
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**НЕЙРОИНТЕРФЕЙСЫ: ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ, ИННОВАЦИОННЫЕ
ПОДХОДЫ, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И БИОМИМЕТИКА**

© 2025 г. М. С. Землянсков^{1,*}, К. А. Арсентьев¹, В. С. Штоль¹, С. П. Коновалова¹,
В. П. Гриневич¹, П. Е. Мусиенко^{1, 2, 3, **}

¹Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет “Сириус”,
Федеральная территория Сириус, Краснодарский край, Россия

²Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

³Life Improvement by Future Technologies Center “LIFT”, Москва, Россия

*E-mail: zemlyanskov.ms@talantiuspeh.ru

**E-mail: musienko.pe@talantiuspeh.ru

Поступила в редакцию 04.05.2025 г.

После доработки 20.06.2025 г.

Принята к публикации 16.07.2025 г.

В статье представлены обобщение и критический анализ литературных данных, преимущественно за последние пять лет, по теме нейроинтерфейсов для расширения возможностей человека при взаимодействии с окружающей средой. Приведены экспериментальные и клинические результаты применения нейроинтерфейсов и использования новейших разработок электроники, наноразмерной биоинженерии и искусственного интеллекта для улучшения качества жизни или для целей регенеративной медицины. Обзор освещает наиболее перспективные типы нейроинтерфейсов, особое внимание уделено инвазивным технологиям, использованию новейших достижений при создании имплантируемых материалов с высокой биосовместимостью, долговечностью и оптимизированными биофизическими свойствами. Материалы для инвазивных технологий рассмотрены в свете их применимости для определенных биомедицинских целей и с приведением сравнительного анализа. Значительное внимание уделено новейшим технологиям в областях биомиметики и электрической биостимуляции, а также инновационным подходам к прикладным аспектам мозговых и спинальных интерфейсов. Таким образом, данный обзор является ценным источником информации для студентов и специалистов, образовательные и профессиональные интересы которых направлены на более детальное погружение в мир нейроинтерфейсов.

Ключевые слова: нейроинтерфейсы, биоэлектроника, мягкая электроника, биосовместимые материалы, интерфейс мозг-компьютер, нейроимплантаты, биомиметика

DOI: 10.31857/S0869813925080081, **EDN:** NAXYGO

ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие технологий открывает новые горизонты для взаимодействия человека с окружающей средой, чему способствуют достижения в области нейроинтерфейсов, мягкой гибридной электроники и биомиметики. В самом общем смысле

нейроинтерфейсы – это биоэлектронные системы, которые устанавливают прямую коммуникационную связь между нервной системой и внешними цифровыми устройствами [1, 2]. Эти технологии не только предоставляют перспективы для восстановления функций при различных заболеваниях нервной системы и улучшают качество жизни людей с ограниченными возможностями, но также дают новые инструменты для внедрения прорывных инноваций в медицину, обучение и нашу повседневную жизнь.

Методы регистрации и модуляции мозговой активности продолжают совершенствоваться [3]: происходит это благодаря распространению новых технологий, таких как машинное обучение и искусственный интеллект, систем обратной и двунаправленной связи, а также оптических, химических и электрических методов регистрации активности нейронных сетей [4]. Многообразие существующих инструментов для факрикации нейроинтерфейсов является несомненным приобретением, однако требует обширных знаний в разных областях и тесного взаимодействия представителей смежных дисциплин, а также беспристрастного и углубленного междисциплинарного обмена информацией ради общей цели. Именно поэтому требуется периодическое обновление в освещении передовых методологий и перспективных направлений, посвященных созданию и применению нейроинтерфейсов.

Технологии нейроинтерфейсов претерпели значительные изменения и улучшения. Разработан ряд инновационных микроэлектродных массивов различных конфигураций, которые обеспечивают более высокое разрешение и стабильность считывания сигналов от нейронов. Устройства, такие как ЭКоГ (электрокортикография), обеспечивают возможность точного мониторинга активности мозга [5]. Материалы, такие как графен, также способствуют улучшению проводимости и биосовместимости электронных устройств [6]. Разработка новых биосовместимых материалов для имплантируемых нейроинтерфейсов стала важной вехой. Например, были созданы устройства с покрытием из полимеров, способствующих снижению воспалительных реакций и продлению эффективности имплантируемых нейроинтерфейсов, что значительно увеличивает срок применимости в долгосрочной перспективе [7]. Проведение исследований на стыке нейронных интерфейсов и искусственного интеллекта помогает создавать более интуитивные системы взаимодействия с пользователем. Искусственные нейронные сети, обученные на данных от пользователя, могут адаптироваться к его предпочтениям и улучшать “свой” опыт взаимодействия с человеком [8]. Это может привести к созданию более совершенных нейронных интерфейсов, которые будут работать в реальном времени с учетом множественных факторов.

