

<https://doi.org/10.29188/2712-9217-2024-10-2-27-42>

# Инвазивные нейроинтерфейсы – области применения

Литературный обзор

Е.В. Бриль<sup>1</sup>, А.И. Шадеркина<sup>2</sup>, С.М. Ефимочкина<sup>3</sup>, А.И. Литаврин<sup>3</sup>,  
М.А. Кузнецова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России; д. 46, ул. Живописная, Москва, 123098, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; д. 74, Мичуринский просп., Москва, 119602, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; д. 8, стр. 1, ул. Трубецкая, Москва, 119048, Россия

**Контакт:** Шадеркина Анастасия Игоревна, [NastyaShade01@yandex.ru](mailto:NastyaShade01@yandex.ru)

## Аннотация:

**Введение.** Нейроимпланты – это устройства, взаимодействующие с нервной системой для записи, стимуляции или замещения нейронной активности. Нейроимпланты относятся к инвазивным технологиям и являются частным примером интерфейсов мозг-компьютер, которые с помощью ряда решений измеряют активность головного мозга и интерпретируют ее для управления внешними устройствами и компьютерами. В данной статье будут рассмотрены инвазивные нейроинтерфейсы (ИН), области их применения, направления развития и ограничения данных технологий.

**Материалы и методы.** Поиск исследований проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и Scopus, а также в открытых интернет-источниках.

**Результаты и обсуждение.** В данном разделе представлено описание наиболее распространенных структур нейроимплантов, их применение в неврологии, психиатрии и фундаментальных исследованиях. В неврологии нейроинвазивные устройства получили наиболее широкое распространение. Они значительно повышают эффективность лечения пациентов с фармакорезистентными формами мигрени и эпилепсии, обеспечивают реабилитацию пациентов после перенесенного инсульта и позволяют адаптироваться к выполнению повседневных задач. В психиатрии нейроимпланты применяются в виде DBS (deep brain stimulation) устройств, которые снижают выраженность симптомов психических расстройств, воздействуя на функциональные сети.

**Заключение.** Нейроимпланты предоставляют возможности для лечения фармакорезистентных заболеваний, например фармакорезистентной эпилепсии, улучшая качество жизни таких пациентов. В настоящее время интерес исследователей направлен на разработку устройств с двунаправленным сигналом, которые, считывая паттерны активности головного мозга, анализируют их и преобразуют в сигналы, позволяющие человеку взаимодействовать с внешним миром.

**Ключевые слова:** интерфейсы мозг-компьютер; глубокая стимуляция мозга; нейроимпланты; нейростимуляторы.

**Для цитирования:** Бриль Е.В., Шадеркина А.И., Ефимочкина С.М., Литаврин А.И., Кузнецова М.А. Инвазивные нейроинтерфейсы – области применения. Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2024;10(2):27–42; <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2024-10-2-27-42>

## Invasive neurointerfaces – fields of their application

### Literature review

<https://doi.org/10.29188/2712-9217-2024-10-2-27-42>

E.V. Bril<sup>1</sup>, A.I. Shaderkina<sup>2</sup>, S.M. Efimochkina<sup>3</sup>, A.I. Litavrin<sup>3</sup>, M.A. Kuznetsova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education FMBC named after A. I. Burnazyan FMBA of Russia; 46, st. Zhivopisnaya, Moscow, 123098, Russia

<sup>2</sup> GBUZ «Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health»; 74, Michurinsky Prospekt, Moscow, 119602, Russia

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov Ministry of Health of Russia; 8, building 1, st. Trubetskaya, Moscow, 119048, Russia

**Contact:** Anastasia I. Shaderkina, Nastyashade01@yandex.ru

**Annotation:**

**Introduction.** Neuroimplants are devices that interact with the nervous system for recording, stimulating or replacing neural activity. Neuroimplants refer to invasive technologies and are a particular example of brain-computer interfaces that measure brain activity and interpret it to control external devices and computers. This paper will discuss invasive neurointerfaces (IN), their applications, directions of development and limitations of these technologies.

**Materials and methods.** The search was conducted in PubMed, Google Scholar and Scopus databases, as well as in open Internet sources.

**Results and discussion.** This section presents a description of the most common neuroinvasive structures, their applications in neurology, psychiatry, and fundamental research. In neurology neuroinvasive devices are the most widely spread. They significantly increase the effectiveness of treatment of patients with pharmacoresistant forms of migraine and epilepsy, provide rehabilitation of patients after a stroke and allow them to adapt to the performance of everyday tasks. In psychiatry, neuroimplants are used in the form of DBS (deep brain stimulation) devices that reduce the severity of symptoms of mental disorders by acting on functional networks.

**Conclusion.** Neuroimplants provide opportunities for the treatment of pharmacoresistant diseases, such as pharmacoresistant epilepsy, increasing the quality of life of the patients. Current research interest is focused on developing bidirectional signal devices that, by reading brain activity patterns, analyze them and convert them into signals that allow patients to interact with the outside world.

**Key words:** brain-computer interfaces; deep brain stimulation; neuroimplants; neurostimulators.

**For citation:** Bril E.V., Shaderkina A.I., Efimochkina S.M., Litavrin A.I., Kuznetsova M.A. Invasive neurointerfaces – fields of their application. Russian Journal of Telemedicine and E-Health 2024;10(2):27-42; <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2024-10-2-27-42>

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Нейроимпланты – это устройства, взаимодействующие с нервной системой для записи, стимуляции или замещения нейронной активности. Нейроимпланты относятся к инвазивным технологиям и являются частным примером интерфейсов мозг-компьютер, которые с помощью ряда решений измеряют активность головного мозга и интерпретируют ее для управления внешними устройствами и компьютерами [1]. Интерфейсы мозг-компьютер по передаче сигнала можно разделить на одно- и двунаправленные [2, 3]. Однонаправленные датчики либо считывают паттерны активности головного мозга, либо производят стимуляцию областей интереса, тогда как двунаправленные датчики позволяют считать активность головного мозга в определенной области, провести ее декодирование и преобразование в сигнал, который может быть передан во внешнюю среду (например, на курсор компьютера, обеспечивая его управление сигналами из головного мозга).

Также они могут быть разделены на инвазивные и неинвазивные решения. Неинвазивные решения основаны на применении различных способов визуализации мозговой активнос-

сти – электроэнцефалография, функциональная магнитно-резонансная томография, магнитоэнцефалография [4, 5]. В таких случаях терапия или обучение пациентов основано на биологической обратной связи и соотношении результатов нейровизуализации с психической или двигательной активностью человека. В последние годы активное развитие получили инвазивные нейротехнологии, что основано на появлении возможности создавать устройства небольшого размера, способные длительное время автономно находиться в тканях человека [6].

*Цель.* В данной статье мы рассмотрим инвазивные нейроинтерфейсы (ИН), области их применения, направления развития и ограничения данных технологий.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск исследований проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и Scopus, а также в открытых интернет-источниках. В работу были включены оригинальные исследования и мета-анализы, опубликованные в течение последних 5-ти лет. Запросы включали в себя такие ключевые фразы, как «brain-computer in-

terface», «neuro implant», «invasive neuro technologies», «neuro interface» в соответствующих областях медицины.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Структура нейроимплантов*

Структура нейроимплантов вариабельна и зависит от направления их применения – например, считывание ответа моторной коры головного мозга или стимуляция определенных областей головного мозга для достижения терапевтического эффекта. В данном разделе будут описаны варианты устройства инвазивных нейроинтерфейсов.

