

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-64-72>

© С.В. Кравченко^{1*}, А.Х. Каде², А.И. Трофименко^{2,3},
С.П. Вчерашнюк², В.В. Малышко²



КОГНИТИВНОЕ НЕЙРОПРОТЕЗИРОВАНИЕ – ПУТЬ ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

✉ *С.В. Кравченко, МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, e-mail: ksv.1991@yandex.ru

Поступила в редакцию 4 июня 2021 г. Исправлена 1 сентября 2021 г. Принята к печати 3 сентября 2021 г.

Цель

Освещение основных аспектов разработки и применения когнитивных нейропротезов, в частности, технологические предпосылки их создания, принципиальные вопросы реализации и ключевые современные достижения в данной сфере.

В ходе анализа литературных источников определено место, которое занимают нейропротезы среди находящихся в производстве либо уже используемых в клинической практике искусственных органов и тканей. Описаны основные принципы их применения, необходимые структурные элементы и условия функционирования. Представлены примеры заболеваний, которые могут быть скорректированы посредством использования когнитивных нейропротезов. Описаны механизмы компенсации функций поврежденных структур головного мозга при использовании нейропротезов на основе принципов их взаимодействия с биологическими нейронными сетями. Приводятся описания передовых исследований, актуальных в настоящее время, в том числе информация о протоколах и результатах испытаний на животных и человеке искусственного гиппокампа, а также результаты тестирования протеза, позволяющего восстановить функции префронтальной коры у животных.

Рассмотренные в обзоре примеры позволяют прийти к заключению, что когнитивные нейропротезы являются не просто гипотетической концепцией, а имеют воплощение в виде специализированных разработок. В настоящее время наибольшие успехи достигнуты в восстановлении функций гиппокампа.

Ключевые слова:

нейропротезирование, гиппокамп, нейроинженерия, когнитивный нейропротез, интерфейс мозг-компьютер, нейроинтерфейс

Цитировать:

Кравченко С.В., Каде А.Х., Трофименко А.И., Вчерашнюк С.П., Малышко В.В. Когнитивное нейропротезирование – путь от эксперимента к клиническому применению. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(3):64–72. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-64-72>

© Sergey V. Kravchenko^{1*}, Azamat Kh. Kade², Artem I. Trofimenko^{2,3},
Svetlana P. Vchershnyuk², Vadim V. Malyshko²

COGNITIVE NEURAL PROSTHETICS – THE WAY FROM EXPERIMENT TO CLINICAL APPLICATION

¹The S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institute, Krasnodar, Russian Federation

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ *Sergey V. Kravchenko, The S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institute, 6, Krasnyh Partizan str., Krasnodar, 350012, ksv.1991@yandex.ru

Received: June 4, 2021. Received in revised form: September 1, 2021. Accepted: September 3, 2021.

Objective

of this review is to highlight some aspects of the development and use of cognitive neuroprostheses, such as the technological background for their developing and key modern projects in this field.

The literature sources were analyzed and the place of neuroprostheses among other artificial organs and tissues, which are under development or already used in clinical practice, was defined. The main principles of their implementation, structural elements and operating conditions were described. Also, this review presents some examples of diseases which can be corrected by cognitive neuroprostheses. The mechanisms of compensation for the functions of the damaged brain structures when using neuroprostheses are described on the basis of the principles of their interaction with biological neural



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

networks. Descriptions of advanced developments that are currently relevant are given. Moreover, information is provided on the protocols and results of tests on animals and humans of the artificial hippocampus, as well as the results of testing a prosthesis that allows restoring the functions of the prefrontal cortex in animals.

The examples considered in the review allow us to conclude that cognitive neuroprostheses are not just a hypothetical concept. They are implemented as specialized experimental solutions for practical clinical issues. Currently, the greatest success has been achieved in restoring the hippocampus functions.

Keywords:

neuroprosthetics, hippocampus, neuroengineering, cognitive neural prostheses, brain-computer interface, neurointerface

Cite this article as:

Kravchenko S.V., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Vcherashnyuk S.P., Malyshko V.V. Cognitive neural prosthetics – the way from experiment to clinical application. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(3): 64–72. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-64-72>

Протез – техническое устройство, используемое для замещения утраченной части тела [1]. В настоящее время имеются искусственные аналоги для различных структур организма – конечностей, суставов, сердца, хрусталика глаза и многих других органов и их частей [2–4]. На переднем крае интенсивно развивающейся сферы протезирования находится создание нейропротезов – систем, использующих одно- и двунаправленную коммуникацию мозга с различными устройствами для восстановления функций организма (например, двигательных или сенсорных), утраченных в связи с неврологическими заболеваниями [5]. Исходя из типов восстановления утраченных функций, используются следующие модели нейропротезов: моторные, сенсорные, сенсомоторные, когнитивные и другие. Моторные нейропротезы обеспечивают считывание информации из нервной системы для управления искусственными конечностями и моторизированными инвалидными колясками [5–7]. Сенсорные передают в нервную систему сигналы от различных датчиков при протезировании органов чувств [6, 8]. Сенсомоторные нейропротезы совмещают в себе функции двух предыдущих, обеспечивая двунаправленный обмен данными, считывая из коры головного мозга двигательную информацию и передавая в него сенсорную [5]. Когнитивные нейропротезы позволяют реализовать функции более высокого уровня, такие как память и принятие решений [5, 9].