Гибкая электроника, при использовании новейших материалов, предоставляет платформы для сбора, обработки и анализа данных о физиологическом состоянии человека [9]. Эти технологии становятся все более интегрированными с нейроинтерфейсами, создавая экосистему, в которой информация о состоянии организма может быть использована для улучшения взаимодействия между человеком и технологией. Исследования показывают, что подобная интеграция открывает новые возможности для мониторинга здоровья и управления им и таким образом приближает внедрение персонализированной медицины [10].

С другой стороны, биомиметический подход, изучающий природу как источник для разработки новых технологий, обладает огромным потенциалом. Природные системы, прошедшие миллионы лет эволюции, демонстрируют высокую эффективность в области адаптации, в решении сложных гомеостатических и когнитивных задач при взаимодействии с окружающей средой. Применение принципов биомиметики может привести к созданию максимально эффективных нейроинтерфейсов, которые будут способны тонко интегрироваться с биологическими структурами и механизмами [11].

Таким образом, нейроинтерфейсы уже сегодня меняют нашу жизнь, открывая новые возможности в медицине, обучении и повседневной деятельности, а на стыке

мягкой гибридной электроники и биомиметики возникает множество перспективных направлений для исследований и разработок.

В данном обзоре рассмотрены последние научные достижения и инновационные подходы к созданию более совершенных технологий для улучшения качества жизни и эффективных решений современных проблем в медицине. В будущем применение нейроинтерфейсов может привести к революционным изменениям в сферах коммуникаций, образования и здравоохранения и стать частью нашей жизни.

ВИДЫ НЕЙРОИНТЕРФЕЙСОВ

К нейроинтерфейсам относят обширный перечень устройств, как инвазивных, так и неинвазивных, которые позволяют осуществлять контакт между нервной системой и внешними устройствами [12]. Понятие нейроинтерфейса объединяет ряд терминов, например, таких как нейроимплантаты, интерфейсы мозг-компьютер (BCI), интерфейсы мозг-машина (BMI) и др. Нейроимплантаты – это инвазивные устройства, взаимодействующие непосредственно с нервными клетками или их волокнами. BCI осуществляют взаимодействие между нервной системой и компьютером, а BMI позволяют управлять внешними устройствами (например, протезом) посредством регистрации и преобразования нейронной активности [13].

Все разнообразие нейроинтерфейсов может быть классифицировано в зависимости от их функциональных особенностей (рис. 1). Однонаправленные нейроинтерфейсы обеспечивают одностороннюю связь между нервной системой и внешним устройством (только регистрация активности либо стимуляция); двунаправленные, в свою очередь, позволяют сформировать замкнутую цепь с обратной связью за счет двусторонней коммуникации, что обеспечивает расширенную функциональность и адаптивность [14]. В основе нейроинтерфейсов лежат различные физические средства для установления взаимодействия между нервной системой и внешним цифровым устройством, к основным из них можно отнести: электрические (запись токов отдельных нейронов, суммарной электрической активности и электростимуляция), электрохимические (мониторинг уровня нейромедиаторов благодаря их взаимодействию с электродом) и оптические методы (детекция флуоресцентного сигнала и стимуляция с помощью оптогенетики) [15]. Помимо вышеописанных модальностей, в технологии нейроинтерфейсов могут использоваться магнитное поле, термотрансдукция, механическое раздражение или воздействие ультразвуком [16]. Приобретают популярность мультимодальные нейроинтерфейсы, совмещающие в себе несколько способов регистрации и стимуляции, что помогает достигнуть лучших показателей временного и пространственного разрешения [17]. По степени инвазивности нейроинтерфейсы разделяются на три обширные группы: неинвазивные нейроинтерфейсы размещают на коже (например, головные нейроинтерфейсы на основе электроэнцефалографии – ЭЭГ); малоинвазивные локализуют на твердой мозговой оболочке или непосредственно на поверхности головного или спинного мозга (ЭКоГ); инвазивные имплантируют непосредственно в нервную ткань (микроэлектроды) [18].

