

ОБЗОР МЕТОДОВ ЛОКАЛЬНОГО ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЗАТУХАНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Щербина К.К., Головин М.А., Владимирова О.А.

Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта,
ул. Бестужевская, дом 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

Резюме

Введение. Протезы и ортезы с внешним источником энергии используются, в том числе, при полном или частичном отсутствии функции сегмента конечности. Одним из источников информации для формирования команд управления подобными техническими средствами реабилитации является регистрация сигналов электрической активности нервов. Для этого используются хронически имплантируемые инвазивные сенсоры. Сенсор считается имплантируемым долгосрочно, если он установлен на нерве в течение 30 дней и более. Такой сенсор состоит из интерфейса, устанавливаемого на аксон (отросток нейрона), и системы передачи зарегистрированных сигналов. Интерфейс чаще всего представляет собой массив электродов. Использование такой системы в практике протезирования и ортезирования затруднено в связи с рядом проблем. Наиболее значимой из них является регенерация периферического нерва вокруг микроэлектродного массива в течение 9015012 месяцев. В данной работе будет представлен обзор типов существующих микроэлектродных массивов, используемых для имплантации на периферические нервы, и способов уменьшения иммунного ответа на инородное тело и ингибирования регенерации периферических нервов.

Цель. Анализ вопроса долгосрочной регистрации сигналов с нервов периферической нервной системы.

Материалы и методы. Исследование проведено на основе анализа научной литературы по исследуемой теме, материалов научных баз ScienceDirect, Google Scholar с использованием метода анализа публикационной активности по предложенным критериям за период с 1972 по 2019 год.

Результаты. Проведен обзор 25 публикаций. Определены 4 основных вида микроэлектродных массивов для регистрации электрической активности путем прямого отведения с нерва. Установлено, что существует 3 группы методов предотвращения затухания регистрируемых сигналов за время установки электродов. Для достижения наилучшего результата следует использовать эти методы в совокупности. В результате проведенного анализа по предложенным критериям определен наиболее перспективный метод применения микроэлектродов для имплантации на периферические нервы: вненейральные электроды из биодоступного материала, такого как Парилен С (Parylene C). Для снижения иммунного ответа в месте имплантации электрода возможна локальная доставка лекарственных средств, наиболее часто используется дексаметазон.

Выводы. Проведенный анализ показал большое количество существующих подходов к вопросу продления срока полезного использования электродов, имплантируемых на аксоны нервов периферической нервной системы. Их систематизация позволяет определить пути, наиболее перспективные для практического применения.

Ключевые слова: имплантируемые электроды, микроэлектродный массив, регенерация периферических нервов, долгосрочная имплантация, протез с внешним источником энергии, ортез с внешним источником энергии.

Щербина К.К., Головин М.А., Владимирова О.А. Обзор методов локального предотвращения затухания электрических сигналов при регистрации электрической активности нервов периферической нервной системы // Физическая и реабилитационная медицина. – 2021. – Т. 3. – № 1. – С. 61-71. DOI: 10.26211/2658-4522-2021-3-1-61-71.

Shcherbina KK, Golovin MA, Vladimirova OA. Obzor metodov lokal'nogo predotvrashheniya zatuxaniya e`lektricheskikh signalov pri registracii e`lektricheskoy aktivnosti nervov perifericheskoy nervnoj sistemy [A Review of Methods for Local Prevention of Attenuation of Electrical Signals When Recording the Electrical Activity of Nerves in the Peripheral Nervous System]. Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina [Physical and Rehabilitation Medicine]; 2021;3(1):61-71. DOI: 10.26211/2658-4522-2021-3-1-61-71 (In Russian).

Щербина Константин Константинович / Konstantin K. Shcherbina; e-mail: shcherbina180@mail.ru

A REVIEW OF METHODS FOR LOCAL PREVENTION OF ATTENUATION OF ELECTRICAL SIGNALS WHEN RECORDING THE ELECTRICAL ACTIVITY OF NERVES IN THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

Shcherbina K.K., Golovin M.A., Vladimirova O.A.

Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, 50 Bestuzhevskaya Street, 195067 St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Introduction. Protheses and orthoses with an external energy source are used, including in the case of complete or partial absence of the function of the limb segment. One of the sources of information for the formation of control commands for such technical means of rehabilitation is the registration of signals of electrical activity of nerves. For this purpose, chronically implantable invasive sensors are used. A sensor is considered long-term implantable if it is installed on a nerve for 30 days or more. Such a sensor consists of an interface installed on an axon (a process of a neuron), and a system for transmitting registered signals. The interface is most often an array of electrodes. The use of such a system in the practice of prosthetics and orthotics is difficult due to a number of problems. The most significant of them is the regeneration of the peripheral nerve around the microelectrode array during 9–12 months. This paper will provide an overview of the types of existing microelectrode arrays used for implantation on peripheral nerves, and ways to reduce the immune response to a foreign body and inhibit the regeneration of peripheral nerves.