Данная область биомедицинских технологий отличается высокой степенью актуальности – гибель участков нервной ткани в головном мозге (например, в результате инсульта), нейродегенеративные заболевания, травмы приводят к инвалидизации пациентов, когнитивным и психическим нарушениям. Например, у 30–70% больных, перенесших инсульт, отмечаются когнитивные нарушения [10, 11]. Именно когнитивным нейропротезам, технологическим предпосылкам их создания, принципиальным вопросам их реализации и ключевым современным разработкам в данной сфере посвящен данный обзор.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ЗАРОЖДЕНИЯ НЕЙРОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

В XIX – XX вв. успехи хирургии привели к тому, что стала возможной имплантация в организм различных объектов. Это позволило создавать инвазивные системы, заменяющие внутренние органы. Примером могут являться системы искусственного кровообращения, оксигенации крови, гемодиализа [3, 12, 13]. Хотя данные устройства не связаны с нервной системой, они обладают общей особенностью, важной в концептуальном плане для создания нейропротезов – замещают работу жизненно важных органов, будучи тесно интегрированными в физиологические процессы организма.

Ключевой областью для становления сферы нейропротезирования стало развитие нейромашинных интерфейсов («интерфейс мозг-компьютер») – устройств, непосредственно реализующих прямое взаимодействие между различными регионами мозга и внешними электронными устройствами, и иными техническими системами [6, 14]. Данное определение нейромашинных интерфейсов весьма созвучно с определением понятия нейропротезов, а некоторые исследователи даже считают их синонимичными [15]. При этом стоит отметить, что понятие нейромашинных интерфейсов все же является более широким, поскольку область их применения выходит за рамки нейрореабилитации. Так, нейромашинные интерфейсы рассматриваются и для применения здоровыми людьми при управлении робототехническими системами, компьютерами и транспортными средствами, а также в сфере досуга [16]. В связи с вышесказанным, нейромашинные интерфейсы («интерфейс мозг-компьютер») в данном обзоре будут рассматриваться не как понятие тождественное нейропротезу, а как самостоятельная технология, лежащая в их основе.

Временем рождения нейромашинных интерфейсов можно назвать 60-е гг. XX в., когда в ходе проведенного W. Walter эксперимента, пациенты смогли осуществить управление переключением слайдов проектора непосредственно сигналами, регистрируе-

мыми с коры головного мозга через вживленные им по медицинским показаниям электроды [15]. Также в контексте истории развития технологий, необходимых для нейропротезирования, стоит выделить работы J. Delgado, впервые создавшего имплантируемое в головной мозг устройство – стимувер. В опытах на обезьянах, стимувер при обнаружении определенных паттернов нейронной активности миндалины, стимулировал ретикулярную формацию, что приводило к нормализации поведения экспериментальных животных, делая их более спокойными [17].

В клинической практике существует два основных подхода к использованию нейромашинных интерфейсов. В первом случае они применяются для считывания информации о воображаемом двигательном акте либо намерении его выполнить в системах биоэлектронного управления протезами конечностей у пациентов после ампутаций, либо для управления роботизированными манипуляторами-ассистентами и некоторой бытовой техникой у полностью парализованных пациентов [6, 18–20]. К этому же подтипу, в какой-то мере, можно отнести и создание сенсорных каналов для восстановления утраченных функций органов чувств (зрение, слух) или добавления чувствительности к протезам (тогда речь идет о двунаправленном нейроинтерфейсе) [19]. Второй подход

заключается в использовании нейроинтерфейса как средства организации биологической обратной связи для перестройки нейронных связей в целях нейрореабилитации после травм и инсультов, борьбы с эпилепсией и болевыми синдромами и т. д. [19]. Таким образом, нейроинтерфейсы, особенно с двунаправленной передачей данных, позволяют как связывать с нервной системой искусственные конечности, выводя их функциональность на качественно новый уровень, так и создавать протезы нового типа, а также служить основой для разработки когнитивных нейропротезов [5].

В качестве одного из важнейших этапов в развитии когнитивного нейропротезирования можно выделить появление разработок, направленных на создание сенсомоторных нейропротезов, управляющих внешними устройствами при помощи нейромашинного интерфейса за счет когнитивных сигналов высокого уровня, в отличие от большинства моторных нейропротезов, использующих в качестве управляющего сигнала паттерны активности моторной коры, связанные с низкоуровневым корковым контролем непосредственно самого двигательного акта [21, 22]. В своих работах R.A. Andersen и соавторы, описывая результаты исследований по декодированию и использованию когнитивных сигналов для управления