Электрические нейроинтерфейсы

Электрические нейроинтерфейсы служат для регистрации или стимуляции электрической активности нейронов. С их помощью можно регистрировать суммарную электрическую активность нейронов или потенциалы действия. Суммарная электрическая активность – это сигналы ЭЭГ, ЭКоГ или локальные полевые потенциалы (LFPs). ЭЭГ-сигналы регистрируют с кожи головы с помощью поверхностных электродов. За счет неинвазивности ЭЭГ широко используют, однако запись сигналов ЭЭГ является сложной задачей из-за слабой амплитуды сигналов и трудностей в достижении

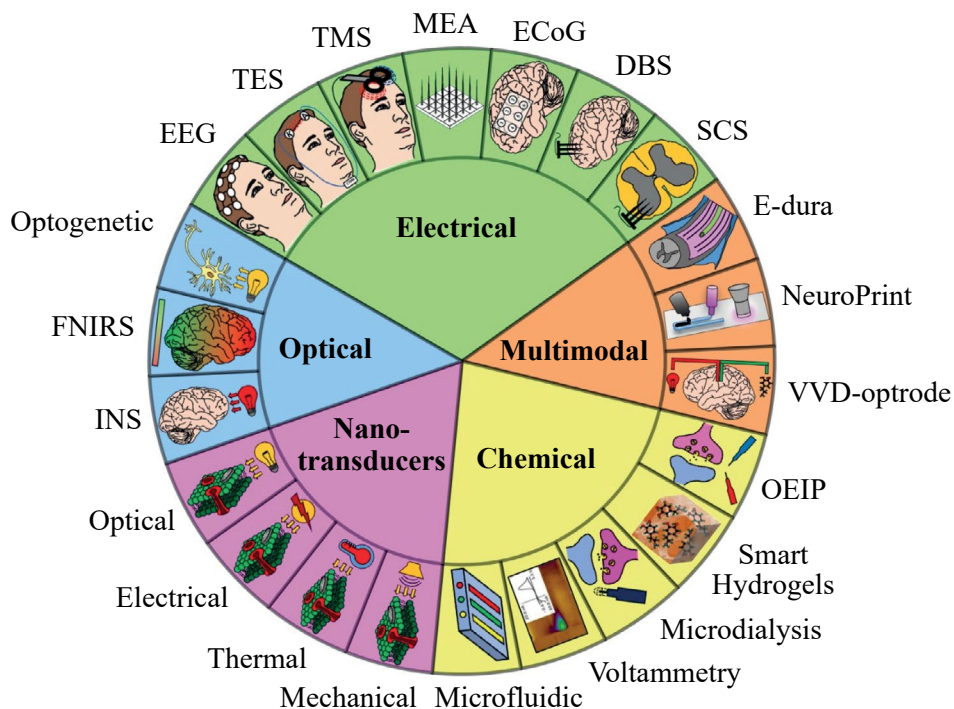


Рис. 1. Виды нейроинтерфейсов. EEG – Electroencephalography; TMS – Transcranial Magnetic Stimulation; TES – Transcranial Electrical Stimulation; MEA – Microelectrode Array; ECoG – Electrocorticography; DBS – Deep Brain Stimulation; SCS – Spinal Cord Stimulation; VVD-optrode – Viral Vector–Delivery Optrode; OEIP – Organic Electronic Ion Pump; fNIRS – Functional Near-Infrared Spectroscopy; INS – Infrared Neural Stimulation.

хорошего контакта между электродами и кожей, что характеризуется излишним шумом. ЭКоГ-сигналы регистрируют вблизи поверхности коры головного мозга, над или под твердой мозговой оболочкой, поэтому ЭКоГ требуют относительного ограниченного хирургического вмешательства по сравнению с электродами, имплантируемыми в глубинные отделы мозга. Запись ЭКоГ передает информацию с более высокой частотой, низким уровнем шума и высоким пространственным разрешением, чем ЭЭГ-сигналы. LFPs представляет собой запись синхронизированной активности небольших групп нейронов (может быть получена с помощью имплантированных электродов), что обеспечивает еще более высокое пространственное разрешение, чем сигналы ЭЭГ и ЭКоГ [17, 19].

Инвазивный подход обеспечивает практически непосредственное взаимодействие интерфейса с нейронами, что приводит к более высокому соотношению сигнал/шум и более высокочастотным диапазонам сигналов. Запись потенциалов действия нейронов осуществляется при расположении регистрирующего электрода в сотнях нанометров от нейрона. Микроэлектродные матрицы – это нейроинтерфейсы, позволяющие одновременно регистрировать и стимулировать нейронную активность. Данные матрицы имеют большое количество микроэлектродов (десятки или сотни), изготовленных в форме игл, которые имплантируются в нервную ткань (например, microwire array, Utah array и Michigan array) [20]. К инвазивным методам стимуляции также относят глубокую стимуляцию мозга (DBS) и стимуляцию спинного мозга (SCS).