Aim. Analysis of the issue of long-term registration of signals from the nerves of the peripheral nervous system.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the analysis of scientific literature on the topic under study, materials of scientific databases ScienceDirect, Google Scholar using the method of analyzing publication activity according to the proposed criteria for the period from 1972 to 2019.

Results. A review of 25 publications was conducted. 4 main types of microelectrode arrays for recording electrical activity by direct lead-off from the nerve have been identified. It is established that there are 3 groups of methods for preventing the attenuation of the recorded signals during the installation of the electrodes. To achieve the best result, you should use these methods together. As a result of the analysis, according to the proposed criteria, the most promising method of using microelectrodes for implantation on peripheral nerves was determined: extra-neural electrodes made of bioavailable material, such as Parylene C. To reduce the immune response at the site of implantation of the electrode, local delivery of drugs is possible, dexamethasone is most often used.

Summary. The analysis showed a large number of existing approaches to the issue of extending the useful life of electrodes implanted on the axons of the nerves of the peripheral nervous system. Their systematization allows us to determine the ways that are most promising for practical application.

Keywords: implantable electrodes, microelectrode array, peripheral nerve regeneration, long-term implantation, external energy source prosthesis, external energy source orthosis.

Введение / Introduction

С развитием протезирования появился новый тип устройств – протезы с внешним источником энергии. Система управления таким протезом может включать в себя инвазивно имплантируемые устройства. Например, на культю нерва может имплантироваться нейронный протез. Нейронный протез – это устройство, обеспечивающее запись и нервную стимуляцию, которая направлена на частичную замену или восстановление функции поврежденной нервной системы [1]. Интерфейсом нейронного протеза, устанавливаемым на культю нерва ампутированной конечности, является микроэлектродный массив (МЭМ). Однако при установке микроэлектродных массивов существует ряд проблем, мешающих их адекватной долгосрочной работе. Одна из этих проблем – регенерация периферического нерва вокруг МЭМ и ослабление поступающего от него сигнала. Применение рассматриваемой системы

для долгосрочного ежедневного использования по-прежнему далеко за пределами досягаемости, в первую очередь из-за обнаружения фиброзной инкапсуляции, развивающейся вокруг имплантированного нейронного интерфейса в течение короткого временного окна в несколько месяцев, что физически экранирует доступ электрических датчиков к целевым нейронам [20]. Обзор существующих МЭМ, используемых для имплантации на периферические нервы, и способов уменьшения иммунного ответа на инородное тело и ингибирования регенерации периферических нервов является актуальной проблемой для практического внедрения решения рассматриваемого вопроса.

Цель / Aim

Анализ вопроса долгосрочной регистрации сигналов с нервов периферической нервной системы.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование проведено на основе анализа научной литературы по исследуемой теме, материалов научных баз ScienceDirect, Google Scholar с использованием метода анализа публикационной активности по предложенным критериям за период с 1972 по 2019 год.

Объект исследования: микроэлектродные массивы, устанавливаемые на периферические нервы. Предмет исследования: методы ингибирования регенерации периферических нервов с имплантированным микроэлектродным массивом и методы снижения иммунного ответа на инородное тело, характеристики и отличительные признаки микроэлектродных массивов.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Различают 4 типа электродов, используемых на периферических нервах [2, 3]:

– регенеративные микроэлектроды (Regenerative electrodes) – представляют собой сетку, через которую воссоединяются аксоны поврежденного нерва (рис. 1a);

– интрафасцикулярные микроэлектроды (Intra-fascicular electrodes) – проникающие электроды, которые «проталкиваются» в нервный пучок непосредственно через периневрий (рис. 1b);

– межфасцикулярные электроды (Inter-fascicular electrodes) – схожи с интрафасцикулярными микроэлектродами, однако проникают не

через периневрий, а через эпиневрй (рис. 1c);

– вненейральные электроды (Extra-neural electrodes) – электроды, размещаемые на наружной поверхности нерва, вне эпиневрия (рис. 1d).

На основе изученной литературы можно выделить следующие типы микроэлектродных массивов, представленные в таблице 1.

Кроме того, существует несколько типов электродов, которые не вписываются в классификацию по таблице 1, однако используются на периферических нервах. Это имплантируемый гидрогелевый нейронный манжетный электрод (hydrogel-decorated implantable neural cuff electrode) [14], самоблокирующийся манжетный электрод (self-locking cuff electrode) [18], лизирующий и притягивающий манжетный электрод (lyse-and-attract cuff electrode – LACE) [15].

В таблице 2 приведен сравнительный анализ типов микроэлектродных массивов.

Для долгосрочной имплантации с целью управления техническим средством реабилитации с внешним источником энергии (протезом, ортезом) применяются следующие методы ингибирования разрастания фиброзной ткани вокруг имплантата (регенерации периферических нервов) – использование особого материала при изготовлении МЭМ, выбор наименее травматичной формы МЭМ, локальная доставка лекарственных веществ, подавляющих иммунный ответ. Для достижения наилучшего результата необходимо использовать все эти методы в совокупности.