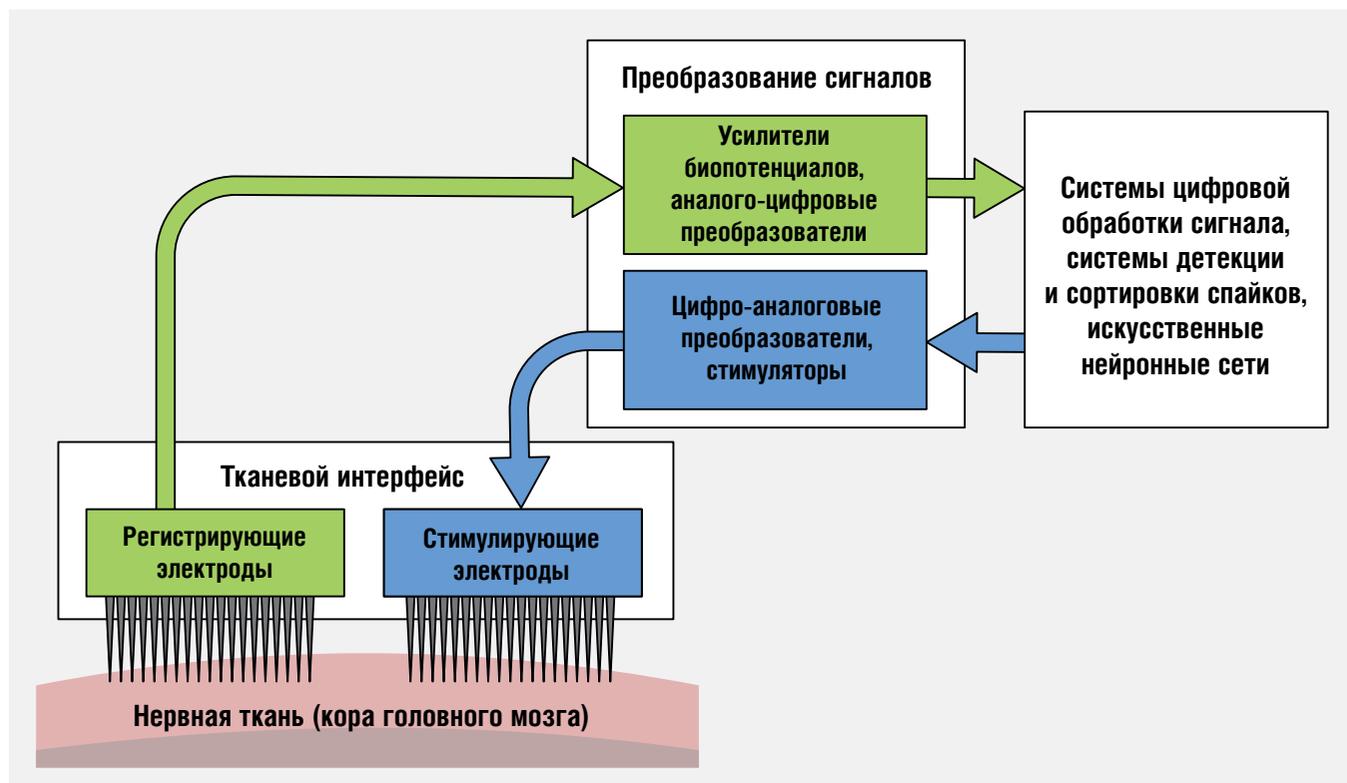


Рисунок. Упрощенная схема общей структуры двунаправленного нейромашинного интерфейса для когнитивного нейропротезирования. Стрелками показаны направления передачи данных: зелеными – считываемых из нервной ткани сигналов биологического происхождения, синими – сгенерированных в ответ на них паттернов стимуляции нервной ткани

Figure. Simplified scheme of common structure of a closed-loop bidirectional brain-computer interface for cognitive neuroprosthetics. The arrows indicate the directions of data transfer: green – biological signals, received from neural tissue, blue – feedback stimulation signals to neural tissue

протезами и иными внешними устройствами, связанными, например, с намерением осуществить движение, уже называют такие системы когнитивными нейропротезами. Также в этих работах обращено внимание на перспективы создания более сложных когнитивных нейропротезов, способных декодировать и передавать в машину информацию о настроении пациента, представляемых им абстрактных концептах и иных мыслительных процессах [23]. В то время, как вышеописанные базовые работы и похожие проекты, ведущиеся над актуальной проблемой сопряжения технических устройств и высших когнитивных функций человека посредством нейромашинных интерфейсов, сосредоточены именно на процессе регистрации и декодирования сигналов, связанных с высшими когнитивными функциями для задач управления либо установления контакта с парализованными пациентами, данный обзор сфокусирован на замещении и компенсации поврежденных у неврологических больных структур центральной нервной системы, связанных с реализацией высших когнитивных функций.