Классические инвазивные нейроинтерфейсы, описанные выше, весьма жесткие, так как зачастую состоят из кремния и металлов, из-за чего они вызывают хроническое повреждение нервной ткани, воспаление и реакцию глиальных клеток. Для них характерно механическое и геометрическое несоответствие с нервной тканью, что в итоге приводит к нестабильной регистрации сигналов на уровне отдельных клеток [21]. В связи с этим современные инвазивные нейроинтерфейсы могут создаваться из нетвердых материалов, например, полимеров, композитов на основе углерода и гидрогелей (детально изложены в разделе “Материалы для инвазивных нейроинтерфейсов” данного обзора). Использование нетвердых материалов привело к развитию новых подходов к дизайну электроники: гибкой (flexible electronics), растяжимой (stretchable electronics) и мягкой (soft electronics). Нейроинтерфейсы на основе гибкой электроники обладают механическими свойствами, близкими к нервной ткани. Тонкопленочная, волокноподобная или сеточная структуры интерфейсов позволяют интегрироваться с нервной тканью для долговременной регистрации сигналов. Растяжимая электроника позволяет нейроинтерфейсу из эластичных материалов адаптироваться к изменению объема в процессе роста и старения, а также к движению спинного мозга внутри позвоночного канала. Нейроинтерфейсы на основе мягкой электроники могут обладать более сложной 3D-структурой, мультимодальностью и высокой плотностью электродов с сохранением оптимальных механических свойств и биосовместимости [22].

Неинвазивные способы электрической модуляции активности мозга включают в себя транскраниальную электрическую и магнитную стимуляции (TES и TMS) [23], а к способам неинвазивной регистрации можно отнести функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ), магнитоэнцефалографию (МЭГ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). С помощью специальных высокочувствительных датчиков МЭГ способен регистрировать магнитные поля, генерируемые во время активности нейронов. Устройство TMS генерирует магнитное поле, с помощью которого воздействуют на активность нейронов. Магнитное поле также используется в методе фМРТ для визуализации по уровню оксигенации крови (BOLD) [24]. Работа ПЭТ основана на детекции радиоактивности молекулярного зонда и очень часто используется для диагностики нейродегенеративных заболеваний [25].

Химические нейроинтерфейсы

Химические нейроинтерфейсы представляют собой системы, которые взаимодействуют с нервной системой на химическом уровне, позволяя регистрировать и модифицировать нейронную активность. Электрохимические интерфейсы могут использоваться для регистрации концентрации нейромедиаторов и других химических соединений в мозге. Электрохимическая детекция (например, вольтамметрия) часто используется для непосредственного измерения окислительно-восстановительных токов нейромедиаторов, пропорциональных их концентрации. Вольтамметрия делает эти измерения в реальном времени с высоким пространственным и временным разрешением (например, вольтамперометрия катехоламинов), однако использование графитового микроэлектрода не позволяет детектировать электрически неактивные молекулы (глутамат, ацетилхолин, ГАМК, АТФ). В таких случаях детекция осуществляется с помощью биосенсоров, основанных на использовании ферментов-оксидаз, специфичных для отдельных медиаторов [26]. Микродиализ мозга можно рассматривать как вид химического нейроинтерфейса, который широко используют в биомедицинских исследованиях в живых системах. Это интерфейс между двумя фазами – межклеточной жидкостью и диализирующим раствором, который находится внутри мембраны. Через мембранное устройство происходят процессы диффузии и разделения [27]. Прямой микродиализ используется для извлечения маломолекулярных соединений из

межклеточной жидкости, и наоборот, с помощью реверсивного микродиализа в мозг вводят фармпрепараты: оба способа могут осуществляться синхронно [28].

Химические нейроинтерфейсы способны модулировать активность нейронов за счет контролируемого высвобождения лекарственных средств, нейромедиаторов или других сигнальных молекул с помощью нескольких технологий. Нейроинтерфейсы с микрофлюидными каналами обеспечивают более качественный нейрохимический мониторинг, а также позволяют осуществлять фармакологическую модуляцию. Контролируемый поток и объем веществ в микрофлюидных каналах осуществляется за счет механических микронасосов – систем с насосными мембранами, физическими приводами и обратными клапанами. Тщательный подбор материала имеет решающее значение для химического микрофлюидного нейроинтерфейса, так как он должен быть достаточно гибким, биосовместимым и сводить к минимуму вероятность закупорки микрофлюидных каналов [29, 30].