В последние годы наибольшую популярность получила разработка компании Neuralink, которая представляет собой имплантат N1, считающийся внутрикорткальным нейрокомпьютерным интерфейсом. Он предназначен для записи нейронной активности с помощью 1024 электродов, распределенных по 64 гибким «нитям». Каждая нить тоньше человеческого волоса и может быть размещена независимо друг от друга в мозгу. Из-за сложности внедрения ИН в мозг при помощи рук была разработана хирургическая роботизированная система – робот R1. R1 предназначен для надежного и эффективного введения нитей в кору головного мозга, чтобы электроды можно было разместить рядом с областями интереса. Сигналы, полученные электродами, передаются в корпус имплантата N1. Он обрабатывает и передает по беспроводной сети нейронные данные на приложение Neuralink, работающее на внешнем устройстве. Приложение Neuralink декодирует и преобразует нейронные данные в действия, например, в движения курсора на экране компьютера. Имплантат N1 питается от встроенной батареи, которая индуктивно заряжается с помощью зарядного устройства. Возможность беспроводной связи и индуктивной зарядки позволяет хирургическим путем имплантировать N1 под кожу головы, делая его косметически невидимым. Кроме того, N1 может использоваться без каких-либо физических подключений к внешним устройствам [7].

Также следует рассмотреть мультисканальные ИН. Наиболее распространенная архитектура использует один аналого-цифровой преобразователь (АЦП) для всех каналов. Каждый канал оснащен нейронным усилителем, и нейронный сигнал каждого канала передается на АЦП через аналоговый мультиплексор. Однако эффективность такого метода временного мультиплексирования (ВМ) снижается при значительном увеличении количества каналов. Для повышения пространственного разрешения нейронной записи требуется увеличение количества каналов. Это приводит к более высокой частоте дискретизации АЦП и мультиплексора, что, в свою очередь, увеличивает энергопотребление АЦП и управляющих буферов.

Кроме того, аналоговые сигналы в аналоговых мультиплексорах более подвержены искажениям из-за перекрестных помех по сравнению с цифровыми сигналами. В связи с этим, такие особенности структуры необходимо учитывать при проектировании [8].

Во втором варианте архитектуры для каждого канала используется отдельный АЦП. Низкая пропускная способность нейронных сигналов позволяет использовать низкую частоту дискретизации и низкое энергопотребление АЦП. В отличие от предыдущей архитектуры, где применялся аналоговый мультиплексор, в этой архитектуре используется цифровой мультиплексор.

Основным преимуществом использования цифрового мультиплексора является отсутствие энергоемких буферов и драйверов АЦП, а также устранение межканальных перекрестных помех. Это связано с тем, что цифровые сигналы обладают высоким запасом по шуму и более устойчивы к перекрестным помехам и другим шумам по сравнению с аналоговыми сигналами. Однако данная архитектура требует большего количества АЦП, что приводит к увеличению занимаемой площади и энергопотребления. Поэтому при проектировании необходимо продумывать методы оптимизации площади и энергопотребления [9].

Третья архитектура отличается от двух предыдущих, где использовался один АЦП для всех каналов или один АЦП для каждого канала. В этой архитектуре один АЦП ►

используется для нескольких каналов. Поскольку эти мультиплексоры меньше по размеру, чем в первой архитектуре, требования к предотвращению перекрестных помех менее строгие. Еще одним преимуществом этой архитектуры является то, что количество АЦП зависит от количества столбцов ( $n$ ). Подбор оптимального значения  $n$  позволяет минимизировать потребляемую мощность и занимаемую площадь, особенно при большом количестве каналов. Данный вариант архитектуры является наиболее подходящим решением для крупномасштабных записей [10].

Увеличение количества каналов для повышения пространственного разрешения записи нейронной активности является желательным, но приводит к увеличению скорости передачи данных и энергопотребления, особенно в передатчике. Для снижения скорости передачи данных исследователи предлагают различные методы сжатия данных. Одним из основных методов сжатия, применяемых как в аналоговых, так и в цифровых мультиплексорах, считается *compressed sensing* [11].

### **Неврология**

Одной из основных проблем в неврологии, на решение которой направлены усилия разработчиков нейроинвазивных технологий, является реабилитация пациентов с парезами и параличами. В работе Mitchell P и соавт. представлена серия клинических случаев, в которых 4 пациентам с тяжелым двусторонним параличом верхних конечностей была проведена установка нейроимпланта *The Stentrode With Thought-Controlled Digital Switch (SWITCH)*, позволяющего управлять компьютером с помощью мыслей, с последующим наблюдением в течение 12 месяцев. У участников был поставлен диагноз бокового амиотрофического склероза. Для определения анатомии сосудов головного мозга до нейрохирургического вмешательства была проведена МРТ, для оценки сохранности моторной коры была выполнена фМРТ. Нейроимплант устанавливался в верхний сагиттальный синус рядом с прецентральной извилиной и соединялся с подкожным приемником данных, расположенным в грудной области. Исследователи рассматривали пер-

вичные и вторичные конечные точки – неблагоприятные исходы в течение первых 12 месяцев после имплантации, а также окклюзию вен и миграцию устройства соответственно. Пациенты обучались пользоваться компьютером, нейроимплант позволял аналогично компьютерной мышке нажимать на области, на которые устанавливался курсор с помощью отслеживания движений глаз. В течение 12 месяцев не наблюдалось серьезных побочных эффектов и описанных конечных точек, однако 2 пациента умерли вследствие осложнений БАС. К концу 12-месячного наблюдения пациенты могли свободно пользоваться компьютером для поддержания диалога, написания смс, онлайн покупок и решения финансовых вопросов. Таким образом, данная работа представляет первую эндоваскулярную имплантацию нейроинтерфейса компьютер-мозг и демонстрирует альтернативный способ нейрохирургического вмешательства вместо более привычных открытых операций с установкой имплантов на твердую оболочку головного мозга [12].

В исследовании *BrainGate* 14 пациентам был установлен аналогичный нейроимплант для управления компьютером и иными вспомогательными технологиями. Критериями включения являлся возраст от 18 до 75 лет, тетрапарез вследствие повреждения спинного мозга, инсульта с локализацией в стволе головного мозга или болезни двигательного нейрона. Участникам устанавливались 1 или 2 микроэлектродных массива в моторную кору доминантного полушария. Оценивалась безопасность импланта в течение минимум 1 года после его установки. По результатам данного исследования средняя продолжительность нахождения импланта в головном мозге после его установки составила 872 дня. В течение этого периода не отмечалось побочных эффектов, которые бы привели к удалению импланта, а также не было отмечено летальных исходов среди участников. Авторы сообщают о подходящем соотношении рисков и преимуществ таких нейроимплантов для проведения дальнейших исследований и разработок [13].

Рассеянный склероз относится к инвалидизирующим заболеваниям, и существующая терапия направлена на изменение течения дан-

ного заболевания (ПИТРС), однако не существует клинически применяемых препаратов, направленных на этиотропное лечение. Одним из возможных симптомов рассеянного склероза являются нейрогенные нарушения мочеиспускания, и в работе Sacco R. и соавт. предложен способ терапии данного состояния с применением имплантируемой системы нейромодуляции StimRouter. Устройство имплантировалось в область медиальной лодыжки под местной анестезией, с накожным трансмиттером. В данном исследовании проводилась стимуляция большеберцового нерва сессиями по 60 минут 5-7 дней в неделю на протяжении 24 недель, с сенсорным или моторным ответом. Пациентам выполнялось уродинамическое исследование до начала программы и в ее конце. Было отмечено уменьшение симптомов гиперактивного мочевого пузыря и повышение качества жизни с высоким уровнем субъективного удовлетворения лечением [14].