НЕЙРОМАШИННЫЙ ИНТЕРФЕЙС КАК ОСНОВА КОГНИТИВНОГО НЕЙРОПРОТЕЗА

Нейромашинные интерфейсы достаточно разнообразны по своей конструкции, технической реализации и принципу действия. Для создания на их основе эффективных когнитивных нейропротезов, подходящих под задачи современной неврологии и нейрохирургии, они должны соответствовать определенным параметрам. По степени инвазивности способа регистрации биоэлектрической активности нервной ткани, нейромашинные интерфейсы делятся на инвазивные и неинвазивные [24, 25]. Хотя неинвазивные нейроинтерфейсы имеют значительно меньше рисков, связанных с хирургическими манипуляциями, необходимыми для установки инвазивных систем, последние обеспечивают существенно более высокое пространственное и временное разрешение, позволяя регистрировать активность отдельных нейронов, что имеет важное значение при разработке когнитивных нейропротезов [26, 27]. Для успешного замещения функции поврежденной нервной ткани либо создания путей в обход нее при помощи нейропротеза, нейроинтерфейс, посредством которого нейропротез интегрирован в нервную систему, должен обеспечивать как минимум двунаправленную передачу данных [28]. По данным литературы, для двунаправленного нейроинтерфейса обычно характерна структура, представленная тремя основными модулями (рис.).

Первый модуль – тканевой интерфейс, обеспечивающий непосредственный электрический контакт с нервной тканью, представлен регистрирующими и стимулирующими электродами. Вторым модулем не-

обходим для осуществления двунаправленного преобразования сигналов, получаемых из нервной системы, либо передаваемых в нее. Он включает в себя две подсистемы: систему получения сигнала от нейронов, представляющую собой усилители биопотенциалов и аналого-цифровые преобразователи; и систему стимуляции, содержащую в себе цифро-аналоговые преобразователи для формирования сигналов, передаваемых через стимулирующие электроды из первого модуля в нервную ткань. Третий модуль является наиболее вариативной частью двунаправленного нейромашинного интерфейса, строение которого зависит от конкретной задачи, для которой этот нейроинтерфейс используется. В его состав могут входить фильтры, системы детекции и сортировки спайков и иные узлы, обеспечивающие обработку и преобразование информации [29–32]. В гибридных нейрокибернетических системах, к которым можно отнести когнитивные нейропротезы, данная часть представлена искусственной нейронной сетью [32, 33].

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОПРОТЕЗОВ В КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Базисом многих когнитивных расстройств является нарушение связей между теми или иными структурами мозга. В силу особенностей церебрального кровообращения часто сосудистое поражение формируется в подкорковых базальных ганглиях и глубоких отделах белого вещества головного мозга, что в свою очередь вызывает нарушение лобно-подкорковых связей – феномен разобщения, приводящий к развитию фронтостриарной и лимбической дисфункции [34–36]. Другая распространенная причина когнитивных расстройств – нарушения, непосредственно, в работе самого гиппокампа. Гиппокамп участвует в процессах запоминания новой информации, выполняя функцию консолидации кратковременной памяти [36], вследствие чего, его повреждения сопровождаются нарушением формирования долговременной памяти [9] и развитием антероградной амнезии [37]. По данным патологоанатомических исследований, при атеросклерозе церебральных артерий с поражением средней мозговой артерии, даже при отсутствии клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии при жизни пациентов, присутствуют изменения в зонах СА1 и СА3 гиппокампа [36]. Связь повреждения гиппокампа с когнитивной дисфункцией выявляется и в экспериментах на животных: например, крысы, подверженные воздействию нейротоксина хлорида триметиллола, вызывающего нейродегенерацию в данной структуре, демонстрируют необратимые изменения клеточного состава в полях СА3-СА4 и когнитивные нарушения [38]. У человека когнитивные расстройства, связанные с нарушениями в работе

гиппокампа, часто развиваются после перенесенного инсульта. Как правило, этому способствуют не только вновь перенесенные нарушения мозгового кровообращения, но и предшествующие ему «немые» инфаркты мозга. Постинсультные когнитивные изменения представлены замедлением и быстрой истощаемостью когнитивных процессов, снижением способности к обобщению понятий, нарушениями памяти (повышенной тормозимостью следов) [10]. Как в клинических, так и в экспериментальных условиях, фокальная и/или глобальная ишемия, сопровождающаяся повреждением гиппокампа, приводит к расстройствам в когнитивной сфере [39]. Из вышеописанного следует, что протезирование гиппокампа является одной из перспективных задач нейроинженерии для коррекции когнитивных расстройств.

Разработки технологий протезирования гиппокампа в настоящее время ведутся в нескольких направлениях. Одной из них является отработка различных технологических решений с тестированием архитектуры нейропротеза на моделях *in vitro*. Эти модели могут быть представлены культурой нейронов, сопряженных при помощи двунаправленного нейромашинного интерфейса с искусственной нейронной сетью, и, в принципе, служат универсальными примерами для разработки не только протезов гиппокампа, но и потенциальных нейропротезов иных структур головного мозга [33]. Другой способ тестирования нейропротезов *in vitro* основан на использовании изолированного головного мозга в качестве модели. Описан проект, в котором на изолированном головном мозге морской свинки моделировали ишемический инсульт в области гиппокампа. При этом выполняли регистрацию ответа нейронов медиальной энторинальной коры на стимуляцию латерального ольфакторного тракта и анализировали зависимость паттернов ответа от паттернов стимуляции. После инсульта характер ответа менялся. Однако при подключении к данным областям искусственной спайковой нейронной сети, воспроизводящей функциональную модель поврежденной части гиппокампа, паттерн ответа нейронов медиальной энторинальной коры становился вновь близким к таковому при интактном гиппокампе [25]. Также для отработки технологии гиппокампальных нейропротезов возможно применение методики переживающих срезов мозга, позволяющей получить упрощенные и более контролируемые экспериментальные условия [40]. Данные модели делают возможным изучение взаимодействия нейропротеза с мозгом на уровне отдельных нейронов и позволяют провести оценку эффективности встраивания искусственных нейронов в биологические нейронные сети.