Другие технологии для химической модуляции – это ионотропные устройства, новый класс технологий мягкой электроники, использующий ионную проводимость для имитации биологических функций. Органический электронный ионный насос (OEIP) – ионотропная система доставки заряженных химических веществ с помощью ионообменных мембран. Принцип работы OEIP заключается в электрофоретическом переносе ионов, приводимом в действие электрическим полем, приложенным к паре электродов, расположенных на двух резервуарах – исходном и целевом. Преимущества данной системы химической нейромодуляции включают высокую точность и локальную подачу веществ без растворителя [31]. Еще один подход к нейрохимической модуляции основан на контролируемом высвобождении биоактивных молекул, инкапсулированных в биоматериалах, входящих в состав нейроинтерфейсов. Гидрогели в этом контексте обладают рядом преимуществ, среди которых способность поглощать воду и сходство с нативным внеклеточным матриксом. Гидрогели широко используются в качестве резервуаров для доставки и высвобождения лекарственных средств, факторов роста и других сигнальных молекул [32]. Высвобождение может осуществляться за счет постепенной биодegradации гидрогеля либо в ответ на специфические стимулы в случае умных гидрогелей (Smart Hydrogels) – особого класса гидрогелей, способных реагировать на внешние раздражители за счет изменения гидрофильности, способности к набуханию, конформационных перестроек и изменения других физических свойств. В качестве таких стимулов могут выступать изменения температуры, pH, свет, магнитные и электрические поля и химические сигналы [33].

Оптические нейроинтерфейсы

Оптические нейроинтерфейсы – большая группа эндогенных и экзогенных технологий, способных регистрировать и модулировать нейронную активность. Так, инфракрасная нейронная стимуляция и оптогенетическая стимуляция относятся к эндогенным и экзогенным технологиям соответственно [34]. Функциональная спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (fNIRS – Functional Near-Infrared Spectroscopy) – неинвазивный эндогенный метод нейровизуализации, использующий ближний инфракрасный свет для измерения уровня оксигенированного и деоксигенированного гемоглобина [35]. Оптогенетическая стимуляция имеет большое значение, так как она обеспечивает высокую специфичность к определенным типам клеток за счет экспрессии светочувствительных ионных каналов (опсинов) в мембране нейронов-мишеней. Опсины активируются светом определенной длины волны, что обеспечивает высоко-селективную гиперполяризацию или деполяризацию нейронов [36].

Экзогенные методы оптической регистрации активности основаны на использовании флуоресцентных индикаторов (например, кальциевых и потенциал-чувствительных индикаторов). Ионы кальция участвуют в нейронной активности во многих

аспектах, в частности, изменения концентрации внутриклеточного кальция тесно связаны с потенциалом действия. Детекция Ca^{2+} может осуществляться флуоресцентными кальциевыми индикаторами (флюо-3, флюо-4 и др.) или генетически-кодируемыми кальциевыми индикаторами (GCaMP) [37].

Нанотрансдукторы

Нanomатериалы являются основой для многообещающего подхода неинвазивной и беспроводной модуляции нейронной активности с высоким пространственным разрешением. Подход нанотрансдукции основан на использовании наноматериалов для преобразования сигнала, которое происходит за счет физических явлений: пьезоэлектрического, фотоэлектрического, магнитоэлектрического и др. [38]. Первичный сигнал (оптический, акустический или магнитный) при достижении нанотрансдуктора преобразуется во вторичный, или нейромодулирующий, сигнал (электрическое поле, тепло, свет, механическое воздействие), способный открывать ионные каналы, активировать сигнальные пути, изменять емкость мембраны и т.д. Преимуществами использования нанотрансдукторов в технологии нейроинтерфейсов являются низкая инвазивность, высокое пространственное разрешение (на уровне отдельных нейронов), отсутствие необходимости имплантации устройства, продуцирующего первичный сигнал (за счет способности сигнала проходить через ткани), возможность инъекционной имплантации наноматериалов. Однако небольшой размер трансдукторов является проблемой из-за низкоэнергетической природы первичного сигнала [39].

Нанотрансдукторы способны генерировать тепловую энергию из внешнего света и магнитного поля, локальные же изменения температуры модулируют активность нейронов за счет изменения емкостных свойств мембраны или через активацию термочувствительных ионных каналов, таких как TRPV1, TRPA1 и TMEM16A [39]. Молекулярная гипертермия – метод модуляции, основанный на использовании плазмонных Au-наночастиц для таргетной инактивации белковых молекул [40]. Стимуляция оптическими, ультразвуковыми и магнитными методами через нанотрансдукторы происходит за счет активации механочувствительных каналов (TRPV4, PIEZO, MscL) и потенциал-чувствительных ионных каналов [41]. Помимо механизмов непосредственной трансдукции сигналов, наноматериалы также используют для локальной фармакостимуляции за счет высвобождения веществ из липосом, покрытых наночастицами [42].