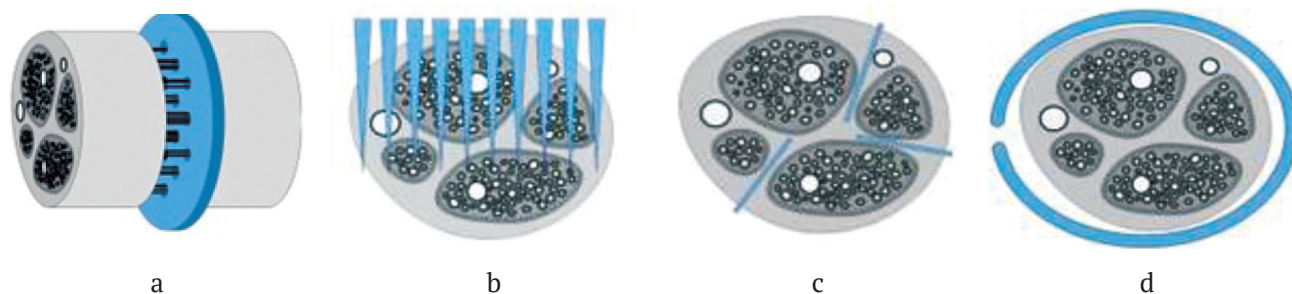


Рис. 1. Типы электродов.

a – регенеративные микроэлектроды; b – интрафасцикулярные микроэлектроды; c – межфасцикулярные электроды; d – вненейральные электроды

Figure 1. Types of electrodes.

a – regenerative electrodes; b – intra-fascicular electrodes; c – inter-fascicular electrodes; d – extra-neural electrodes

Основные типы микроэлектродных массивов / Basic types of microelectrode arrays

№ п/п	Тип микроэлектродного массива / Type of microelectrode arrays	Название микроэлектрода / The name of the microelectrode	Описание / Description	Применение / Application
1.1	Вненейральные / Extra-neural	Манжетные МЭМ / Cuff electrodes	Пластина из гибкого материала, на внутренней поверхности которой располагаются до 12 электродов относительно большой площади (от 70 мкм ² до 2 мм ²). Проводники интегрируются в пластину. При имплантации нерв сначала «обертывают» пластиной, а затем фиксируют ее таким образом, что электроды образуют контакт с поверхностью нерва [4]	Применяется для функциональной электрической стимуляции мышц и при регистрации сигналов с афферентных нервных волокон [4]; в стимуляции периферических нервов при регистрации недержания кала [10], контроля мочевого пузыря, активации парализованных конечностей, лечения обструктивных апноэ во сне [18]
1.2		Электроды в виде книги / Book [5]	Состоят из глубоких канавок в силиконовом блоке с электродами из платиновой фольги в каждой канавке, где должны располагаться нервы [5]	Устройство разработано для имплантации на корни крестцового нерва вблизи позвоночника для контроля мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга [3]
1.3		Спиральные электроды / Helical nerve electrode	Конструкция состоит из силиконовой подложки, сформированной в виде спирали с открытой матрицей и электродами из платиновой фольги. Спиральные электроды обеспечивают адаптивное прилегание к нерву, приспособливаясь к изменениям диаметра [3, 6]	Используются для неселективной стимуляции блуждающего нерва [6]
1.4		Нейронный электрод с плоским интерфейсом / Flat interface neural electrode – FINE [7]	Восемь контактов встраиваются в стенки электрода: четыре сверху и четыре снизу. Одна сторона электрода обрезается так, чтобы можно было поместить FINE вокруг нерва. Во время имплантации ушиваются закрыто. Электрод изменяет форму нерва в сплюснутый прямоугольник [7]	Тонкий нейронный электрод с плоским интерфейсом был способен изменить форму нерва и увеличить поверхность взаимодействия нерв-электрод на 23 % по сравнению с цилиндрическим электродом [7]