Следующим уровнем является испытание нейропротезов гиппокампа на животных. Успешным

примером может послужить описанная W. Berger и соавт. реализация гиппокампального когнитивного нейропротеза на модели у крыс [17, 41]. Используя данные о взаимосвязи паттернов активности полей СА3 и СА1 гиппокампа, полученные от животных с имплантированными в его структуры электродами, разработана модель, которая позволяет в ответ на поступающие на вход гиппокампа сигналы предсказать паттерны нейронной активности на выходе поля СА3. Она легла в основу нейропротеза, который способен взять на себя функцию поля СА3 гиппокампа. При фармакологическом нарушении работы соответствующих структур, крысы испытывали затруднения в выполнении поведенческих тестов на память, при активации имплантированного нейропротеза грызуны начинали лучше справляться с тестовыми задачами [41, 42]. Подобные эксперименты были также успешно проведены на приматах [17]. В их основе лежала та же математическая модель, что и в экспериментах на крысах, однако для ее обучения использовались данные о взаимосвязи паттернов активности нейронов в полях СА3 и СА1 при выполнении тестов на запоминание, предъявляемого на дисплее изображения, и поиск идентичного в наборе по памяти макаками-резус [43, 44].

Наибольший интерес представляет испытание реализации гиппокампального нейропротеза в ходе клинического исследования с участием человека, уникальным примером реализации которого является работа R. Hampson и соавт. [45]. В данном эксперименте была реализована та же математическая модель, что и в экспериментах с крысами [41, 42] и макаками-резус [43, 44], однако для расчета ее конкретных параметров использовались данные нейронной активности полей СА1 и СА3 гиппокампа человека [45]. В исследовании R. Hampson и соавт. участвовали 22 пациента с диагностированной рефрактерной фокальной эпилепсией с имплантированными глубокими электродами [45] для выполнения инвазивной ЭЭГ с целью локализации и мониторинга глубоко залегающих очагов [46]. Их конструкция и локализация были таковы, что позволяли выполнять не только интракраниальную ЭЭГ, но и регистрацию электрической активности нейронов полей СА1 и СА3 гиппокампа, а также их стимуляцию. У части пациентов в процессе прохождения тестов на память выполнялась регистрация электрической активности соответствующих полей гиппокампа, куда были имплантированы электроды, и на основе этих данных рассчитывались данные математической модели, лежащей в основе алгоритмов работы нейропротеза. После расчета всех параметров модели часть пациентов была подключена к нейропротезу при выполнении тестов на память. Нейропротез, согласно алгоритму разработанной модели, преобразовывал

сигналы, полученные от нейронов поля СА3 гиппокампа в паттерны импульсов для стимуляции поля СА1. В итоге авторами показано, что испытуемые лучше справлялись с тестами при функционировании подключенного к гиппокампу нейропротеза, чем без него. Подобный результат позволяет сделать вывод о потенциальной применимости этого метода для улучшения когнитивных функций, в частности, у людей с расстройствами памяти вследствие нарушений в работе гиппокампа [45].

Гиппокамп является не единственной, отвечающей за когнитивные функции, структурой головного мозга, над протезированием которой ведутся работы. Еще одним направлением в сфере создания когнитивных нейропротезов являются разработки протезов префронтальной коры. Префронтальная кора принимает участие в обеспечении таких когнитивных функций, как формирование рабочей памяти, принятие решений, способность планировать и прогнозировать. При ее повреждении реализация этих функций нарушается [47]. Наряду с гиппокампом и рядом других структур, префронтальная кора относится к стратегическим (для высших когнитивных функций) областям головного мозга, в которых даже небольшой по размеру очаг инфаркта приводит к значительным когнитивным нарушениям и деменции после инсульта [48].

Имеются попытки использовать в протезах префронтальной коры подходы, аналогичные таковым в описанных ранее гиппокампальных протезах. Так, макакам-резус в префронтальную кору были имплантированы массивы микроэлектродов, позволяющие выполнять одновременную запись на двух уровнях коры – уровне 2/3 слоев и на уровне 5-го слоя. Нейроны 2-го и 3-го слоев являются «входами», получая информацию от других отделов мозга, нейроны в 5-м слое – «выходами». Для моделирования функциональных связей между этими слоями коры использовался тот же математический аппарат, что и при анализе алгоритмов работы искусственного гиппокампа. Авторы отмечают, что динамика взаимодействий полей СА3 и СА1 гиппокампа и 2/3-го и 5-го слоев префронтальной коры существенно отличается, и для построения более точных моделей необходимо большее количество каналов для регистрации активности большего количества нейронов префронтальной коры, чем в экспериментах с гиппокампом [49]. В целом, данные эксперименты также выявили принципиальную способность разрабатываемых нейропротезов восстанавливать когнитивные функции у животных с фармакологически нарушенной работой префронтальной коры [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивные нейропротезы, основанные на применении технологии двунаправленных нейромашин-

ных интерфейсов, разрабатываются для решения актуальной и сложнейшей задачи современной нейрореабилитации – восстановления высших когнитивных функций как у пожилых людей, так и у пациентов всех возрастных групп после перенесенных травм, инсультов и иных заболеваний. Несмотря на то, что многие механизмы реализации высших когнитивных функций до конца не раскрыты, этот процесс активно продолжается. Как видно из приведенных материалов, в сфере создания когнитивных нейропротезов имеются определенные успехи, подтверждаемые результатами удачных экспериментов на животных, а также результатами клинических исследований.