В 2019 году было выявлено 12,2 миллиона новых случаев инсульта, при этом инсульт занимает второе место среди всех причин смерти (11,6% от всех случаев смерти). В данной структуре ишемический инсульт составляет 62,4% от всех новых случаев инсульта [15]. Предполагается, что с 2015 до 2035 года количество случаев инсульта увеличится на 60% с увеличением затрат на пациентов, перенесших инсульт, на 250%, что создает необходимость поиска новых эффективных методов реабилитации или предупреждения развития данного заболевания [16]. Для восстановления функций паретичных верхних конечностей после ишемического инсульта возможно применение стимуляции блуждающего нерва. Устройство устанавливалось на уровне перстневидного хряща с прямым контактом стимулирующего провода с блуждающим нервом. Срок установки импланта составил как минимум спустя 9 месяцев после инсульта. Участники после имплантации были разделены случайным образом на две группы, первая группа получала реабилитацию со стимуляцией нерва, контрольная группа выполняла только реабилитационные упражнения. Длительность программы реабилитации была одинаковой в обеих группах и составляла 6 недель. После нее участники продолжили занятия дома. По шкале

Фугл-Мейера было отмечено улучшение функций верхних конечностей на 5 баллов для исследуемой группы и на 2,4 балла для контрольной группы ( $p=0,0001$ ). Клинически значимые улучшения были продемонстрированы при совместном применении стимуляции блуждающего нерва и выполнении реабилитационной программы, что может лечь в основу дальнейших исследований о внедрении подобных протоколов реабилитации в клиническую практику [17].

Реабилитация после инсульта не всегда позволяет достичь результатов, аналогичных функционированию до данного заболевания. Однако в литературе появляются данные о возможности лечения ишемического инсульта с помощью нейроимплантов. В исследовании ImrACT-24В рассмотрено применение стимуляции крылонебного ганглия для улучшения коллатерального кровотока и уменьшения площади ишемизации тканей, которое ранее показало свою эффективность на животных моделях [18].

Хроническая боль значительно ухудшает качество жизни пациентов, и ее высокая распространенность определяет большое значение данного состояния среди хронических заболеваний. Хроническая боль после операций на поясничном отделе позвоночника является частым осложнением, и для ее коррекции возможно применение имплантируемых нейростимуляторов, основное устройство которых устанавливается подкожно, а провода достигают области интереса, в данном случае, в эпидуральном пространстве. Механизм электростимуляции в анальгезии основан на воротной теории боли, изменении уровня нейромедиаторов и активации ингибиторного вставочного нейрона. В данном рандомизированном контролируемом исследовании приняли участие 50 пациентов, которые получали стимуляцию в виде «всплесков» частотой 40 Гц. 84% участников прошли исследование до конца, оценка по индексу Освестри снизилась на 10,6 баллов, что соответствует уменьшению выраженности симптомов, однако статистически значимая разница между исследуемой стимуляцией и плацебо отсутствовала [19].

Инвазивная высокочастотная стимуляция спинного мозга показала так же ►►

эффективность для терапии хронических болей у пациентов с диабетической нейропатией. В исследовании на 216 пациентах ответ на лечение был получен у 79% участников по сравнению с 5% в группе контроля, со снижением выраженности боли по ВАШ (визуальной аналоговой шкале) с 7,6 см до 1,7 см спустя 6 месяцев (ДИ 95%) [20].

Нейромоделирующие электроды могут применяться так же в реабилитации пациентов с травмами спинного мозга. Для оценки клинической эффективности 30 пациентам было имплантировано устройство для билатеральной стимуляции бедренного, седалищного нервов и половой ветви бедренно-полового нерва. Проводилась оценка походки, общей мобильности, функций мочеиспускания, половой функции и функций кишечника, а также качества жизни. В исследовании 72% пациентов с травмой грудного отдела позвоночника и 60% пациентов с травмой шейного отдела начали ходить с поддержкой через 1 год после проведения вмешательства. Всего у 47,8% улучшился контроль мочеиспускания, индекс тяжести недержания кала снизился в среднем с 9 до 5,5 баллов ( $p=0,0056$ ) [21].

Стимуляция моторной коры является off-label методом лечения нейропатической боли, и достаточное количество исследований по данной теме отсутствует. С. Намани и соавт. в рандомизированном двойном слепом одноцентровом исследовании изучили применение данного метода. В исследование были включены пациенты, которые не ответили на стандартную терапию нейропатической боли, с баллом по числовой рейтинговой шкале боли  $i$  6. Вероятность ответа на стимуляцию моторной коры составила 41,4% от всех пациентов. Среди пациентов, ответивших на данный вид терапии, 71,4% имели боль в лице, фантомный болевой или комплексный регионарный болевой синдром. В свою очередь среди пациентов, для которых глубокая стимуляция оказалась неэффективной, 72,7% имели постинсультный болевой синдром и посттравматическую брахиоплексопатию [22].

Мигрень является первой причиной нетрудоспособности среди пациентов младше 50-ти лет, и не всегда фармакотерапия в ее отношении является эффективной. Для нефармаколо-

гического лечения мигрени возможно использование стимуляции затылочного нерва имплантируемым устройством. В исследовании, проведенном на 112 пациентах, с длительностью наблюдения 2 года, 46,7% пациентов сообщили о своей удовлетворенности эффектом от данного лечения, 43,0% участников отметили улучшение качества жизни [23]. Для лечения фармакорезистентной мигрени Al-Kaisy и соавт. использовали имплантируемую систему для стимуляции спинного мозга, которая устанавливалась эпидурально на уровне С2 позвонка. Спустя 52 недели после имплантации у участников было отмечено среднее снижение количества эпизодов мигрени на 9,3 дней в месяц ( $p<0,001$ ). У 50% пациентов хронический паттерн мигрени видоизменился в эпизодический, а качество жизни по результатам опросника увеличилось в среднем на 24,9 баллов к концу периода наблюдения [24].

Наиболее активно инвазивные нейротехнологии в неврологии применяются для лечения эпилепсии, в частности, фармакорезистентных ее форм. В настоящее время доступно применение стимуляции блуждающего нерва, глубокой стимуляции мозга и ответной нейро-стимуляции [25, 26]. В исследовании SANTf (Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy) рассмотрена безопасность и эффективность применения глубокой стимуляции передних ядер таламуса с наблюдением за пациентами после 7 и 10 лет использования имплантов. За этот период была собрана информация от 110 участников, которая суммарно составила 938 устройство-лет. При 7-летнем наблюдении средняя частота эпилептических приступов снизилась от начальной на 75% ( $p<0,001$ ). Частота наиболее тяжелого вида приступов, фокальных с переходом в билатеральные тонико-клонические, за этот период снизились на 71%. Частота внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP) составила 2 смерти на 1000 человеко-лет. Данное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность применения глубокой стимуляции передних ядер таламуса. Кроме того, уменьшение частоты тяжелых приступов позволяет снизить риск SUDEP. Для данного вмешательства риск SUDEP является сопоставимым с иными методами нейромодуляции [27].

Аналогичные мультицентровые исследования подтверждают эффективность глубокой стимуляции мозга в лечении фармакорезистентной эпилепсии [28].

В когорте пациентов детского возраста, согласно проведенному мета-анализу, ответная нейростимуляция также является высокоэффективным методом лечения фармакорезистентных форм эпилепсии, со снижением частоты приступов на 75% в течение 22 месяцев [29].

Синдром Леннокса-Гасто является наиболее тяжелым вариантом течения эпилепсии с развитием эпилептической энцефалопатии, встречается преимущественно в детском возрасте и характеризуется выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. Подобные проявления усложняют применение глубокой стимуляции мозга, и в исследовании на 20 пациентах с данным диагнозом, несмотря на снижение тяжести течения эпилепсии, не было отмечено улучшения когнитивного и физического функционирования у детей по стандартным инструментам их оценки [30].

В рамки изучения в неврологии, помимо двигательных нарушений, входят также нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, которые могут быть резистентны к фармакотерапии, что приводит к необходимости поиска новых методов лечения. Так, например, при болезни Паркинсона глубокая стимуляция подкорковых структур входит в клинические рекомендации, и для нее появляются новые виды устройств [31]. Например, в работе F. Sasaki описан замкнутый контур программирования электродов для глубокой стимуляции субталамического ядра с внешней оценкой двигательных функций пациентов. Такой метод с использованием внешнего сенсора позволяет уменьшить количество этапов программирования электродов для глубокой стимуляции, и данный замкнутый контур показал меньшую эффективность по сравнению со стандартным методом настройки электродов [32]. Для терапии болезни Паркинсона также разрабатываются интракраниальные порт-системы для доставки препаратов. Так, в работе H.J. Huttunen и соавт. подобная порт-система была применена для доставки дофаминового нейротрофиче-

ского фактора мозга в область скорлупы головного мозга [33].

