный угол
angle_max = 135.0 # максимальный возможный угол
max_angular_V = 1248 # максимально возможная скорость сгибания, град/с

# следующие два массива взаимосвязаны с группой 1
angular_V = [] # массив, содержащий значения угловой скорости, град/с
angles = []    # массив, содержащий значение угла сгиба, в градусах

angle = 0 # начальный угол

time_tick = (t[1]-t[0])/1000 # шаг, с которым идёт отсчёт времени в массиве t, в мс

# заполнение массивов угловой скорости и угла сгиба
for i in range (len(t)):
    angular_V.append(max_angular_V * f_prothesis[i] / 100)
    if angle <= 135:
        angle += angular_V[i] * time_tick
    angles.append(float(angle))
# конец заполнения массивов

fig, (ax00, ax10, ax20) = plt.subplots(3, 1, sharex = True)
```

Продолжение приложения Ж

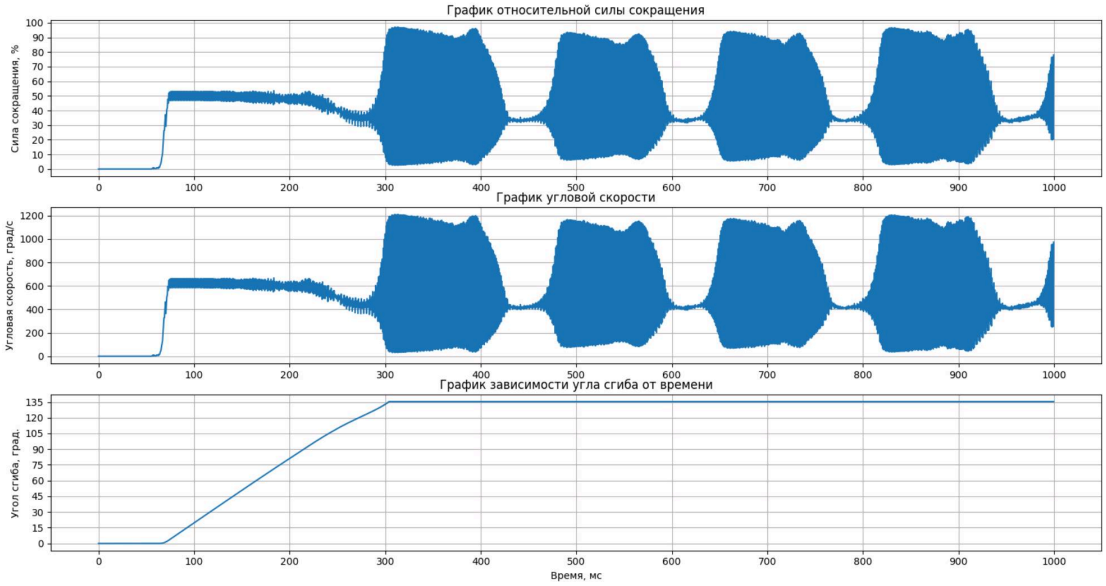
```
ax00.plot(t, f_prothesis)
ax00.set_xticks(np.arange(0, 1000+10, 100.0)) # минимальное и максимальное значение шкалы X и шаг
ax00.set_yticks(np.arange(0, 100+5, 10.0)) # минимальное и максимальное значение шкалы Y и шаг