Разрабатываемые в настоящее время когнитивные нейропротезы имеют между собой сходный принцип действия. На «входе» и «выходе» здоровой структуры, функцию которой должен заместить нейропротез, регистрируется нейронная активность. Далее на основе этих данных происходит обучение математической модели, которая устанавливает – какие паттерны должны быть на выходе структуры при тех или иных паттернах на входе. Используя полученные данные, нейропротез точно также подключенный ко «входу» и «выходу» поврежденной структуры перехватывает поступающие на нее входные сигналы и, используя обученную на здоровой структуре математическую модель, имитирует соответствующие паттерны на выходе структуры.

На данный момент речь идет, в первую очередь, о восстановлении способности формировать новые воспоминания, наибольшие успехи достигнуты на пути к восстановлению функций гиппокампа. Таким образом, в настоящее время когнитивные нейропротезы являются не просто сугубо гипотетической концепцией, а представлены определенными концептуальными разработками, при совершенствовании которых в будущем станет возможно решение клинических задач.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McGimpsey G, Bradford TC. *Limb prosthetics services and devices*. Bioengineering Institute Center for Neuroprosthetics: Worcester Polytechnic Institution; 2008.
2. Windrich M, Grimmer M, Christ O, Rinderknecht S, Beckerle P. Active lower limb prosthetics: a systematic review of design issues and solutions. *BioMed Eng OnLine*. 2016;15(3):140. <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-016-0284-9>
3. Shah KB, Mankad AK, Tang DG, Kasirajan V. The Total Artificial Heart. In: Eisen H, eds. *Heart Failure*. Springer; 2017. P. 691–709. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4219-5_29
4. Nguyen J, Werner L. Intraocular lenses for cataract surgery. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 2017. Accessed June 11, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481726/> PMID: 29437325