В исследовании J.K. Wong была подтверждена эффективность бифазной глубокой стимуляции внутреннего сегмента бледного шара в терапии пациентов с первичной дистонией [34].

Нейроинвазивные технологии могут быть использованы для доставки препаратов, например, для лечения онкологических заболеваний ЦНС. В исследовании 1 фазы была проведена оценка эффективности доставки паклитаксела, противоопухолевого препарата, связанного в комплекс с альбумином, в качестве терапии рекуррентной формы глиобластомы. Для повышения эффективности доставки препарата используется низкоинтенсивный пульсовой ультразвук, который генерируется устройством, имплантируемым в череп после удаления опухоли. Данный метод лечения показал относительно низкую токсичность препарата [35]. В аналогичном исследовании оценивалась эффективность применения имплантируемых ультразвуковых устройств в комбинации с применением карбоплатина для лечения глиобластомы [36].

### **Психиатрия**

Вместе с неврологическими заболеваниями психические расстройства занимают значительную часть в структуре заболеваний мозга из-за их высокой коморбидности с хроническими неврологическими состояниями, что приводит к существенному снижению качества жизни и формированию инвалидности. В 2019 году общая распространенность психических расстройств составила около 13% от мирового населения, и с тех пор это число продолжает расти [37]. Низкая приверженность лечению у психиатрических пациентов и увеличение уровня психофармакологической устойчивости к таким тяжелым психиатрическим расстройствам, как шизофрения, большое депрессивное расстройство (БДР) и обсессивно-компульсивное расстройство, создают необходимость разработки новых, нефармакологических методов лечения [38]. Наиболее перспективными из них являются неинвазивные и инвазивные методы нейромодуляции, механизм которых ►►

основан на стимуляции активности нейронов в определенных зонах мозга и изменении нейронных связей, специфичных для различных психических расстройств.

В настоящее время опубликовано множество исследований, демонстрирующих высокий эффект таких методов неинвазивной нейростимуляции, как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная стимуляция постоянным током (ТТС), применяемых при депрессии, а также при других психических расстройствах, таких как генерализованное тревожное расстройство, шизофрения, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство и других [39]. ТМС – это процедура, при которой с помощью магнитного поля стимулируется активность нейронов в определенной зоне или в более глубокой и обширной области мозга (глубокая ТМС, ГМС) для улучшения контроля настроения и других симптомов БДР. Однако в последние годы появляются новые методы лечения депрессии, включая инвазивные способы [40].

Имплантируемые устройства могут применяться для лечения зависимостей, в том числе алкогольной. В работе Leong S.L. и соавт. имплант устанавливался на переднюю поясную кору, и стимуляция данной области приводила к снижению тяги к алкоголю на 60,7% [41]. Данное исследование демонстрирует эффективность применения имплантируемых устройств в наркологии, поскольку повышает эффективность медицинской помощи для пациентов с тяжелой степенью алкогольной зависимости.

Система глубокой стимуляции мозга, или DBS, состоит из трех компонентов: электрода, удлинителя и нейростимулятора. Электрод – тонкий изолированный провод – вводится через небольшое отверстие в черепе и имплантируется в мозг. Кончик провода располагается в целевой области мозга. Удлинитель – изолированный провод, который проходит под кожей головы, шеи и плеча, соединяя провод с нейростимулятором. Нейростимулятор – «батареиный блок» – является третьим компонентом и обычно имплантируется под кожу в районе ключицы. В некоторых случаях он может быть имплантирован ниже в грудной клетке или под

кожу в области живота. Хирургическая операция включает в себя формирование небольших отверстий в черепе для вживления электродов в ткани мозга, а также вживление под кожу груди устройства, похожего на кардиостимулятор, которое контролирует параметры стимуляции, такие как амплитуда, частота и регулярность. Электрофизиологический мониторинг должен проводиться до или одновременно с операцией DBS, чтобы выявить ошибки нейростимуляции, которые могут быть расценены как патологические в дальнейшем курсе лечения. Известно, что ГСМ оказывает положительный эффект при лечении ОКР, зависимостях и депрессии [42-44]. Систематический обзор исследований, посвященных лечению ОКР с помощью DBS, показал, что около 49,5% пациентов имели хороший и устойчивый ответ на DBS, и наряду с этим в большинстве исследований наблюдалось значительное уменьшение выраженности депрессивных симптомов и улучшение общего функционирования [45].

Систематический обзор 8 исследований на людях и 2 исследований на животных моделях нейрохирургического лечения резистентной к терапии шизофрении продемонстрировал потенциальный эффект DBS [46]. DBS эпиталамических структур, таких как поводок эпиталамуса, также демонстрирует свою эффективность в лечении шизофрении, депрессии и обсессивно-компульсивного расстройства [47]. В целом, исследования на людях продемонстрировали долгосрочное снижение баллов по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) у многих участников, а также низкую частоту хирургических и психических побочных эффектов.

Значительные шаги были сделаны в исследованиях DBS при лечении резистентной депрессии (ТРД). В качестве ключевых мишеней были определены несколько областей мозга: паратерминальная извилина, прилежащее ядро прозрачной перегородки, вентральная капсула/вентральный стриатум, передняя конечность внутренней капсулы, медиально-предмозговой пучок, латеральная хабенула (уздечка), нижний таламический пучок и ложе ядра терминального ствола [48]. Кроме того, авторы недавнего систематического обзора предположили, что аномалии трактов белого

вещества могут служить ценным дополнением в будущих персонализированных DBS при БДР [49]. В белом веществе головного мозга были обнаружены тракты с микроструктурными аномалиями, специфичными для БДР. Эти мишени DBS модулируют различные области мозга, вовлеченные в различные дисфункциональные нейронные связи. Протоколы лечения DBS требуют более персонализированного подхода, поскольку существующие стандартизированные мишени DBS для БДР могут стать причиной неоптимального эффекта. В недавнем исследовании изучался длительный эффект лечения депрессии с помощью DBS [50]. DBS паратерминальной извилины у пациентов с резистентной к лечению депрессией показала значительное клиническое улучшение в когнитивной и аффективной сферах, однако пациенты не чувствовали разницы до и после лечения, поэтому улучшения функциональных показателей не наблюдалось. Авторы указали, что важно различать два результата — личностный и клинический, и в дальнейших исследованиях при изучении эффектов DBS нельзя игнорировать первый. В клинической практике программа восстановления после DBS должна рассматриваться как часть лечения, которая может включать образовательные тренинги с медицинскими специалистами, поддерживающую психотерапию с пациентами и их семьями или опекунами, вовлеченными в этот процесс.

В систематическом обзоре применения нейроимплантов для лечения тревожных расстройств, расстройств, связанных со стрессом, и БДР был проанализирован потенциальный эффект фокальных DBS-вмешательств. В группе вмешательства уровень снижения тревожности был выше, чем в контрольной группе. Кроме того, клинически активные состояния были связаны с более высокими показателями клинического ответа и ремиссии. Однако риск предвзятости в большинстве исследований был высоким [51]. Также положительные результаты продемонстрировали исследования, в которых сравнивались симптомы посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) до и после лечения. Частота возникновения побочных эффектов при всех трех методах лечения была определена как низкая, в основном отмечались легкие побочные явления. Не-

смотря на эти обнадеживающие данные, некоторые аспекты остаются неизвестными. Учитывая, что ПТСР — крайне гетерогенное состояние, которое может сопровождаться различными психиатрическими диагнозами, выбор персонализированного лечения для этой категории пациентов достаточно сложен. Кроме того, в разных исследованиях наблюдаются значительные различия в отношении параметров стимуляции, симптоматического ответа и роли сопутствующей психотерапии [52].