Продолжение таблицы 1 / Continuation of table 1

№ п/п	Тип микро-электродного массива / Type of microelectrode arrays	Название микро-электрода / The name of the microelectrode	Описание / Description	Применение / Application
2.1	Регенеративные / Regenerative	Сетчатые МЭМ / Sieve electrodes	Состоят из плоской структуры с плотным рисунком сквозных отверстий, некоторые или все из которых окружены металлическим электродом. Каждый конец перерезанного нерва расположен напротив сетки, так что аксоны растут через отверстия, чтобы соединить торцы пересеченного нерва. Большинство сетчатых конструкций изготовлены из кремния, чтобы использовать преимущества технологий микропроизводства [3]	Подобные электроды применяются для имплантации в периферические нервы [4]
2.2		Микроканальный электродный массив / Microchannel electrode array	Конструкцию можно рассматривать как сетку, которая растягивается в продольном направлении и образует не отверстия, а каналы. В связи с этим аксоны растут через трубчатые каналы в объеме [3]	Канал значительной длины (до 1 см) позволяет сигналу распространяться быстрее, но малоприменим в силу таких размеров. Применение каналов позволяет не обеспечивать принудительное соединение аксонов и электродов, уменьшить перекрестное влияние [8]
3.1	Интра-фасцикулярные / Intra-fascicular	Поперечный интрафасцикулярный мультиканальный электрод / Transverse intrafascicular multichannel electrode – TIME [9]	Были разработаны две версии — TIME-2 и TIME-3. Они выполнены в виде тонкой полоски полиимиды шириной 200 мкм, которая сужается в средней части до 100 мкм в центре. В дизайне TIME-3 полоса имеет угол 90° между частью ленты и частью вставки. Эта модификация позволяет лучше адаптироваться к анатомическому расположению нерва и улучшает возможности для фиксации по поверхности нервов [9]	Предназначен для поперечной имплантации в периферический нерв и избирательно взаимодействует с подмножеством аксонов в разных пучках в пределах одного нерва. Конструкции TIME-2 и TIME-3 являются биосовместимыми и безопасны для хронической имплантации в небольшой периферический нерв (исследования проводились на седалищном нерве крысы) [9]
3.2		Продольный интрафасцикулярный электрод / Longitudinal intrafascicular electrode — LIFE [11]	Электроды располагаются продольно, пронизывая внутри отдельные пучки периферических нервов, так что активная область электрода лежит параллельно аксонам в нерве [10]	Разработан для обеспечения выборочной активации небольших групп нервных волокон с раздражителями низкой интенсивности. Электрод можно располагать максимально близко к ткани-мишени, а именно – внутри нерва [10]

Окончание таблицы 1 / End of table 1

№ п/п	Тип микро-электродного массива / Type of microelectrode arrays	Название микро-электрода / The name of the microelectrode	Описание / Description	Применение / Application
3.3		Массив с наклонными электродами Utah / Utah slanted electrode array — USEA [12]	Массив игл длиной 0,5–1,5 мм с разницей в 0,1 мм между рядами соседних электродов, расположен на силиконовой подложке. Иглы являются проводящими благодаря использованию легированного кремния и электрически изолированы нитридом кремния [11]	МЭМ подобного типа являются наиболее подходящими для записи сигналов с большого числа изолированных нервных волокон [4]
4	Межфасцикулярные / Inter-fascicular	Медленно проникающий межфасцикулярный нейральный электрод / Slowly-penetrating interfascicular nerve electrode — SPINE [13]	Состоят из силиконовой резиновой трубки с толщиной стенки 1,5 мм с расширением «элементов» радиально в просвете трубки. Торцы трубки разделены на четыре «луча». Лучи проникают внутрь эпинеурия без вмешательства хирурга [13]	Электрод способен размещать электрические контакты в местах, ранее недоступных при экстраневральной стимуляции [13]

Таблица 2 / Table 2

**Сравнительный анализ типов микроэлектродных массивов /
Comparative analysis on types of microelectrode arrays**

Номер	Тип микроэлектродных массивов / Type of microelectrode arrays	Преимущества / Advantages	Недостатки / Disadvantages
1	Вненейральные / Extra-neural	Менее травматичны, чем другие перечисленные альтернативные методы, поэтому не теряют функциональность из-за биологического ответа на травму, вызванную процедурой имплантации [2]. Множественные контакты внутри одного манжетного электрода могут обеспечивать селективную стимуляцию различных аксональных пучков в нерве, создавая потенциально разные функциональные выходы. Электрод и его подводящие провода менее подвержены механическому повреждению и движению относительно тканей-мишеней, которые вызваны повторным сокращением мышц после имплантации [1]. Длительность использования – до 11 лет [25]	Вненейральные МЭМ могут повредить нерв путем сжатия, которое снижает транспорт питательных веществ и метаболитов через нервные кровеносные сосуды и аксоны [16]. Менее инвазивны, но также и менее селективны [24]. Поскольку манжета не проникает в эпинеурий, трудно добиться высокоселективной записи из отдельных пучков. Пространственное разрешение может быть увеличено с помощью FINE-электрода, который изменяет нерв и приводит к тому, что электроды находятся ближе к пучкам нерва [26].

Номер	Тип микроэлектродных массивов / Type of microelectrode arrays	Преимущества / Advantages	Недостатки / Disadvantages
2	Регенеративные / Regenerative	В случае успешной имплантации регенеративные электроды могут потенциально предложить большее разрешение и стабильность, чем другие типы электродов [3]	Главным недостатком этого подхода является необходимость пересечения нерва, чтобы интерфейс мог быть вставлен между проксимальной и дистальной частями. Проблемой является невозможность точного формирования здоровых, зрелых нервных волокон, достаточно сросшихся после пересечения [3]. К недостаткам данной конструкции можно отнести увеличенную массу МЭМ, сложность изготовления, а также увеличение риска повреждения нерва при имплантации [4]
3	Интрафасцикулярные / Intra-fascicular	Более эффективная стимуляция, субфасцикулярная селективность и более высокое соотношение сигнала и шума (SNR – signal-to-noise ratio) и различение сигналов [3]	Сильное повреждение нерва [3]
4	Межфасцикулярные / Inter-fascicular	Межфасцикулярные электроды проникают в эпиневрй [3]	Технология недостаточно развита, мало примеров в литературе [3]

1. Выбор типа МЭМ

Вненейральные электроды являются предпочтительным выбором электродов для использования в протезировании, потому что они менее травматичны, чем другие перечисленные альтернативные методы, что позволяет избежать потери функциональности из-за биологического ответа на травму, вызванную процедурой имплантации [2]. Сильное повреждение нерва, которое происходит при использовании других типов электродов, может привести к биологическим осложнениям, самые распространенные из которых – глубокие и поверхностные инфекции; развитие гематомы или серомы через устройство; боль над имплантированным оборудованием [16]. Манжетные электроды и их провода меньше подвержены механическим повреждениям и движению относительно целевых тканей, которое вызвано повторным сокращением мышц после имплантации [1].