5. Lebedev M. Augmentation of sensorimotor functions with neural prostheses. *Opera Medica et Physiologica*. 2016;2(3):211–227. Accessed June 11, 2020. http://www.operamedphys.org/OMP_2016_03_0035
6. Mirabella G, Lebedev MA. Interfacing to the brain's motor decisions. *Journal of neurophysiology*. 2017;117(3):1305–1319. <https://doi.org/10.1152/jn.00051.2016>
7. Thomas TM, Candrea DN, Fifer MS, et al. Decoding native cortical representations for flexion and extension at upper limb joints using electrocorticography. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2019;27(2):293–303. PMID: 30624221. PMCID: PMC6375785 <https://doi.org/10.1109/tnsre.2019.2891362>
8. Niketeghad S, Pouratian N. Brain machine interfaces for vision restoration: the current state of cortical visual prosthetics. *Neurotherapeutics*. 2019;16(1):134–143. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0660-1>
9. Xu H, Han Y, Han X, et al. Unsupervised and real-time spike sorting chip for neural signal processing in hippocampal prosthesis. *Journal of neuroscience methods*. 2019;311:111–121. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.10.019>
10. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Постинсультные когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2015;20(1):12–19.
- Damulina AI, Kononov RN, Kadykov AS. Poststroke cognitive impairments. *The Neurological Journal*. 2015;20(1):12–19. (In Russ.)
11. Kade AKH, Kravchenko SV, Trofimenko AI, et al. The efficacy of TES-therapy for treatment of anxiety-like behavior and motor disorders in rats with an experimental model of parkinsonism. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):91–96. PMID: 31626224. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909191>
12. Orizondo RA, Cardounel AJ, Kormos R, Sanchez PG. Artificial Lungs: Current Status and Future Directions. *Current Transplantation Reports*. 2019;6(4):307–315. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-00255-0>
13. Van Gelder MK, Jong JA, Folkertsma L, et al. Urea removal strategies for dialysate regeneration in a wearable artificial kidney. *Biomaterials*. 2020;234:119735. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119735>
14. Ganin IP, Shishkin SL, Kochetova AG, Kaplan AY. P300-based brain-computer interface: The effect of the stimulus position in a stimulus train. *Human Physiology*. 2012;38(2):121–128. <https://doi.org/10.1134/S0362119712020041>
15. Levitskaya O, Lebedev MA. Brain-computer interface: the future in the present. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2016;2:4–15. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2016-02-01>
16. Гунделах Ф.В., Станкевич Л.А., Соськин К.М., Нагорнова Ж.В., Шемякина Н.В. Применение интерфейсов «мозг-компьютер» в ассистивных технологиях. *Труды СПИИРАН*. 2020;19(2):277–301.
- Gundelakh FV, Stankevich LA, Son'kin KM, Nagornova ZhV, Shemyakina NV. Application of Brain-computer Interfaces in Assistive Technologies. *Informatics and automation (SPIIRAS Proceedings)*. 2020;19(2):277–301. (In Russ.). <https://doi.org/10.15622/sp.2020.19.2.2>
17. Rao RPN. Towards neural co-processors for the brain: combining decoding and encoding in brain-computer interfaces. *Current opinion in neurobiology*. 2019;55:142–151. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.03.008>
18. Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(9):513. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.113>
19. Федотчев А.И., Парин С.Б., Полевая С.А., Великова С.Д. Технологии «Интерфейс мозг-компьютер» и нейробиоуправление: современное состояние, проблемы и возможности клинического применения (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017;9(1):175–184.
- Fedotchev AI, Parin SB, Polevaya SA, Velikova SD. Brain-Computer Interface and Neurofeedback Technologies: Current State, Problems and Clinical Prospects (Review). *Modern technologies in medicine*. 2017;9(1):175–184. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.22>
20. Гордлеева С.Ю., Лукоянов М.В., Минеев С.А. и др. Управление роботизированным экзоскелетом на основе технологии «Интерфейс мозг-компьютер» моторно-воображаемого типа. *Современные технологии в медицине*. 2017;9(3):31–38.
- Gordleeva SYu, Lukoyanov MV, Mineev SA, et al. Exoskeleton Control System Based on Motor-Imaginary Brain-Computer Interface. *Modern technologies in medicine*. 2017;9(3):31–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.04>
21. Andersen RA, Burdick JW, Musallam S, et al. Cognitive neural prosthetics. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004;8(11):486–493. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.09.009>
22. Klaes C, Shi Y, Kellis S, et al. A cognitive neuroprosthetic that uses cortical stimulation for somatosensory feedback. *Journal of neural engineering*. 2014;11(5):056024. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/5/056024>
23. Andersen RA, Hwang EJ, Mulliken GH. Cognitive Neural Prosthetics. *Annual Review of Psychology*. 2010;61(1):169–190. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100503>
24. Steyrl D, Kobler RJ, Müller-Putz GR. On similarities and differences of invasive and non-invasive electrical brain signals in brain-computer interfacing. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 2016;9(08):393–398. <https://doi.org/10.4236/jbise.2016.98034>
25. Бодин О.Н., Солодимова Г.А., Спиркин А.Н. Нейроинтерфейс для управления роботизированными устройствами. *Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль*. 2019;4(30):70–76.
- Bodin ON, Solodimova GA, Spirkin AN. Neurointerface for Controlling Robotic Devices. *Measuring. Monitoring. Management. Control*. 2019;4(30):70–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.21685/2307-5538-2019-4-8>
26. Vallabhaneni A, Wang T, He B. Brain-Computer Interface. In: He B. (eds) *Neural engineering. Bioelectric engineering*. Boston, MA: Springer; 2005:85–121. https://doi.org/10.1007/0-306-48610-5_3
27. Adewole DO, Serruya MD, Harris JP, et al. The evolution of neuroprosthetic interfaces. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*. 2016;44(1–2):123–152. PMID: 27652455. PMCID: PMC5541680. <https://doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.2016017198>
28. Bonifazi P, Difato F, Massobrio P, et al. In vitro large-scale experimental and theoretical studies for the realization of bi-directional brain-prostheses. *Frontiers in neural circuits*. 2013;7:40. PMID: 23503997. PMCID: PMC3596784. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00040>
29. Abdi A, Cha HK. A bidirectional neural interface CMOS analog front-end IC with embedded isolation switch for implantable devices. *Microelectronics journal*. 2016;58:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.mejo.2016.10.013>
30. Park J, Kim G, Jung SD. A 128-channel FPGA-based real-time spike-sorting bidirectional closed-loop neural interface system. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2017;25(12):2227–2238. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2017.2697415>