Следующее поколение DBS — это адаптивная система (aDBS), которая может повысить эффективность за счет титрования параметров стимуляции в ответ на нейронные сигнатуры (т.е. биомаркеры), связанные с симптомами и побочными эффектами. Такой подход называется «замкнутый контур» [53]. Медиальные префронтальные области коры были основной целью электродов aDBS, а прилежащее ядро прозрачной перегородки (NAc), которое является подразделением вентрального стриатума, было использовано в качестве мишени aDBS для протокола лечения ОКР. В предварительных исследованиях было обнаружено, что aDBS в вентральной капсуле/вентральном стриатуме заметно уменьшает выраженность симптомов ОКР примерно у 46-73% пациентов, возможно, за счет нарушения патологических нейронных связей между подкорковыми структурами и префронтальной корой.

Однако, биомаркеры для предварительной таргетной DBS все еще остаются под вопросом. В клиническом исследовании на 10 пациентах с ТРД была разработана модель, выявившая биомаркер, который точно идентифицирует депрессию и здоровое состояние, отслеживает индивидуальные траектории восстановления и прогнозирует рецидивы. Кроме того, авторы доказали, что модель свидетельствует о дифференциальной острой и устойчивой адаптации нейронных связей и согласуется с объективными изменениями в выражении лица в процессе выздоровления. Например, модель одновременных изменений данных (SDC) предсказала рецидив примерно за 5 недель до того, как структурированные интервью указали на предстоящие клинические изменения. И наоборот, у другого участника SDC указывала на переход к стабильному ►►

выздоровлению задолго до психиатрической оценки (шкала оценки депрессии Гамильтона). Повторение исследования в независимой когорте обеспечит дополнительную специфичность и чувствительность, необходимые для реализации подхода DBS «клиницист в конуре» [54].

### **Фундаментальные исследования**

Применение любых новых инвазивных технологий на людях ограничивается необходимостью длительного внедрения и прохождения всех этапов клинических исследований, поэтому количество доклинических и фундаментальных исследований в данной области значительно превосходит количество готовых решений, которые применяют в клинической практике. В свою очередь нейроимпланты расширяют возможности изучения мозговой активности, а также разработки новых методов диагностики и лечения [55, 56], поскольку позволяют напрямую управлять активностью нейронов и областей коры головного мозга, что делает их ценным инструментом для изучения фундаментальных процессов в мозге, таких как нейронное поведение, обучение и электрофизиология. В настоящее время разрабатываются мультимодальные нейроинтерфейсы для регистрации, модулирования и классификации электрофизиологических биомаркеров, относящихся к нервно-психическим расстройствам. Было описано применение мультимодальных эпикортикальных матриц для записи и модулирования нейронной активности у крыс. Разработанные импланты могут регистрировать характерные вызванные потенциалы у бодрствующих крыс, реагирующих на разные звуки, также изменения, вызванные воздействием алкоголя. Кроме того, электрические стимулы, которые подавались с импланта, влияли на активность нейронов, но не влияли на поведение крыс [57].

«Черепные окна», имплантируемые в соматосенсорную кору мышей, использовались для визуализации микроглиального ландшафта *in vivo* после лучевой терапии. Исследование продемонстрировало возможность использования таких имплантов для отслеживания динамических изменений различных типов клеток

мозга и их взаимодействий после облучения, а также для исследования клеточных механизмов, лежащих в основе снижения когнитивных способностей, вызванного лучевой терапией [58].

В настоящее время разрабатываются прогностические системы нейромодуляции для лечения психических расстройств. Например, нейромодуляция изменений в поясно-фронтальной области может быть использована для лечения большого депрессивного расстройства. Разработана система, которая использует физиологически правдоподобную модель нейронной массы для прогнозирования эффектов глубокой стимуляции мозга и регулирует стимуляцию мозга в реальном времени, что способствует более эффективному лечению. Система состоит из средства динамической оценки состояния мозга и прогностического контроллера [59]. Системы нейростимуляции с замкнутым циклом открывают перспективу для формирования персонализированных стратегий лечения, поскольку позволяют учитывать индивидуальные различия, такие как анатомия черепа и головного мозга, демографические данные, гормоны и генетику. Вычислительные модели используются для исследования нейромодуляции и оптимизации результатов стимуляции, а для определения оптимального уровня и локализации стимуляции используются методы машинного обучения [60].

Перспективным инструментом для нейромодуляции является ультразвуковая стимуляция. По сравнению с электростимуляцией у этой методики есть ряд преимуществ: ультразвук может воздействовать на конкретные нейроны с более высокой точностью, не вызывает повреждение клеток и тканей, а также ультразвуковые стимуляторы более устойчивы к биообрастанию и коррозии. Был разработан ультразвуковой стимулятор ImPULS, способный точно и эффективно стимулировать нейроны в глубоких областях мозга. ImPULS представляет собой гибкий пьезоэлектрический ультразвуковой преобразователь с микрообработкой. Устройство имплантировали в подкорковую область мышей дикого типа. При подаче переменного напряжения ImPULS генерирует ультразвуковой луч, который воздей-

ствует на нейроны. В исследовании показано, что ультразвуковая стимуляция дорсального слоя гиппокампальной формации приводит к экспрессии гена раннего реагирования с-Fos, а стимуляция дофаминергических нейронов модулирует высвобождение нигростриатального дофамина, что демонстрирует потенциал применения ImPuLS [61].

Описано применение ультразвуковой стимуляции для временного нарушения гематоэнцефалического барьера у пациентов, страдающих легкой формой болезни Альцгеймера с целью выведения тау-белка и амилоида из мозга для смягчения когнитивных нарушений. Пилотное исследование продемонстрировало безопасность и потенциал использования данной технологии [62].

Имплантируемые устройства применяются для изучения когнитивных функций, таких как память. С помощью имплантированных электродов можно отслеживать электрофизиологическую активность, что позволяет делать выводы о механизмах и роли различных отделов мозга в консолидации памяти. Так в исследованиях было показано, что электрофизиологическая активность в гиппокампе и прилегающей к нему медиальной височной коре отражает улучшение памяти во время сна [63].

Исследования на приматах демонстрируют потенциал применения нейропротезов для восстановления сенсорных функций. Например, исследования показывают, что имплантирование 1024-канального протеза в области V1 и V4 зрительной коры головного мозга обезьян и стимуляция до появления фосфенов позволили обезьянам распознавать простые формы, движения или буквы в видимых узорах, созданных с помощью нейростимуляции [64]. Тем не менее безопасность использования нейропротезов остается дискуссионным вопросом. Трехлетнее исследование эффективности и стабильности такой системы протезирования на приматах показало, что хотя в ходе исследования животные оставались здоровыми, и устройство сохраняло свою функциональную и механическую целостность, со временем качество сигнала и количество электродов, генерирующих световые точки снижались, что приводило к ухудшению выполнения зрительных задач. Кроме того, гистологический анализ вы-

явил инкапсуляцию устройств и дегенерацию коры головного мозга [65].

При имплантации нейропротезов с электродами возникает реакция на инородное тело, которая может искажать регистрируемые сигналы и сказываться на функциональности устройств. Исследования на животных показали, что на выраженность этой реакции влияют следующие основные факторы: размер тестируемого животного, анатомическое расположение импланта, морфология электрода и его покрытие, механика введения электрода и фармакологическая модификация (электроды, выделяющие лекарственные средства). Относительно методов снижения реакции на инородное тело наибольшую эффективность продемонстрировало использование более податливых материалов и изменение механики введения интерфейса. Тем не менее, проблема состоит в том, что необходимо больше исследований моделирующих реакцию на инородное тело, проводимых на более крупных животных, поскольку в настоящее время большинство исследований проводилось на грызунах, что не позволяет сформировать достаточную доказательную базу для возможного использования этих устройств на более крупных животных и, в конечном итоге, людей [66].

