

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623424>

# Исследование функционирования нейрогибридной системы на основе радиотехнического генератора ФитцХью–Нагумо и живых нейронов гиппокампа мыши

М.В. Матвеева\*, А.А. Федулина, А.В. Бельтюкова, К.Е. Мальцева, С.А. Герасимова, М.А. Мищенко, А.Н. Михайлов, В.Б. Казанцев, А.В. Лебедева

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

В настоящее время при лечении нейродегенеративных заболеваний, которые плохо поддаются медикаментозной терапии, производят электрическую стимуляцию мозга посредством инвазивного вмешательства в повреждённые структуры нервной ткани. Разработка и развитие инвазивных технологий нейронных интерфейсов с замкнутым контуром позволили добиться больших успехов в восстановлении нейронных связей, поскольку эти технологии имеют более тонкую и чёткую настройку стимуляции, реагирующую на изменения физиологического состояния, что важно в процессе восстановления функций нервной ткани. Достижения в этих областях открывают перспективы для лечения широкого спектра заболеваний двигательной системы и нейродегенеративных заболеваний мозга.

В данном исследовании применяли нейрогибридную замкнутую систему, состоящую из радиотехнического генератора ФитцХью–Нагумо и живых переживающих срезов гиппокампа мозга мыши. Для приготовления переживающих срезов гиппокампа использовали половозрелых мышей-самцов линии C57BL/6 в возрасте 2–3 мес. Для приготовления и инкубирования срезов гиппокампа использовали раствор искусственной спинномозговой жидкости (ACSF), состав (мМ): 126,0 NaCl; 3,5 KCl; 1,2  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; 26,0  $\text{NaHCO}_3$ ; 1,3  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; 2  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; 10 D-глюкоза при постоянном насыщении карбогеном (95%  $\text{O}_2$  и 5%  $\text{CO}_2$ ). Регистрацию электрической активности нейронов мозга проводили с использованием оптических и электрофизиологических методов.

В экспериментах по сопряжению нейроноподобного генератора ФитцХью–Нагумо и биологических нервных клеток в замкнутом контуре был получен эффект, когда активность нервных клеток мозга переключала генератор в автоколебательный режим. Вызванные колебания в нейроподобном генераторе давали эффективный стимул для активации нервных волокон в составе перфорантного пути гиппокампа. В результате удалось зафиксировать уменьшение частоты импульсов генератора, что было спровоцировано ответами живых нейронов на входящий стимул с нейроподобного генератора. Данные результаты показывают способность живых нейронных сетей управлять искусственным сигналом с помощью подстройки его параметров к изменениям собственной активности и подтверждают работоспособность использования систем с замкнутым контуром при объединении живых и искусственных нейронов. Настоящее исследование требует дальнейших экспериментов для создания более физиологичных условий функционирования предложенной нейрогибридной системы. Кроме того, данная нейрогибридная система будет совершенствоваться и обладать адаптивными свойствами за счёт использования мемристивных устройств. Успехи в этом направлении помогут решить актуальную проблему восстановления утраченных функций мозга на клеточном и сетевом уровнях.

**Ключевые слова:** электрофизиология; гиппокамп; искусственные нейронные сети.

## Как цитировать:

Матвеева М.В., Федулина А.А., Бельтюкова А.В., Мальцева К.Е., Герасимова С.А., Мищенко М.А., Михайлов А.Н., Казанцев В.Б., Лебедева А.В. Исследование функционирования нейрогибридной системы на основе радиотехнического генератора ФитцХью–Нагумо и живых нейронов гиппокампа мыши // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 818–820. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623424>

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Рукопись получена: 05.06.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках научной программы Национального центра физики и математики «Исследование и разработка нейроморфных и нейрогибридных систем искусственного интеллекта» (Договор № 96-2022/181 от 13.07.2022 г.) в рамках научной программы Национального центра физики и математики (направление «Искусственный интеллект и большие данные в технических, промышленных, природных и социальных системах»).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