При работе электрода интенсивность стимула, необходимая для нервной активации, снижается. Следовательно, повреждение ткани, вызванное силой и стимуляцией системы, может быть минимизированным [18].

Вторым критерием выбора вненейральных электродов является скорость и простота имплантации. Закрепление имплантата остается критическим, поскольку миграция электродов может

потребовать хирургического перемещения или новой имплантации [16].

Несмотря на ряд преимуществ, вненейральные электроды имеют недостатки. Так, при неправильно подобранном размере электрод может сдавливать ткань нерва, нарушая кровообращение, либо недостаточно фиксироваться на нерве и мигрировать. Поэтому Ассоциация по продвижению медицинских инструментов (ААМИ) рекомендует, чтобы диаметр внутренней манжеты был на 50 % больше внешнего диаметра целевого нерва для безопасной имплантации [1]. Также для решения этой проблемы был разработан самоблокирующийся манжетный электрод. Конструкция электрода похожа на обычную кабельную стяжку, самоблокирующийся электрод манжеты может легко имплантироваться пинцетом, а диаметр манжеты может регулироваться с помощью самоблокирующейся конструкции, которая включает храповые зубцы и фиксирующую петлю [18]. Аналогичным образом устроен лизирующий и притягивающий манжетный электрод, однако он имеет также четыре микрофлюидных канала из Парилена С для локальной доставки лекарственных препаратов, ингибирующих регенерацию нерва [15].

2. Подбор материала МЭМ

При выборе материала для микроэлектрода важно учитывать его биодоступность и наимень-

шую иммунную реакцию на имплантируемый датчик. Несмотря на то, что невозможно сделать электрод полностью неощущаемым организмом, можно свести к минимуму иммунный ответ на него [20].

Проводящие полимеры (conducting polymers) традиционно используются в каркасах с электроактивной тканью [20]. Такими полимерами являются Парилен С и поли-3,4-этилендиокситиофен (PEDOT). Нейронные имплантаты из мягких материалов, механические модули которых по свойствам ближе к таковым, что и у мягких тканей хозяина, предполагают минимизировать несоответствие механической жесткости между имплантатом и окружающими мягкими тканями. Это необходимо для того, чтобы клетки чувствовали себя механически более похожими на их естественную среду и реагировали на интерфейс менее бурно, что приводит к уменьшению как кратковременного воспаления, так и долгосрочной фиброзной инкапсуляции. Преимуществом проводящих полимеров также является возможность местной доставки противовоспалительных препаратов и нейротрофинов – веществ, играющих важную роль в гибели нервных клеток [20, 21].

Парилен С быстро завоевал внимание как гибкий биоматериал для нового поколения хронических нейронных зондов. Однако разрушение полимерного материала в виде расслаивания, набухания или разрыва часто ухудшает биостабильность устройства в долгосрочной перспективе. В исследованиях Lecomte et al. (2017) сообщается, что датчики Parylene Cimplantable минимально реагировали на искусственные и реальные физиологические условия в течение 6 месяцев, что делает их многообещающими кандидатами на получение надежных, хронически имплантированных датчиков в биомедицинской области [19].

Проводящие полимеры проводят электрический ток в своей конъюгированной магистрали через электроны и через поверхность их контакта с электролитом через обратимый допинг-ионный обмен, что делает их идеальным электронно-ионным преобразователем заряда между электрономикой и нервной тканью. В сочетании со своими другими свойствами, включая биодоступность и электрически контролируемое высвобождение лекарственного средства, электроды из проводящих полимеров являются наилучшим выбором для изготовления электродов, применяемых на периферических нервах [20].

3. Использование лекарственных средств

В своем исследовании Cobo et al. (2019) сообщает об изготовлении лизирующего и притягивающего манжетного электрода (lyse-and-attract cuff electrode – LACE). LACE стремится достичь высокой

избирательности при поддержании минимально инвазивного интерфейса путем коллатерального роста аксонов в пределах пучка одного периферического нерва. Лизирующие агенты поступают в пучки нерва по микрофлюидным каналам электрода с целью временно разрушить эпиневирий с последующей доставкой нейротрофических факторов, способствующих прорастанию аксонов в электроды со встроенными микрофлюидными каналами [15].

Для смягчения иммунного ответа используют противовоспалительные агенты. В исследовании на датчиках миокарда было доказано, что при использовании дексаметазона оболочка из соединительной ткани вокруг датчика тоньше и имеет меньше тучных клеток, чем без использования дексаметазона [22]. Также доказано снижение иммунного ответа при местной доставке анти-фактора некроза опухоли-а [23].