### **Ограничения инвазивных нейротехнологий**

Инвазивные нейротехнологии обеспечивают лучшее качество сигнала и быстрый отклик, но доказательств их безопасности и долгосрочного воздействия на мозг на данный момент гораздо меньше. Основной проблемой для эпидуральных стимуляторов является достижение достаточно высоких амплитуд стимулирующего тока. Часто эти амплитуды более чем в три раза превышают таковые для устройств, непосредственно контактирующих с тканями-мишенями, из-за дополнительного расстояния между электродами и возбудимой тканью. Другим ограничением имплантируемых устройств является возможная миграция их частей, что изменяет область стимуляции нервной ткани и, следовательно, эффект от импланта [67].

Выбор подходящего протокола стимуляции для исследования или в клинических ►►

условиях является сложным вопросом из-за небольшого количества данных о нейронных паттернах психических расстройств. Современные представления основаны на том, что при психических заболеваниях происходят нарушения в функциональных сетях – взаимосвязанном наборе нейронов [68]. Каждый из них представляет собой отдельную мишень для модификации поведенческих и электрофизиологических особенностей психических расстройств; кроме того, реакция на лечение связана с активностью цепей, которая варьирует у каждого человека. Если бы функциональные сети, затрагиваемые этими расстройствами, были лучше изучены, можно было бы разработать теоретическую основу для выбора вмешательств, чтобы направлять пути психиатрического лечения. Алгоритм машинного обучения может облегчить разбор многочисленных нейронных особенностей и отделить целевые состояния от здоровых, чтобы классифицировать их и сформировать специфические для заболевания биомаркеры, которые станут эффективными мишенями для стимуляции.

Психические заболевания, как правило, характеризуются множеством поведенческих фенотипов даже среди людей с одним и тем же диагнозом. Более того, сама стимуляция изменяет нейронные цепи, что приводит к изменениям в настроении и поведении пациента. Например, в протоколе стимуляции ОКР побочными эффектами могут быть гипоманиакальные симптомы, тревожность или импульсивность, которые часто устраняются путем снижения амплитуды стимуляции. Поэтому регулярный мониторинг клинических изменений симптомов жизненно важен для пациентов психиатрических клиник. В одном из обзоров авторы указали, что эффективность DBS при ТРД может быть повышена с помощью подхода, основанного на симптомах [69]. Например, картирование связности в состоянии покоя может быть использовано для нейрофизиологической подтипизации ТРД, индивидуализированная трактография может по-

мочь в принятии решений о цели стимуляции и размещении электродов. С точки зрения будущих клинических рекомендаций по нейростимуляционному лечению психических расстройств, психиатрам, возможно, потребуется выявлять начало связанной со стимуляцией гипомании и связанной с ней импульсивности и реагировать на них снижением параметров амплитуды стимуляции. Частая перекалибровка и онлайн-обновление могут стать потенциальными способами уменьшения нестационарности.

Таким образом, исследования в области нейростимуляции должны быть направлены на создание персонализированной и безопасной технологии, которая может быть адаптирована и изменена клиническим специалистом в ходе течения заболевания.

## ■ ВЫВОДЫ

В данной работе представлен обзор решений в области нейроинвазивных технологий и их применение в различных сферах медицины. Наиболее активно свое применение данные устройства нашли в неврологии и психиатрии, формируя базу для создания этиотропного лечения ряда заболеваний, которые ранее могли быть скорректированы только путем длительной реабилитации. Нейроимпланты предоставляют возможности для лечения фармакорезистентных заболеваний, например, фармакорезистентной эпилепсии, увеличивая качество жизни таких пациентов. В настоящее время интерес исследователей направлен на разработку устройств с двунаправленным сигналом, которые, считывая паттерны активности головного мозга, анализируют их и преобразуют в сигналы, позволяющие человеку взаимодействовать с внешним миром. В области длительно имплантируемых устройств требуется проведение клинических исследований на большой выборке пациентов для оценки их безопасности и эффективности в течение длительного периода времени. //

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shih JJ, Krusienski DJ, Wolpaw JR. Brain-computer interfaces in medicine. *Mayo Clin Proc* 2012;87(3):268-79. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.008>

2. Liang R, Zhang X, Li Q, Wei L, Liu H, Kumar A, et al. Unidirectional brain-computer interface: Artificial neural network encoding natural images to fMRI response in the visual cortex. *ArXiv* 2023:arXiv:2309.15018v1.

## ЛИТЕРАТУРА

3. Flesher SN, Downey JE, Weiss JM, Hughes CL, Herrera AJ, Tyler-Kabara EC, et al. A brain-computer interface that evokes tactile sensations improves robotic arm control. *Science* 2021;372(6544):831-6. <https://doi.org/10.1126/science.abd0380>.
4. Yanagisawa T, Fukuma R, Seymour B, Tanaka M, Hosomi K, Yamashita O, et al. BCI training to move a virtual hand reduces phantom limb pain: A randomized crossover trial. *Neurology* 2020;95(4):e417-e426. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009858>.
5. Fleury M, Figueiredo P, Vourvopoulos A, L'Ecuyer A. Two is better? combining EEG and fMRI for BCI and neurofeedback: a systematic review. *J Neural Eng* 2023;20(5). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ad06e1>.
6. Kiss ZHT, Hariz M. «New and improved» DBS batteries? *Brain Stimul* 2019;12(4):833-4. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.05.009>.
7. Neuralink PRIME Study Progress Update. Neuralink Blog [Electronic resource]. URL: <https://neuralink.com/blog/prime-study-progress-update/>.
8. Sodagar AM, Wise KD, Najafi K. A Wireless Implantable Microsystem for Multichannel Neural Recording. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques* 2009;57(10):2565–73. <http://dx.doi.org/10.1109/TMTT.2009.2029957>.
9. Gosselin B, Ayoub AE, Roy JF, Sawan M, Lepore F, Chaudhuri A, Guitton D. A mixed-signal multichip neural recording interface with bandwidth reduction. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2009;3(3):129-41. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2009.2013718>.
10. Bagheri A, Salam MT, Perez Velazquez JL, Genov R. Low-Frequency Noise and Offset Rejection in DC-Coupled Neural Amplifiers: A Review and Digitally-Assisted Design Tutorial. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2017;11(1):161-76. <https://doi.org/10.1109/TBCAS.2016.2539518>.
11. Hashemi Noshahr F, Nabavi M, Sawan M. Multi-Channel Neural Recording Implants: A Review. *Sensors (Basel)* 2020;20(3):904. <https://doi.org/10.3390/s20030904>.
12. Mitchell P, Lee SCM, Yoo PE, Morokoff A, Sharma RP, Williams DL, et al. Assessment of Safety of a Fully Implanted Endovascular Brain-Computer Interface for Severe Paralysis in 4 Patients: The Stentrodex With Thought-Controlled Digital Switch (SWITCH) Study. *JAMA Neurol* 2023;80(3):270-8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4847>.
13. Rubin DB, Ajiboye AB, Barefoot L, Bowker M, Cash SS, Chen D, et al. Interim Safety Profile From the Feasibility Study of the BrainGate Neural Interface System. *Neurology* 2023;100(11):e1177-e1192. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000201707>.
14. Sacco R, Maino P, Koetsier E, Disanto G, Renard J, Digesu A, et al. Efficacy and safety of the implantable, magnetic resonance imaging-compatible StimRouter neuromodulation system in the treatment of refractory lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2024;31(2):e16146. <https://doi.org/10.1111/ene.16146>
15. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20(10):795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
16. King D, Wittenberg R, Patel A, Quayyum Z, Berdunov V, Knapp M. The future incidence, prevalence and costs of stroke in the UK. *Age Ageing* 2020;49(2):277-82. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz163>.
17. Dawson J, Liu CY, Francisco GE, Cramer SC, Wolf SL, Dixit A, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *Lancet* 2021;397(10284):1545-53. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00475-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00475-x).
18. Bornstein NM, Saver JL, Diener HC, Gorelick PB, Shuaib A, Solberg Y, et al. ImpACT-24B investigators. An injectable implant to stimulate the sphenopalatine ganglion for treatment of acute ischaemic stroke up to 24 h from onset (ImpACT-24B): an international, randomised, double-blind, sham-controlled, pivotal trial. *Lancet* 2019;394(10194):219-29. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31192-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31192-4).
19. Hara S, Andresen H, Solheim O, Carlsen SM, Sundström T, Linne G, et al. Effect of Spinal Cord Burst Stimulation vs Placebo Stimulation on Disability in Patients With Chronic Radicular Pain After Lumbar Spine Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328(15):1506-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18231>.
20. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, et al. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78(6):687-98. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0538>.
21. Lemos N, Fernandes GL, Ribeiro AM, Maia-Lemos PS, Contiero W, Croos-Bezerra V, et al. Rehabilitation of People With Chronic Spinal Cord Injury Using a Laparoscopically Implanted Neurostimulator: Impact on Mobility and Urinary, Anorectal, and Sexual Functions. *Neuromodulation* 2023;26(1):233-45. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.01.010>.
22. Hamani C, Fonoff ET, Parravano DC, Silva VA, Galhardoni R, Monaco BA, et al. Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: results of a double-blind randomized study. *Brain* 2021;144(10):2994-3004. <https://doi.org/10.1093/brain/awab189>.
23. Ashkan K, Sokratous G, Гълъбел H, Mehta V, Gendolla A, Dowson A, et al. Peripheral nerve stimulation registry for intractable migraine headache (RELIEF): a real-life perspective on the utility of occipital nerve stimulation for chronic migraine. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(12):3201-11. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04372-z>.
24. Al-Kaisy A, Palmisani S, Carganillo R, Wesley S, Pang D, Rotte A, et al. Safety and Efficacy of 10 kHz Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Refractory Chronic Migraine: A Prospective Long-Term Open-Label Study. *Neuromodulation* 2022;25(1):103-13. <https://doi.org/10.1111/ner.13465>.