ax00.set_ylabel("Сила сокращения, %") # Название шкалы Y
ax00.set_title("График относительной силы сокращения") # Название графика
ax00.grid() # нанесение сетки на систему координат

ax10.plot(t, angular_V) # график угловой скорости
ax10.set_xticks(np.arange(0, 1000+10, 100.0)) # минимальное и максимальное значение шкалы X и шаг
ax10.set_yticks(np.arange(0, max_angular_V+10, 200.0)) # минимальное и максимальное значение шкалы Y и шаг
ax10.set_ylabel("Угловая скорость, град/с") # Название шкалы Y
ax10.set_title("График угловой скорости") # Название графика
ax10.grid() # нанесение сетки на систему координат

ax20.plot(t, angles) # график угла сгиба
ax20.set_xticks(np.arange(0, 1000+10, 100.0)) # минимальное и максимальное значение шкалы X и шаг
ax20.set_yticks(np.arange(0, angle_max+5, 15.0)) # минимальное и максимальное значение шкалы Y и шаг
ax20.set_xlabel("Время, мс") # Название шкалы X
ax20.set_ylabel("Угол сгиба, град.") # Название шкалы Y
ax20.set_title("График зависимости угла сгиба от времени") # Название графика
ax20.grid() # нанесение сетки на систему координат

plt.show() # вывод графика
```

Приложение И

Симуляция 1

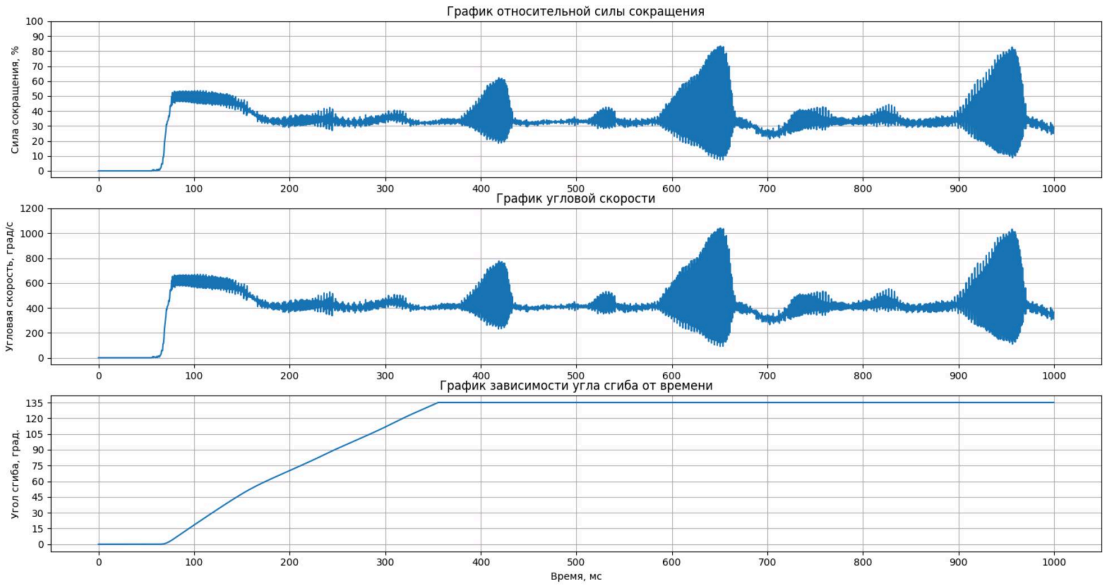


Симуляция 2

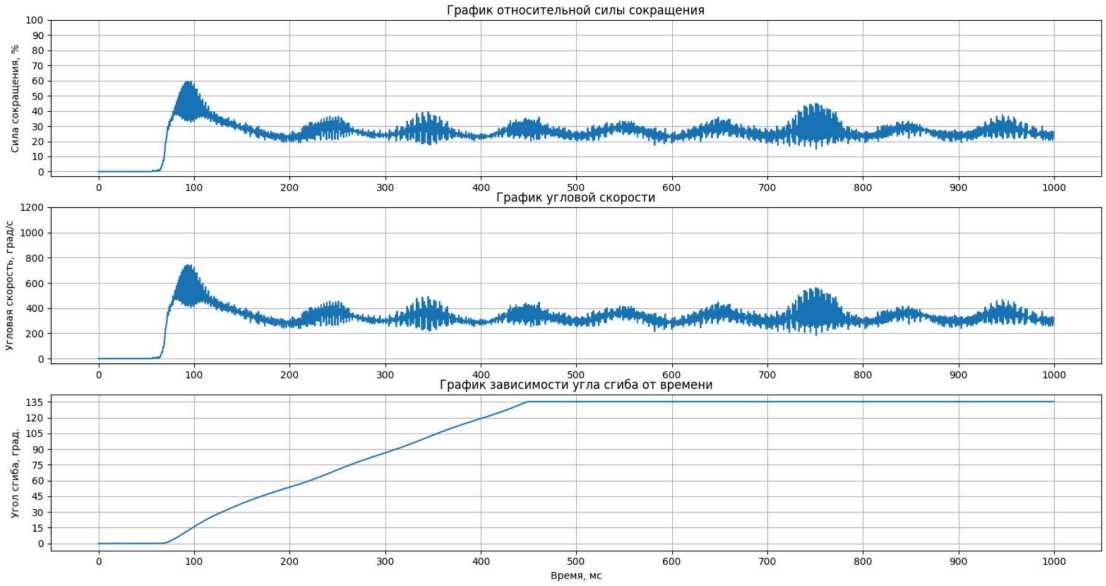


Продолжение приложения И

Симуляция 3

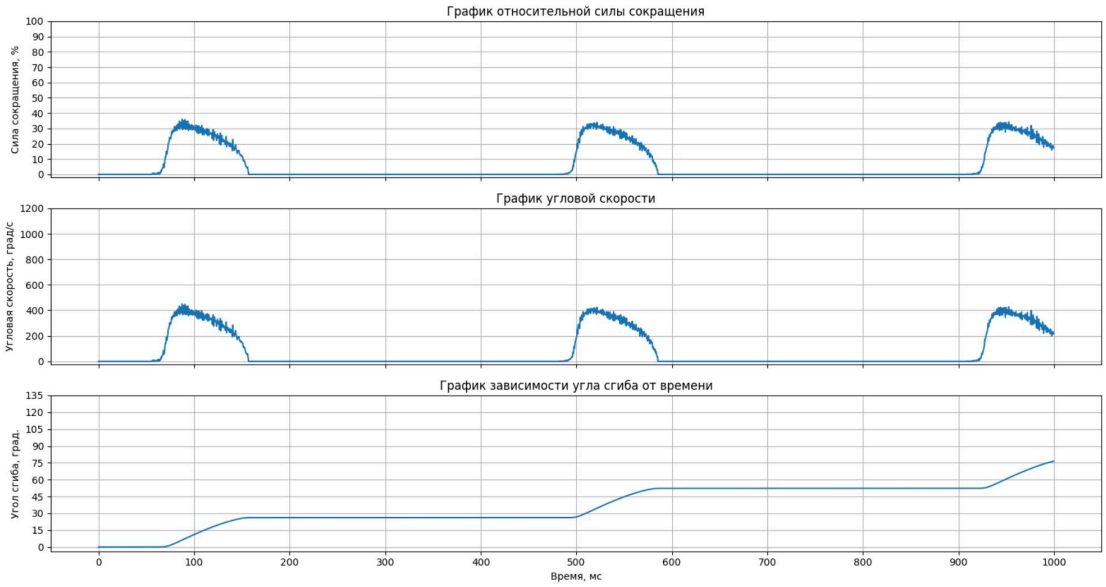


Симуляция 4

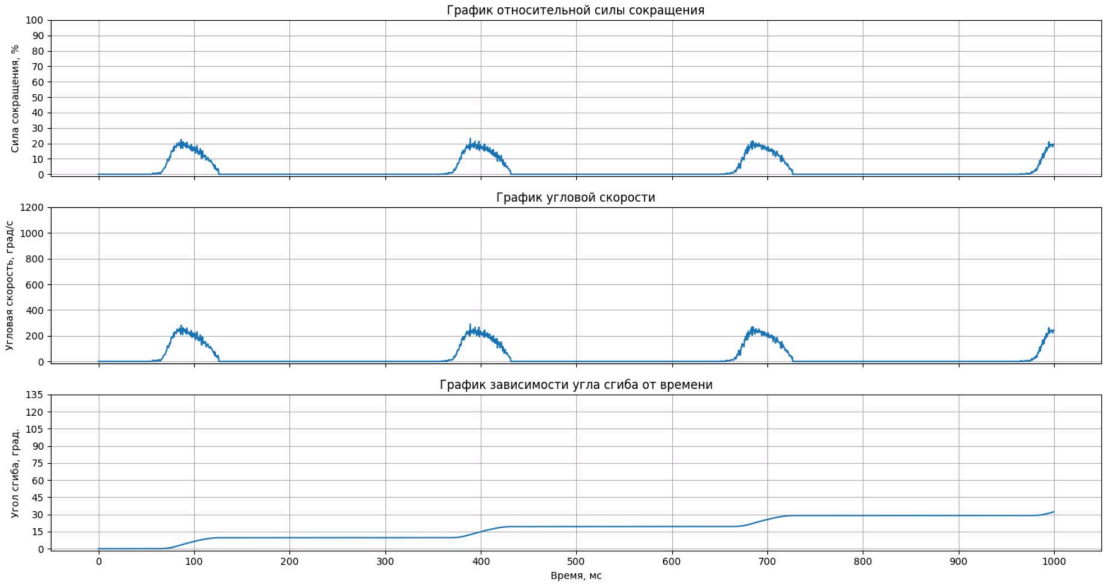


Продолжение приложения И

Симуляция 5

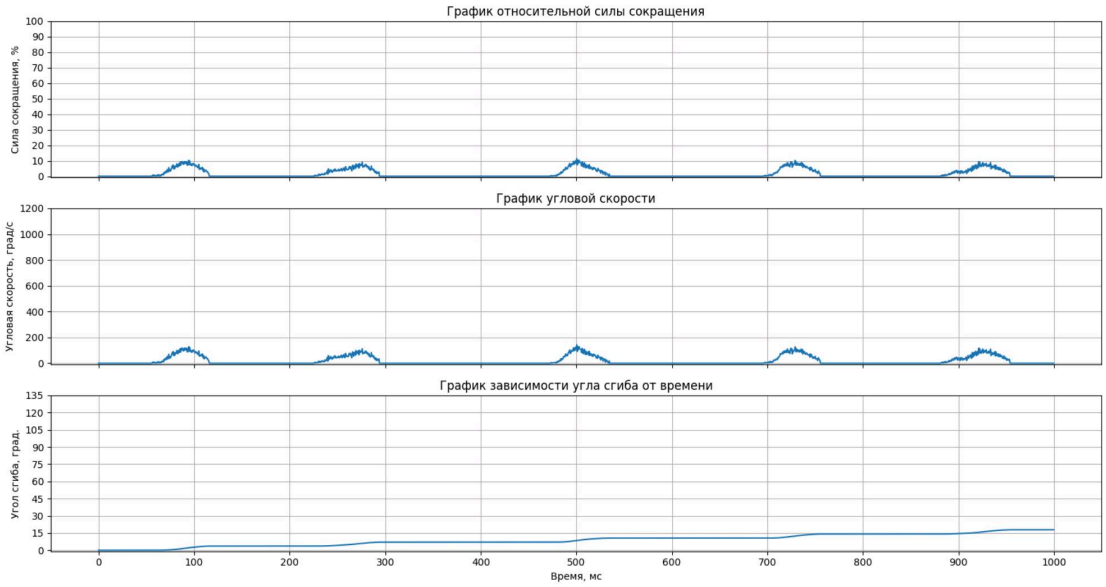


Симуляция 6



Продолжение приложения И

Симуляция 7



StrikePlagiarism.com | SATBAYEV UNIVERSITY

Data raportu 6/2/2022
Data edycji ---

Raport oczekuje na ocenę

Metadane

Tytuł
2022-БАК-Мухортов Артур.docx

Autor/zy
Мухортов Артур

Promotor
Гуля Джамалова

Jednostka organizacyjna
ИГиНГД

Alerty

W tej sekcji znajdują się statystyki występowania w tekście zabiegów edytorskich, które mogą mieć na celu zaburzenie wyników analizy. Niewidoczne dla osoby zapoznającej się z treścią pracy na wydruku lub w pliku, wpływają na frazy porównywane podczas analizy tekstu (poprzez celowe błędy pisowni) w celu ukrycia