31. Zhang M, Tang Z, Liu X, Van der Spiegel J. Electronic neural interfaces. *Nature Electronics*. 2020;3:191–200. <https://doi.org/10.1038/s41928-020-0390-3>
32. Buccelli S, Bornat Y, Colombi I, et al. A neuromorphic prosthesis to restore communication in neuronal networks. *iScience*. 2019;19:402–414. PMID: 31421595. PMCID: PMC6706626. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.07.046>
33. Keren H, Partzsch J, Marom S, Mayr CG. A biohybrid setup for coupling biological and neuromorphic neural networks. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:432. PMID: 31133779. PMCID: PMC6517490. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00432>
34. Рачкаускас Г.С., Ромашова Т.И., Радионова С.И. и др. Опыт лечения и реабилитации больных с острыми психозами вследствие цереброваскулярной патологии. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2018;4(44):48–52.
- Rachkauskas GS, Romashova TI, Radionova SI, et al. Experience of Treatment and Rehabilitation of Patients with Acute Psychosis due to Cerebrovascular Pathology. *Journal of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;4(44):48–52. (In Russ.).
35. Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. Персонализированный подход к лечению депрессий у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9(2)):68–77.
- Yakovleva OB, Safarova TP, Gavrilova SI. Personalized approach to the treatment of depression in the elderly. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9(2)):68–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909268>
36. Смирнов А.В., Краюшкин А.И., Горелик Е.В. и др. Морфологическая характеристика гиппокампа при церебральном атеросклерозе. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(1):87–87.
- Smirnov AV, Krayushkin AI, Gorelik EV, et al. Morphological characteristics of hippocampus with cerebral atherosclerosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(1):87–87. (In Russ.).
37. Berger TW, Song GA, Chan RH, et al. Role of the hippocampus in memory formation: restorative encoding memory integration neural device as a cognitive neural prosthesis. *IEEE pulse*. 2012;3(5):17–22. <https://doi.org/10.1109/mpul.2012.2205775>
38. Першина Е.В., Архипов В.И. Когнитивные нарушения у крыс при моделировании нейродегенерации в гиппокампе с помощью нейротоксиканта хлорида триметилолова. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4:225–225.
- Pershina EV, Arkhipov VI. Cognitive impairment in rats at modeling of neurodegeneration in the hippocampus by using neurotoxicant trimethyltin chloride. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;4:225–225. (In Russ.).
39. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гиппокамп как возможная мишень для действия ноотропных средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007;70(4):59–65.
- Arushanyan EB, Beier EV. Hippocampus: a target for cognition enhancers. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2007;70(4):59–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2007-70-4-59-65>
40. Berger TW, Ahuja A, Courellis SH, et al. Restoring lost cognitive function. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2005;24(5):30–44. <https://doi.org/10.1109/memb.2005.1511498>
41. Berger TW, Song D, Chan RH, et al. A hippocampal cognitive prosthesis: multi-input, multi-output nonlinear modeling and VLSI implementation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2012;20(2):198–211. PMID: 22438335. PMCID: PMC3395724. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2012.2189133>
42. Zanos TP, Hampson RE, Deadwyler SE, et al. Boolean modeling of neural systems with point-process inputs and outputs. Part II: Application to the rat hippocampus. *Annals of biomedical engineering*. 2009;37(8):1668–1682. PMID: 19499341. PMCID: PMC2917724. <https://doi.org/10.1007/s10439-009-9716-z>
43. Hampson RE, Song D, Opris I, et al. Facilitation of memory encoding in primate hippocampus by a neuroprosthesis that promotes task-specific neural firing. *Journal of neural engineering*. 2013;10(6):066013. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/10/6/066013>
44. Opris I, Santos LM, Gerhardt GA, et al. Distributed encoding of spatial and object categories in primate hippocampal microcircuits. *Frontiers in neuroscience*. 2015;9:317. PMID: 26500473. PMCID: PMC4594006. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00317>
45. Hampson RE, Song D, Robinson BS, et al. Developing a hippocampal neural prosthetic to facilitate human memory encoding and recall. *Journal of neural engineering*. 2018;15(3):036014. PMID: 29589592. PMCID: PMC6576290. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaaed7>
46. Nagahama Y, Schmitt AJ, Nakagawa D, et al. Intracranial EEG for seizure focus localization: evolving techniques, outcomes, complications, and utility of combining surface and depth electrodes. *Journal of neurosurgery*. 2018;130(4):1180–1192. <https://doi.org/10.3171/2018.1.JNS171808>
47. Funahashi S. Working memory in the prefrontal cortex. *Brain sciences*. 2017;7(5):49. <https://doi.org/10.3390/brainsci7050049>
48. Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения после инсульта. *Медицинский совет*. 2017;(1S):27–32.
- Starchina YuA. Cognitive disorder after stroke. *Medical Council*. 2017;(1S):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-0-27-32>
49. Song D, Opris I, Chan RH, et al. Functional connectivity between Layer 2/3 and Layer 5 neurons in prefrontal cortex of nonhuman primates during a delayed match-to-sample task. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012:2555–2558. <https://doi.org/10.1109/embc.2012.6346485>
50. Hampson RE, Gerhardt GA, Marmarelis V, et al. Facilitation and restoration of cognitive function in primate prefrontal cortex by a neuroprosthesis that utilizes minicolumn-specific neural firing. *Journal of neural engineering*. 2012;9(5):056012. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/9/5/056012>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кравченко Сергей Владимирович, к. м. н., научный сотрудник, научный отдел, МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2739-1072>

Каде Азамат Халидович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Трофименко Артем Иванович, к. м. н., научный сотрудник, научно-организационный отдел, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Вчерашнюк Светлана Петровна, к. м. н., доцент кафедры общей и клинической патологической физиоло-

гии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8980-2741>

Мальшко Вадим Владимирович, к. м. н., доцент кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1323-0828>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Sergey V. Kravchenko, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Scientific Department, The S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institute (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2739-1072>

Azamat Kh. Kade, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Common and Clinical Pathological Physiology,

Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Artem I. Trofimenko, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Common and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University; Researcher, Scientific and Organizational Department, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Svetlana P. Vcherashnyuk, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Common and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8980-2741>

Vadim V. Malyshko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Common Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1323-0828>

Funding: *the study did not have sponsorship.*

Conflict of interest: *none declared.*