Выводы / Summary

1. Рассмотрены существующие типы электродов для имплантации на периферические нервы.
2. Проведен сравнительный анализ типов микроэлектродных массивов.
3. Для долгосрочной имплантации с целью управления биоэлектрическим протезом следует выбрать вненейральные электроды, так как они наименее травматичны при установке. Наиболее распространенным видом вненейральных электродов являются манжетные электроды.
4. В качестве материала для изготовления электродов следует выбирать биосовместимый материал. Таким материалом являются проводящие полимеры, наиболее часто используемый из них – Парилен С.
5. Для снижения иммунного ответа в месте имплантации электрода возможна локальная доставка лекарственных средств, наиболее часто используется дексаметазон.

Этика публикации / Publication ethics.

Представленная статья ранее опубликована не была.

Конфликт интересов / Conflict of interest.

Информация о конфликте интересов отсутствует.

Источник финансирования / Source of financing.

Финансирование за счет ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России.

Литература

1. Wang R, Yu H, Li Z. Microelectrode Array: Micro Electro Mechanical Systems (eds. O. Huang), Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018:1379-1411.
2. Russell C, Roche A, Chakrabarty S. Peripheral nerve bionic interface: a review of electrodes. International Journal of Intelligent Robotics and Applications. 2019;3:11-8. DOI:10.1007/s41315-019-00086-3.

3. Larson C, Meng A. A review for the peripheral nerve interface designer. *Journal of Neuroscience Methods*. 2020;332. DOI:10.1016/j.jneumeth.2019.108523.
4. Сафин Д.Р., Пильщиков И.С., Уракшеев М.А., Мигранова Р.М. Применение имплантируемых микроэлектродов в системах управления протезами // Вестник Уфимского государственного авиационного технического университета. 2010 (14). № 2 (37) С. 104-109.
5. Brindley G. Electrode-arrays for making long-lasting electrical connexion to spinal roots. *Journal of physiology*. 1972;222(2):135-6.
6. Weinberg S. Helical nerve electrode us5251634, 1993.
7. Tyler D, Durand D. Alteration of neural geometry for selective nerve stimulation. Paper presented at the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 'Magnificent Milestones and Emerging Opportunities in Medical Engineering' (Cat. No.97CH36136), Chicago, IL, USA, October 30 - November 2, 1997. DOI: 10.1109/IEMBS.1997.758736.
8. FitzGerald J, Lacour S, McMahon S, Fawcett J. Microchannels as Axonal Amplifiers. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2008;55(3):1136-46. DOI: 10.1109/TBME.2007.909533.
9. Badia J, Boretius T, Pascual-Font A, Udina E, Stieglitz T, Navarro X. Biocompatibility of Chronically Implanted Transverse Intrafascicular Multichannel Electrode (TIME) in the Rat Sciatic Nerve. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2011;58(8):2324-32. DOI: 10.1109/TBME.2011.2153850.
10. Mortimer J, Agnew W, Horch K, Citron P, Creasey G, Kantor C. Perspectives on New Electrode Technology for Stimulating Peripheral Nerves with Implantable Motor Prostheses. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1995;3(2):145-54. DOI: 10.1109/86.392373.
11. Branner A, Stein R, Normann R. Selective Stimulation of Cat Sciatic Nerve Using an Array of Varying-Length Microelectrodes. *Journal of Neurophysiology*. 2001;85(4):1585-94. DOI: 10.1152/jn.2001.85.4.1585.
12. Koole P, Holsheimer J, Struijk J, Verloop A. Recruitment Characteristics of Nerve Fascicles Stimulated by a Multigroove Electrode. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1997;5(1):40-50. DOI: 10.1109/86.559348.
13. Tyler D., Durand D. () A Slowly Penetrating Interfascicular Nerve Electrode for Selective Activation of Peripheral Nerves. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1997;5(1):51-61. DOI: 10.1109/86.559349.
14. Kim H, Heo D, Lee Y., Lee S, Kang J, Lee S, Kwon L, Do S. Biological assessments of multifunctional hydrogeldecorated implantable neural cuff electrode for clinical neurology application. *Scientific Reports (electronic journal)*. 2017;7(15245):1-14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-15551-x.pdf> (accessed 19 December 2019). DOI: 10.1038/s41598-017-15551-x.
15. Cobo A, Boyajian B, Larson C, Scholten K, PikoV, Meng E. A parylene cuff electrode for peripheral nerve recording and drug delivery. Paper presented at the IEEE 30th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS). Las Vegas, NV, USA, January 22 - 26, 2017. DOI: 10.1109/MEMSYS.2017.7863454.
16. Ju M, Lin C, Fan J, Chen R. Transverse elasticity and blood perfusion of sciatic nerves under in situ circular compression. *Journal of Biomechanics*. 2006; 39(1):97-102. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2004.10.026.
17. Eldabe S, Buchser E, Duarte R. Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature *Pain Medicine*. 2016;17(2):325-36. DOI: 10.1093/pm/pnv025.
18. Yu H, Xiong W, Zhang H, Wang W, Li Z. A Parylene Self-Locking Cuff Electrode for Peripheral Nerve Stimulation and Recording. *Journal of Microelectromechanical Systems*. 2014;23(5):1025-35. DOI: 10.1109/JMEMS.2014.2333733.
19. Lecomte A, Degache A, Descamps E, Dahan L, Bergaud C. In vitro and in vivo biostability assessment of chronically-implanted Parylene C neural sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2017;251:1001-8. DOI:10.1016/j.snb.2017.05.057.
20. Guo L. The Pursuit of Chronically Reliable Neural Interfaces: A Materials Perspective Liang. *Frontiers in Neuroscience (electronic journal)*. 2016;10(599):1-6. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2016.00599/full> (accessed 19 December 2019). DOI:10.3389/fnins.2016.00599.
21. Hempstead B. Dissecting the Diverse Actions of Pro- and Mature Neurotrophins. *Current Alzheimer Research*. 2006;3(1):19-24. DOI: 10.2174/156720506775697061.
22. Radovsky A, Van Vleet J. Effects of dexamethasone elution on tissue reaction around stimulating electrodes of endocardial pacing leads in dogs. *American Heart Journal*. 1989;117(6):1288-98.
23. Vince V, Brelen M, Delbeke J, Colin I. Anti-TNF- α reduces the inflammatory reaction associated with cuff electrode implantation around the sciatic nerve. *Journal of Neuroimmunology*. 2005;165(1-2):121-8.
24. Gunter, C, Delbeke, J, Ortiz-Catalan M. Safety of long-term electrical peripheral nerve stimulation: review of the state of the art. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2019;16(13). DOI: 10.1186/s12984-018-0474-8.
25. Christie, BP, Freeberg M, Memberg WD. et al. Long-term stability of stimulating spiral nerve cuff electrodes on human peripheral nerves. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2017;14(70). DOI: 10.1186/s12984-017-0285-3.
26. Rijnbeek E.H., Eleveld N., Olthuis W. Update on Peripheral Nerve Electrodes for Closed-Loop Neuroprosthetics. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12(350). DOI: 10.3389/fnins.2018.00350.