zapożyczeń lub obniżenia wyników w Raporcie podobieństwa. Należy ocenić, czy zaznaczone wystąpienia wynikają z uzasadnionego formatowania tekstu (nadwrażliwość systemu), czy są celową manipulacją.

Znaki z innego alfabetu	ß	2
Rozstrzelenia	A→	0
Mikrospacje		2
Białe znaki	ß	0
Parafrazy	a	22

Metryka podobieństw

Należy pamiętać, że wysokie wartości Współczynników nie oznaczają automatycznie plagiatu. Raport powinien zostać przeanalizowany przez kompetentną / upoważnioną osobę. Wyniki są uważane za wymagające szczegółowej analizy, jeśli WP 1 wynosi ponad 50%, a WP 2 ponad 5%.

WP1	WP2	CYT
7.61% / 7.61%	3.74% / 3.74%	0.59% / 0.59%
25	**7803**	**61533**
Długość frazy dla WP 2	Liczba słów	Liczba znaków

Aktywne listy podobieństw

Uwagi wymagają szczególnie fragmenty, które zostały włączone do WP 2 (zaznaczone pogrubieniem). Użyj linku "Pokaż w tekście" i zobacz, czy są to krótkie frazy rozproszone w dokumencie (przypadkowe podobieństwa), skupione wokół siebie (parafraza) lub obszerne fragmenty bez wskazania źródła (tzw. "kryptocytaty").