Мультимодальные нейроинтерфейсы

К мультимодальным нейроинтерфейсам относят те системы, которым присущи различные методы регистрации или стимуляции нейронной активности. Мультимодальный подход для конструирования нейроинтерфейсов полезен, поскольку использует разные способы воздействия на нервную систему для многосторонней или синергичной модуляции, или же позволяет регистрировать сигналы разной природы для получения более точной информации о процессах, происходящих в мозге [43]. Использование одновременно электрической и химической модальности возможно с помощью внутричерепных имплантов, когда проводится запись и стимуляция электродами нейрональной активности с одновременным введением химических агентов, в частности, в области гиппокампа [44] и коры больших полушарий [45], что приводит к характерным изменениям спайковой активности. Использование оптогенетической стимуляции одновременно с электрической либо фармакологической модуляцией также является полезной технологией, в частности для беспроводного дистанционного воздействия на нейрональную активность [46]. Эффективным решением является точная доставка генов опсинов и локализованная экспрессия генов с помощью оптоэлектрода с доставкой вирусных векторов (VVD-optrode) [47]. Примером мультимодального

нейроинтерфейса также является мягкий имплант E-dura, по своим биомеханическим свойствам близкий к твердой мозговой оболочке и сочетающий методы химической и электрической модуляции [48]. E-dura может быть использована для восстановления сенсомоторных функций после травмы спинного мозга (ТСМ): при помещении такого мягкого импланта в пояснично-крестцовое утолщение между твердой и мягкой мозговыми оболочками с помощью электрической стимуляции и одновременного введения агонистов серотонинергических рецепторов через хемотрод вызывается двигательная активность, что было продемонстрировано на моделях спинальных животных [49].

Для изготовления мультимодальных нейроинтерфейсов должны быть использованы передовые материалы, обеспечивающие биосовместимость и долговечность при имплантации, а также соответствие биомеханическим особенностям ткани в области имплантации [50]. Перспективными материалами с подобными свойствами являются различные композиты, использующие, например, сочетание силиконовых эластомеров и металлов или углеродных нанотрубок [51]. Для изготовления мультимодальных нейроинтерфейсов из таких материалов может быть использована технология NeuroPrint. Данный способ фабрикации использует роботизированную 3D-печать: на предварительно обработанную плазмой силиконовую поверхность экструдируются силиконовые изолирующие перегородки, затем наносятся электропроводящие дорожки с помощью чернил, содержащих платиновые микрочастицы. NeuroPrint позволяет быстро сконструировать нейрональный имплант с уникальным рисунком расположения электродов, необходимым для конкретного пациента и конкретной области имплантации (головной или спинной мозг, периферические нервы или мышцы) [52]. Используемые в этой технологии материалы обеспечивают биосовместимость, долговечность и надежность при длительной имплантации и многочисленных воздействиях, которые испытывает имплант при интеграции в нервную ткань.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ИНВАЗИВНЫХ НЕЙРОИНТЕРФЕЙСОВ

Инвазивные нейроинтерфейсы требуют использования материалов, которые обеспечивают высокую биосовместимость и долговечность (рис. 2). Современные исследования в области материаловедения направлены на получение альтернативных гибких, прочных, долговечных, биосовместимых, высокопроводящих и химически стабильных материалов [53]. Идеальный нейроинтерфейс для нейромодуляции также должен иметь прозрачные субстратный и проводящий слои, чтобы избежать помех при нейровизуализации. Кроме того, он должен быть дешевым в изготовлении, легко адаптируемым и спроектирован таким образом, чтобы минимизировать размер, обеспечивая совместимость с конкретными методами нейровизуализации.

Проводящая часть, как правило, металлическая, но с развитием технологий продолжается поиск новых комбинаций, которые должны улучшить характеристики стандартных металлических электродов. Прозрачные проводящие оксиды, например, оксид цинка (ZnO) и оксид индия-олова (ITO), – это легированные полупроводники с широкой запрещенной зоной [54]. Подобные электродные матрицы являются гибкими и могут использоваться как для стимуляции, так и для регистрации, не препятствуя обнаружению оптических сигналов из коры головного мозга [55].

Использование иридия (Ir) и его соединений позволяет достичь высокой стабильности и долговечности электродов в биологических средах [56]. Оксид иридия (IrO_x) способен хранить и высвобождать заряд, что делает его подходящим для нейростимуляции [57]. Были исследованы модификации IrO_x белками плазмы (IrO_x -PP) для улучшения роста нейритов [58]: показано, что подобная комбинация приводит к двукратному увеличению плотности клеток по сравнению с IrO_x электродами, что свидетельствует об улучшении биосовместимости и эффективности нейроинтерфейсов.