## ЛИТЕРАТУРА

25. Haneef Z, Skrehot HC. Neurostimulation in generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2023;64(4):811-20. <https://doi.org/10.1111/epi.17524>.
26. Skrehot HC, Englot DJ, Haneef Z. Neuro-stimulation in focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2023;142:109182. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109182>.
27. Salanova V, Sperling MR, Gross RE, Irwin CP, Vollhaber JA, Giftakis JE, et al. The SANTf study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2021;62(6):1306-17. <https://doi.org/10.1111/epi.16895>.
28. Peltola J, Colon AJ, Pimentel J, Coenen VA, Gil-Nagel A, Gonkalves Ferreira A, et al. Deep Brain Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus in Drug-Resistant Epilepsy in the MORE Multicenter Patient Registry. *Neurology* 2023;100(18):e1852-e1865. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000206887>.
29. Kerezoudis P, Gyftopoulos A, Alexander AY, Keith Starnes D, Nickels KC, Worrell GA, et al. Safety and efficacy of responsive neurostimulation in the pediatric population: Evidence from institutional review and patient-level meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2022;129:108646. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108646>.
30. Dalic LJ, Warren AEL, Malpas CB, Thevathasan W, Roten A, Bulluss KJ, Archer JS. Cognition, adaptive skills and epilepsy disability/severity in patients with Lennox-Gastaut syndrome undergoing deep brain stimulation for epilepsy in the ESTEL trial. *Seizure* 2022;101:67-74. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.07.014>.
31. Клинические рекомендации «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма». [Электронный ресурс]. [Clinical recommendations «Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases manifested by parkinsonism syndrome». [Electronic resource]. (In Russian)]. URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/parkinson-disease-2022.pdf>.
32. Sasaki F, Oyama G, Sekimoto S, Nuermaiti M, Iwamuro H, Shimo Y, et al. Closed-loop programming using external responses for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;84:47-51. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.01.023>.
33. Huttunen HJ, Booms S, Sjögren M, Kerstens V, Johansson J, Holmnas R, et al. Intrapatamenal Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 1 Trial. *Mov Disord* 2023;38(7):1209-22. <https://doi.org/10.1002/mds.29426>.
34. Wong JK, Lopes JMLJ, Hu W, Wang A, Au KKL, Stiep T, et al. Double blind, nonrandomized crossover study of active recharge biphasic deep brain stimulation for primary dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2023;109:105328. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105328>.
35. Sonabend AM, Gould A, Amidei C, Ward R, Schmidt KA, Zhang DY, et al. Repeated blood-brain barrier opening with an implantable ultrasound device for delivery of albumin-bound paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma: a phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(5):509-22. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00112-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00112-2).
36. Carpentier A, Stupp R, Sonabend AM, Dufour H, Chinot O, Mathon B, et al. Repeated blood-brain barrier opening with a nine-emitter implantable ultrasound device in combination with carboplatin in recurrent glioblastoma: a phase I/II clinical trial. *Nat Commun* 2024;15(1):1650. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45818-7>.
37. Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. 2022. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00395-3).
38. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022;27(1):58-72. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01200-3>.
39. Hyde J, Carr H, Kelley N, Seneviratne R, Reed C, Parlatini V, et al. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2022;27(6):2709-19. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01524-8>.
40. Evensen K, Jirgensen MB, Sabers A, Martiny K. Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression: A Feasibility Study. *Neuromodulation* 2022;25(3):443-9. <https://doi.org/10.1111/ner.13366>.
41. Leong SL, Glue P, Manning P, Vanneste S, Lim LJ, Mohan A, De Ridder D. Anterior Cingulate Cortex Implants for Alcohol Addiction: A Feasibility Study. *Neurotherapeutics* 2020;17(3):1287-99. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00851-4>.
42. Mar-Barrutia L, Real E, Segalas C, Bertolin S, Menchon JM, Alonso P. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review of worldwide experience after 20 years. *World J Psychiatry* 2021;11(9):659-80. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i9.659>.
43. Chang R, Peng J, Chen Y, Liao H, Zhao S, Zou J, Tan S. Deep Brain Stimulation in Drug Addiction Treatment: Research Progress and Perspective. *Front Psychiatry* 2022;13:858638. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.858638>.
44. Figeo M, Riva-Posse P, Choi KS, Bederson L, Mayberg HS, Kopell BH. Deep Brain Stimulation for Depression. *Neurotherapeutics* 2022;19(4):1229-45. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01270-3>.
45. Mar-Barrutia L, Real E, Segalas C, Bertolin S, Menchon JM, Alonso P. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review of worldwide experience after 20 years. *World J Psychiatry* 2021;11(9):659-80. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i9.659>.
46. Dutta RR, Picton B, Brown NJ, Yang C, Lee M, Sung H, et al. Schizophrenia and neurosurgery: systematic review and theories. *Neurosurg Focus* 2023;54(2):E7. <https://doi.org/10.3171/2022.11.FOCUS22620>.
47. Germann J, Mamei M, Elias GJB, Loh A, Taha A, Gouveia FV, et al. Deep Brain Stimulation of the Habenula: Systematic Review of the Lit-