10 najdłuższych fragmentów

Kolor w tekście

LP	TYTUŁ LUB ADRES URL ŹRÓDŁA (NAZWA BAZY)	IDENTYCZNYCH SŁÓW (FRAGMENTÓW)	
1	https://studopedia.ru/13_126392_stroenie-spinnogo-mozga-reflektornaya-i-provodnikovaya-funktsii-ih-harakteristika-spinalniy-shok-ego-proyavleniya.html	76	0.97 %
2	https://chermc.ru/raznoe/funkczii-myshcz-predplechya-8-klass-prezentacziya-8-klass-myshczy-stroenie-i-funkczii.html	42	0.54 %
3	https://cyberpedia.su/3x8815.html	33	0.42 %
4	https://cyberpedia.su/3x8815.html	31	0.40 %
5	https://lektsia.com/1x450f.html	30	0.38 %

6	https://clubwt.ru/raznoe-2/sokrashhaetsya-myshcza-na-noge-sama-po-sebe-veroyatnye-prichiny-i-chto-delat.html	27	0.35 %
7	https://xn--b1adcclonnbcbgxhh1f1e.xn--p1ai/raznoe-2/chto-takoe-tormozhenie-refleksov-2-obrazovanie-uslovnyh-refleksov-tormozhenie-refleksov.html	27	0.35 %
8	https://cyberpedia.su/3x8815.html	26	0.33 %
9	https://lektsia.com/1x450f.html	24	0.31 %
10	https://neurology-center.ru/konsultacii/iz-chego-sostoit-nervno-myshechnyj-preparat.html	17	0.22 %

z bazy RefBooks (0.00 %)

LP	TYTUŁ	IDENTYCZNYCH SŁÓW (FRAGMENTÓW)

z bazy macierzystej (0.00 %)

LP	TYTUŁ	IDENTYCZNYCH SŁÓW (FRAGMENTÓW)

z Programu Wymiany Baz (0.00 %)

LP	TYTUŁ	IDENTYCZNYCH SŁÓW (FRAGMENTÓW)

z Internetu (7.61 %)

LP	ADRES URL ŹRÓDŁA	IDENTYCZNYCH SŁÓW (FRAGMENTÓW)	
1	**https://cyberpedia.su/3x8815.html**	**113 (5)**	**1.45 %**
2	https://neurology-center.ru/konsultacii/iz-chego-sostoit-nervno-myshechnyj-preparat.html	105 (10)	1.35 %
3	**https://studopedia.ru/13_126392_stroenie-spinnogo-mozga-reflektornaya-i-provodnikovaya-funktsii-ih-harakteristika-spinalniy-shok-ego-proyavleniya.html**	**76 (1)**	**0.97 %**
4	**https://clubwt.ru/raznoe-2/sokrashhaetsya-myshcza-na-noge-sama-po-sebe-veroyatnye-prichiny-i-chto-delat.html**	**61 (4)**	**0.78 %**
5	**https://lektsia.com/1x450f.html**	**54 (2)**	**0.69 %**
6	**https://xn--b1adcclonnbcbgxhh1f1e.xn--p1ai/raznoe-2/chto-takoe-tormozhenie-refleksov-2-obrazovanie-uslovnyh-refleksov-tormozhenie-refleksov.html**	**53 (3)**	**0.68 %**
7	**https://chermc.ru/raznoe/funkczii-myshcz-predplechya-8-klass-prezentacziya-8-klass-myshczy-stroenie-i-funkczii.html**	**47 (2)**	**0.60 %**
8	http://maxima-library.org/mob/b/334928?format=read	40 (5)	0.51 %
9	https://xn--80akfkfe7aj.xn--p1ai/elektrod/czl-elektrody-svarochnye-elektrody-czl-11.html	17 (1)	0.22 %
10	http://pdf.knigi-x.ru/21biologiya/104367-1-aa-pseunok-osnovi-anatomii-fiziologii-detey-podrostkov-lekcii-dopuscheno-uchebno-metodicheskim-obedinenie.php	10 (1)	0.13 %
11	https://rza-estra.ru/uploads/documents/RO%20MKZP-Micro_v111_24_11_20.pdf	10 (1)	0.13 %
12	https://rudocs.exdat.com/docs/index-34885.html	8 (1)	0.10 %

Lista zaakceptowanych fragmentów (brak zaakceptowanych fragmentów)

LP	TREŚĆ	IDENTYCZNYCH SŁÓW (FRAGMENTÓW)