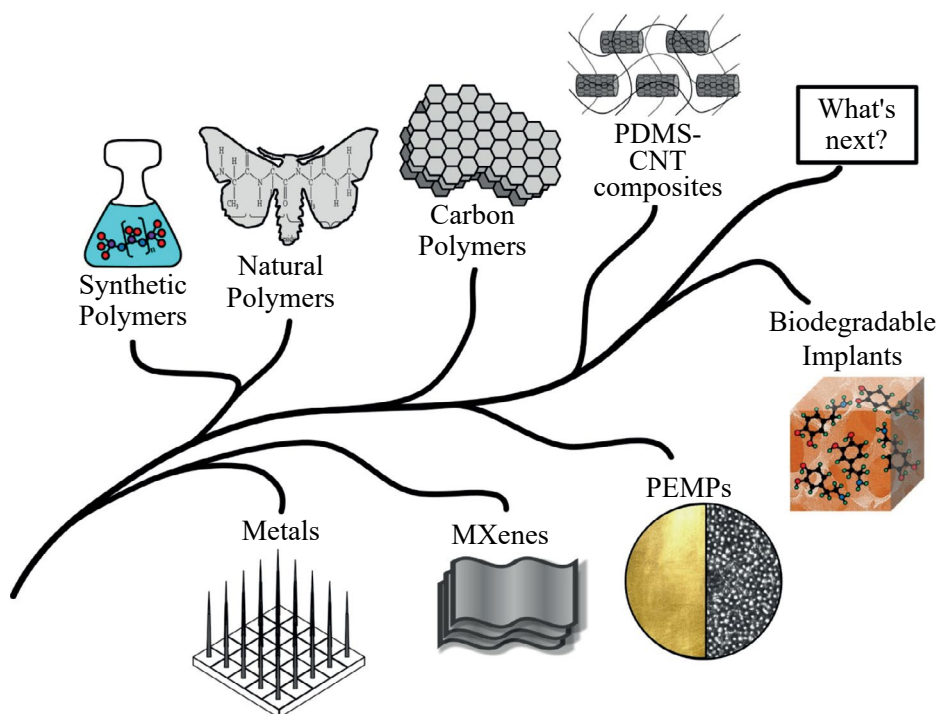


Рис. 2. Основные направления разработки материалов для инвазивных нейроинтерфейсов. CNT – Carbon Nanotube; PDMS – polydimethylsiloxane; PEMP – piezoelectric magnetic Janus microparticles.

Максены

Перспективным типом соединений на основе металлов являются 2D-наноматериалы – максены (MXenes), которые сочетают в себе гидрофильную поверхность с металлоподобной проводимостью. Гидрофильная поверхность максенов легко поддается модификации [59], а складчатая структура способствует увеличению площади поверхности, что позволяет применять их для доставки лекарств и для изготовления тонких пленок для биоэлектроники. Все эти свойства максенов позволяют интегрировать их в композитные материалы и управлять их биосовместимостью [60–62].

Недавние исследования показали, что максены можно использовать для фототермического возбуждения нейронов с высокой точностью, не вызывая при этом клеточный стресс, это делает их потенциально безопасной альтернативой оптогенетических методов нейромодуляции [63].

Для гибких имплантируемых электродов используют композиты MXene/PDMS, обладающие низким импедансом и высокой проводимостью: они биосовместимы и подходят для длительного зондирования и мышечной стимуляции [64].

Исследуется применение непокрытых интерфейсов на основе максенов, которые не влияют на нейроны или на состав нейронной сети по сравнению со стандартными нейрональными культурами, выращенными на покрытых поли-L-орнитинем покровных стеклах. Показано, что интерфейсы $Ti_3C_2T_x$ сохраняют физиологическую активность нейронов, о чем свидетельствуют успешные записи спонтанных и миниатюрных постсинаптических токов [65]. Нанесение тройных слоев максенов на субстрат создает оптимальную среду для адгезии и пролиферации клеток и оказывает антибактериальный эффект, повышающий жизнеспособность клеток [66].

Максены являются перспективными материалами для нейроинтерфейсов благодаря сохранению физиологических свойств нервной ткани и обеспечению эффективной передачи заряда и стабильности.

Углеродные материалы

Углеродные материалы обладают химической стабильностью, низкой токсичностью и улучшают емкостные характеристики и механическую прочность, тем самым продлевая срок службы электродов при минимальной реакции тканей. Они обеспечивают высокую точность стимуляции и записи [67]. Для нейростимуляции перспективными являются углеродные нанотрубки (CNT), углеродные нановолокна (УНВ/CF) и графеновые волокна (GF).