References

1. Wang R, Yu H, Li Z. *Microelectrode Array: Micro Electro Mechanical Systems* (eds. O. Huang), Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2018:1379-1411.
2. Russell C, Roche A, Chakrabarty S. Peripheral nerve bionic interface: a review of electrodes. *International Journal of Intelligent Robotics and Applications*. 2019;3:11-8. DOI:10.1007/s41315-019-00086-3.
3. Larson C, Meng A. A review for the peripheral nerve interface designer. *Journal of Neuroscience Methods*, 2020:332. DOI:10.1016/j.jneumeth.2019.108523.
4. Safin DR, Pil'shhikov IS, Urukseev MA, Migranova RM. Primenenie implantiruemyx mikroelektrodiv v sistemax upravleniya protezami [Application of implantable microelectrodes in prosthetic control systems]. *Vestnik Ufimskogo gosudarstvennogo aviacionnogo texnicheskogo universiteta [Bulletin of the Ufa State Aviation Technical University]*. 2010(14);2(37):104-9 (In Russian).
5. Brindley G. Electrode-arrays for making long-lasting electrical connexion to spinal roots. *Journal of physiology*. 1972;222(2):135-6.

6. Weinberg S. Helical nerve electrode us5251634, 1993.
7. Tyler D, Durand D. Alteration of neural geometry for selective nerve stimulation. Paper presented at the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 'Magnificent Milestones and Emerging Opportunities in Medical Engineering' (Cat. No.97CH36136), Chicago, IL, USA, October 30 - November 2, 1997. DOI: 10.1109/IEMBS.1997.758736.
8. FitzGerald J, Lacour S, McMahon S, Fawcett J. Microchannels as Axonal Amplifiers. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2008;55(3):1136-46. DOI: 10.1109/TBME.2007.909533.
9. Badia J, Boretius T, Pascual-Font A, Udina E, Stieglitz T, Navarro X. Biocompatibility of Chronically Implanted Transverse Intrafascicular Multichannel Electrode (TIME) in the Rat Sciatic Nerve. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2011;58(8):2324-32. DOI: 10.1109/TBME.2011.2153850.
10. Mortimer J, Agnew W, Horch K, Citron P, Creasey G, Kantor C. Perspectives on New Electrode Technology for Stimulating Peripheral Nerves with Implantable Motor Prosthesis. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1995;3(2):145-54. DOI: 10.1109/86.392373.
11. Branner A, Stein R, Normann R. Selective Stimulation of Cat Sciatic Nerve Using an Array of Varying-Length Microelectrodes. Journal of Neurophysiology. 2001;85(4):1585-94. DOI: 10.1152/jn.2001.85.4.1585.
12. Koole P, Holsheimer J, Struijk J, Verloop A. Recruitment Characteristics of Nerve Fascicles Stimulated by a Multigroove Electrode. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1997;5(1):40-50. DOI: 10.1109/86.559348.
13. Tyler D., Durand D. () A Slowly Penetrating Interfascicular Nerve Electrode for Selective Activation of Peripheral Nerves. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1997;5(1):51-61. DOI: 10.1109/86.559349.
14. Kim H, Heo D, Lee Y., Lee S, Kang J, Lee S. Kwon L, Do S. Biological assessments of multifunctional hydrogeldecorated implantable neural cuff electrode for clinical neurology application. Scientific Reports (electronic journal). 2017;7(15245):1-14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-15551-x.pdf> (accessed 19 December 2019). DOI:10.1038/s41598-017-15551-x.
15. Cobo A, Boyajian B, Larson C, Scholten K, Pikov V, Meng E. A parylene cuff electrode for peripheral nerve recording and drug delivery. Paper presented at the IEEE 30th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS). Las Vegas, NV, USA, January 22 - 26, 2017. DOI: 10.1109/MEMSYS.2017.7863454.
16. Ju M, Lin C, Fan J, Chen R. Transverse elasticity and blood perfusion of sciatic nerves under in situ circular compression. Journal of Biomechanics. 2006;39(1):97-102. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2004.10.026.
17. Eldabe S, Buchser E, Duarte R. Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature Pain Medicine. 2016;17(2):325-36. DOI: 10.1093/pm/pnv025.