\* М.В. Матвеева; адрес: Российская Федерация, 603022, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23; e-mail: m.matveeva288@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623424>

# Investigation of the functioning of a neurohybrid system based on the FitzHugh–Nagumo radio generator and mouse hippocampal neurons

M.V. Matveeva\*, A.A. Fedulina, A.V. Belyukova, K.E. Maltseva, S.A. Gerasimova, M.A. Mishchenko, A.N. Mikhaylov, V.B. Kazantsev, A.V. Lebedeva

National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

## ABSTRACT

Currently, for the treatment of neurodegenerative diseases that are unresponsive to drug therapy, invasive electrical stimulation of damaged neural tissue structures is employed. The advancement of invasive technologies in closed-loop neural interfaces has facilitated the restoration of neural connections. These technologies boast finer and more precise stimulation settings that effectively respond to changes in physiological states, imperative for the process of restoring nervous tissue function. Advancements in these domains create opportunities for treating various motor system disorders and neurodegenerative brain diseases.

In this study, we used a neurohybrid closed system that comprised a FitzHugh–Nagumo radio generator and viable slices of the mouse brain hippocampus. For the acquisition of these viable hippocampal slices, we used sexually mature male mice of the C57BL/6 mouse strain at the age of 2–3 months. An artificial cerebrospinal fluid (ACSF) solution was used to prepare and incubate hippocampal slices, consisting of the following in millimolar (mM): 126 NaCl, 3.5 KCl, 1.2  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 26  $\text{NaHCO}_3$ , 1.3  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 2  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , and 10 D-glucose, while maintaining 95%  $\text{O}_2$  and 5%  $\text{CO}_2$  carbogen saturation. The electrical activity of brain neurons was recorded using both optical and electrophysiological methods.

In experiments that paired a neuron-like FitzHugh–Nagumo generator with biological nerve cells in a closed circuit, an effect occurred when the activity of brain nerve cells caused the generator to switch to a self-oscillating mode. The induced oscillations in the neuron-like generator acted as an effective stimulus for the activation of nerve fibers in the perforant pathway of the hippocampus. The frequency of generator impulses decreased due to the response of living neurons to the incoming stimulus from the neuron-like generator. However, this decrease was rectified. This study demonstrates the capability of live neural networks to manipulate an artificial signal by modifying its parameters through adjustments to their own activity. This confirms the efficacy of implementing closed-loop systems that integrate both living and artificial neurons. Future experiments should focus on creating more physiological conditions to enhance the performance of the proposed neurohybrid system. Additionally, the neurohybrid system will be enhanced and possess adaptable features with the incorporation of memristive devices. Advances in this direction will help solve the urgent problem of restoring lost brain functions at the cellular and network levels.

**Keywords:** electrophysiology; hippocampus; artificial neural networks.

## To cite this article:

Matveeva MV, Fedulina AA, Belyukova AV, Maltseva KE, Gerasimova SA, Mishchenko MA, Mikhaylov AN, Kazantsev VB, Lebedeva AV. Investigation the functioning of a neurohybrid system based on the FitzHugh–Nagumo radio generator and mouse hippocampal neurons. *Genes & cells*. 2023;18(4):818–820. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623424>

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Funding sources.** The research was conducted within the framework of the scientific program of the National Center of Physics and Mathematics “Research and Development of Neuromorphic and Neurohybrid Systems of Artificial Intelligence” (Contract No. 96-2022/181 dated July 13, 2022) within the scientific program of the National Center of Physics and Mathematics (direction “Artificial Intelligence and Big Data in Technical, Industrial, Natural and Social Systems”).

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## AUTHORS' CONTACT INFO

\* M.V. Matveeva; address: 23 Gagarina avenue, 603022 Nizhny Novgorod, Russian Federation; e-mail: [m.matveeva288@gmail.com](mailto:m.matveeva288@gmail.com)

Received: 05.06.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024