## ЛИТЕРАТУРА

- erature and Clinical Trial Registries. *Front Psychiatry* 2021;12:730931. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.730931>.
48. Dandekar MP, Diaz AP, Rahman Z, Silva RH, Nahas Z, Aaronson S, et al. A narrative review on invasive brain stimulation for treatment-resistant depression. *Braz J Psychiatry* 2022;44(3):317-30. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-1874>.
49. Yu Q, Guo X, Zhu Z, Feng C, Jiang H, Zheng Z, et al. White Matter Tracts Associated With Deep Brain Stimulation Targets in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2022;13:806916. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.806916>.
50. Raffin Bouchal DS, Ferguson AL, Green T, McAusland L, Kiss Z, Ramasubbu R. Personal recovery associated with deep brain stimulation for treatment-resistant depression: A constructivist grounded theory study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2023;30(5):1005-18. <https://doi.org/10.1111/jpm.12923>.
51. Florian G, Singier A, Aouizerate B, Salvo F, Bienvenu TCM. Neuro-modulation Treatments of Pathological Anxiety in Anxiety Disorders, Stressor-Related Disorders, and Major Depressive Disorder: A Dimensional Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 2022;13:910897. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.910897>.
52. Meeres J, Hariz M. Deep Brain Stimulation for Post-Traumatic Stress Disorder: A Review of the Experimental and Clinical Literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 2022;100(3):143-55. <https://doi.org/10.1159/000521130>.
53. Provenza NR, Matteson ER, Allawala AB, Barrios-Anderson A, Sheth SA, Viswanathan A, et al. The Case for Adaptive Neuromodulation to Treat Severe Intractable Mental Disorders. *Front Neurosci* 2019;13:152. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00152>.
54. Alagapan S, Choi KS, Heisig S, Riva-Posse P, Crowell A, Tiruvadi V, et al. Cingulate dynamics track depression recovery with deep brain stimulation. *Nature* 2023;622(7981):130-8. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06541-3>.
55. Slutzky MW. Brain-Machine Interfaces: Powerful Tools for Clinical Treatment and Neuroscientific Investigations. *Neuroscientist* 2019;25(2):139-154. <https://doi.org/10.1177/1073858418775355>.
56. Oxley TJ, Yoo PE, Rind GS, Ronayne SM, Lee CMS, Bird C, et al. Motor neuroprosthesis implanted with neurointerventional surgery improves capacity for activities of daily living tasks in severe paralysis: first in-human experience. *J Neurointerv Surg* 2021;13(2):102-8. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016862>.
57. Habelt B, Wirth C, Afanasenkau D, Mihaylova L, Winter C, Arvaneh M, et al. A Multimodal Neuroprosthetic Interface to Record, Modulate and Classify Electrophysiological Biomarkers Relevant to Neuropsychiatric Disorders. *Front Bioeng Biotechnol* 2021;9:770274. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.770274>.
58. Whitelaw BS, Tanny S, Johnston CJ, Majewska AK, O'Banion MK, Marples B. In Vivo Imaging of the Microglial Landscape After Whole Brain Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;111(4):1066-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.038>.
59. Fang H, Yang Y. Predictive neuromodulation of cingulo-frontal neural dynamics in major depressive disorder using a brain-computer interface system: A simulation study. *Front Comput Neurosci* 2023;17:1119685. <https://doi.org/10.3389/fncom.2023.1119685>.
60. CarLJ M, Chiappalone M, Cota VR. Personalized strategies of neurostimulation: from static biomarkers to dynamic closed-loop assessment of neural function. *Front Neurosci* 2024;18:1363128. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1363128>.
61. Hou JF, Nayeem MOG, Caplan KA, Ruesch EA, Caban-Murillo A, Criado-Hidalgo E, et al. An implantable piezoelectric ultrasound stimulator (ImPULS) for deep brain activation. *Nat Commun* 2024;15(1):4601. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48748-6>.
62. Epelbaum S, Burgos N, Canney M, Matthews D, Houot M, Santin MD, et al. Pilot study of repeated blood-brain barrier disruption in patients with mild Alzheimer's disease with an implantable ultrasound device. *Alzheimers Res Ther* 2022;14(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00981-1>.
63. Creery JD, Brang DJ, Arndt JD, Bassard A, Towle VL, Tao JX, et al. Electrophysiological markers of memory consolidation in the human brain when memories are reactivated during sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(44):e2123430119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2123430119>.
64. Chen X, Wang F, Fernandez E, Roelfsema PR. Shape perception via a high-channel-count neuroprosthesis in monkey visual cortex. *Science* 2020;370(6521):1191-6. <https://doi.org/10.1126/science.abd7435>.
65. Chen X, Wang F, Kooijmans R, Klink PC, Boehler C, Asplund M, Roelfsema PR. Chronic stability of a neuroprosthesis comprising multiple adjacent Utah arrays in monkeys. *J Neural Eng* 2023;20(3). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ace07e>.
66. Mian SY, Honey JR, Carnicer-Lombarte A, Barone DG. Large Animal Studies to Reduce the Foreign Body Reaction in Brain-Computer Interfaces: A Systematic Review. *Biosensors (Basel)* 2021;11(8):275. <https://doi.org/10.3390/bios11080275>.
67. Mollica S, Awad M, Teddy PJ. Lead Migration in Neuromodulation. *J Clin Neurosci* 2021;90:32-5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.014>.
68. Idlett-Ali SL, Salazar CA, Bell MS, Short EB, Rowland NC. Neuro-modulation for treatment-resistant depression: Functional network targets contributing to antidepressive outcomes. *Front Hum Neurosci* 2023;17:1125074. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1125074>.
69. Roet M, Boonstra J, Sahin E, Mulders AEP, Leentjens AFG, Jahanshahi A. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Towards a More Personalized Treatment Approach. *J Clin Med* 2020;9(9):2729. <https://doi.org/10.3390/jcm9092729>.

**Сведения об авторах:**

Бриль Е.В. – к.м.н., руководитель центра экстрапирамидных расстройств и психического здоровья ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующая кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии; Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, доцент кафедры неврологии РМАНПО; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 737607, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Шадеркина А.И. – младший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1064989, <https://orcid.org/0000-0003-0639-3274>

Ефимочкина С.М. – стажер-исследователь кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; РИНЦ AuthorID: 1233454, <https://orcid.org/0000-0002-6196-4095>

Литаврин А.И. – студент 4 курса Института клинической медицины Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-0460-4992>

Кузнецова М.А. – студентка 4 курса Института клинической медицины Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Москва, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-9971-0538>

**Вклад автора:**

Бриль Е.В. – определение научного интереса, обзор литературы, 30%  
Шадеркина А.И. – обзор литературы, написание текста, 40%  
Ефимочкина С.М. – обзор литературы, написание текста, 10%  
Литаврин А.И. – обзор литературы, написание текста, 10%  
Кузнецова М.А. – обзор литературы, написание текста, 10%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Статья поступила:** 12.05.24

**Результат рецензирования:** 14.06.24

**Принята к публикации:** 25.06.24

**Information about authors:**

Bril E.V. – PhD, Head of the Center for Extrapyrarnidal Disorders and Mental Health of the State Scientific Center FMBC named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia, Head of the department of neurology with a course of neurosurgery; Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education FMBC named after A.I. Burnazyan, FMBA of Russia, Associate Professor, Department of Neurology, RMANPO; Moscow, Russia; RSCI Author ID 737607, <https://orcid.org/0000-0002-6524-4490>

Shaderkina A.I. – junior scientific researcher, Scientific and Practical Centre of Pediatric Psychoneurology of Moscow, Healthcare Department; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1064989, <https://orcid.org/0000-0003-0639-3274>

Efimochkina S.M. – research intern at the Department of Psychiatry and Narcology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Moscow, Russia; RSCI Author ID 1233454, <https://orcid.org/0000-0002-6196-4095>

Litavrin A.I. – 4th year student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-0460-4992>

Kuznetsova M.A. – 4th year student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Moscow, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-9971-0538>

**Authors Contribution:**

Bril E.V. – definition of scientific interest, review literature, 30%  
Shaderkina A.I. – literature review, text writing, 40%  
Efimochkina S.M. – literature review, text writing, 10%  
Litavrin A.I. – literature review, text writing, 10%  
Kuznetsova M.A. – literature review, text writing, 10%

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Received:** 12.05.24

**Review result:** 14.06.24

**Accepted for publication:** 25.06.24