18. Yu H, Xiong W, Zhang H, Wang W, Li Z. A Parylene Self-Locking Cuff Electrode for Peripheral Nerve Stimulation and Recording. Journal of Microelectromechanical Systems. 2014;23(5):1025-35. DOI: 10.1109/JMEMS.2014.2333733.
19. Lecomte A, Degache A, Descamps E, Dahan L, Bergaud C. In vitro and in vivo biostability assessment of chronically-implanted Parylene C neural sensors. Sensors and Actuators B: Chemical. 2017;251:1001-8. DOI: 10.1016/j.snb.2017.05.057.
20. Guo L. The Pursuit of Chronically Reliable Neural Interfaces: A Materials Perspective Liang. Frontiers in Neuroscience (electronic journal). 2016;10(599):1-6. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2016.00599/full> (accessed 19 December 2019). DOI:10.3389/fnins.2016.00599.
21. Hempstead B. Dissecting the Diverse Actions of Pro- and Mature Neurotrophins. Current Alzheimer Research. 2006;3(1):19-24. DOI: 10.2174/156720506775697061.
22. Radovsky A, Van Vleet J. Effects of dexamethasone elution on tissue reaction around stimulating electrodes of endocardial pacing leads in dogs. American Heart Journal. 1989;117(6):1288-98.
23. Vince V, Brelen M, Delbeke J, Colin I. Anti-TNF- α reduces the inflammatory reaction associated with cuff electrode implantation around the sciatic nerve. Journal of Neuroimmunology. 2005;165(1-2):121-8.
24. Gunter C, Delbeke J, Ortiz-Catalan M. Safety of long-term electrical peripheral nerve stimulation: review of the state of the art. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. 2019;16(13). DOI: 10.1186/s12984-018-0474-8.
25. Christie BP, Freeberg M, Memberg WD. et al. Long-term stability of stimulating spiral nerve cuff electrodes on human peripheral nerves. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. 2017;14(70). DOI: 10.1186/s12984-017-0285-3.
26. Rijnbeek E.H., Eleveld N., Olthuis W. Update on Peripheral Nerve Electrodes for Closed-Loop Neuroprosthetics. Frontiers in Neuroscience. 2018;12(350). DOI: 10.3389/fnins.2018.00350.

Рукопись поступила / Received: 12.02.2020

Принята в печать / Accepted for publication: 05.03.2021

Авторы

Щербина Константин Константинович – доктор медицинских наук, директор Института протезирования и ортезирования ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Бестужевская улица, дом 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация. E-mail: shcherbina180@mail.ru

Головин Михаил Андреевич – магистр по специальности «Техническая физика», руководитель отдела инновационных технологий технических средств реабилитации Института протезирования и ортезирования ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Бестужевская улица, дом 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация. E-mail: golovin@center-albreht.ru

Владимирова Ольга Александровна – врач по специальности «Лечебное дело», администратор отдела инновационных технологий технических средств реабилитации Института протезирования и ортезирования ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Бестужевская улица, дом 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

Authors

Konstantin K. Shcherbina, Grand PhD in Medical sciences (Dr. Med. Sci), Director of the Institute of Prosthetics and Orthotics of the Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, 50 Bestuzhevskaya Street, 195067 St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: shcherbina180@mail.ru

Mihail A. Golovin, Master of Applied Physics, Head of the Department of the Institute of Prosthetics and Orthotics of the Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, 50 Bestuzhevskaya Street, 195067 St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: golovin@center-albreht.ru

Olga A. Vladimirova, MD of General Medicine, administrator of the Institute of Prosthetics and Orthotics of the Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, 50 Bestuzhevskaya Street, 195067 St. Petersburg, Russian Federation.