Графен, двумерная аллотропная модификация углерода, улучшает отношение сигнал/шум нейронных электродов [68] и способствует адгезии и пролиферации клеток с минимальными побочными эффектами [69].

На основе CNT был разработан гибкий многофункциональный электрод (FME), обладающий пониженным импедансом и высокой емкостью, которая значительно превышает традиционные Au-электроды. При этом разработанный электрод показал высокую биосовместимость [70], а также более высокие характеристики в сравнении с непокрытым PtIr-электродом [71]. Примечательно, что по истечении шести недель после имплантации, в случае использования CNT, наблюдалось снижение воспаления и отсутствие структурных изменений нервной ткани.

В ряде работ также был предложен новый нейронный зонд, состоящий из CNT и альгината натрия [72]. Подобные сверхемкостные углеродные нейронные зонды позволяют одновременно проводить длительную электрическую стимуляцию и обнаруживать нейромедиаторы с высоким разрешением [73].

Для обеспечения прозрачности и гибкости нейроинтерфейсов было предложено использовать одностенные CNT [74]. Также ведутся разработки адаптивных, растягивающихся и биосовместимых карбоненовых электродов на основе жестких графеновых нанолитов и мягких CNT. Карбоненовые электроды могут быть изготовлены в различных сложных формах с широким диапазоном модуля упругости (0.5–600 кПа), что играет важную роль в механическом согласовании с модулем упругости нервной ткани. Кроме того, карбоненовое волокно обладает превосходной электропроводностью и биосовместимостью [75].

Углеродные материалы являются отличными кандидатами для записывающих и стимулирующих электродов. Вместе с тем вопрос об их долговечности и биосовместимости не решен [76] и требует дальнейших исследований для их модификации.

Проводящие материалы и подложки

Различные полимеры могут выступать в роли проводящей капсулы для электрода, изолирующей его от нервной ткани. Поэтому проводимость, биосовместимость, потенциальная биodeградируемость, гибкость, растяжимость и упругость являются важнейшими характеристиками подобных проводящих матриц. Было показано, что биосовместимые покрытия улучшают электрохимические и биологические свойства после имплантации [77].

Синтетические полимеры

Полидиметилсилоксан (PDMS) – биосовместимый эластомер, который активно применяется для нейроинтерфейсов, в том числе в композите с металлами или углеродными наноматериалами, благодаря его высокой гибкости и низкой упругости (менее 1 МПа) [49, 52, 78]. Модификация поверхности PDMS позволяет менять его

физико-химические и адгезивные свойства. Так, модификация в виде конъюгации с поли-D-лизинном Pluronic F127 продемонстрировала преимущества в адгезии и стабильности клеток, способствуя формированию нейронных сетей и долговременному культивированию [79]. Химическая обработка (3-аминопропил)триэтоксисиланом повышает гидрофильность PDMS, тем самым способствуя адгезии и жизнеспособности нейрональных клеток в течение длительного времени [80]. С помощью лазерной абляции модифицируют поверхность электрода для обеспечения тесного контакта с биологическими тканями, что имеет решающее значение для эффективности растяжимых микроэлектродных матриц на основе PDMS [81].

3D-интерфейсы на основе PDMS улучшают регенерацию нейронов и электрофизиологические характеристики при взаимодействии с тканями спинного мозга [82]. Наносетки (Nanomesh) на субстратах PDMS позволяют нейроинтерфейсам достигать клеточного разрешения, улучшая качество записи и сводя к минимуму инвазивность [83]. PDMS однако имеет ряд ограничений, связанных с гидрофобностью и механическим отличием от материала электрода.

Менее распространенными, но перспективными для создания композитных материалов, являются полиимид, парилон и эпоксидный термо/фотоактивный полимер SU-8.

Полиимид – гетероциклический гибкий и устойчивый к химическому и температурному воздействию полимер, который активно применяется для нейровизуализации. Так, на основе полиимидов была создана матрица μCoG , которая обладает способностью одновременно улавливать сигналы ECoG и оптические сигналы *in vivo* в первичной зрительной коре кошек [84]. Усовершенствование матриц μCoG , содержащих графен на полиимидных подложках, облегчило высокочастотную регистрацию активности и точную стимуляцию коры в экспериментальных моделях [85].

Парилон (поли-пара-ксилилен) также используют для μCoG , он обладает низкими растяжимостью и диэлектрической проницаемостью, высокими химической и термической устойчивостью, но при длительном использовании парилон может расслаиваться, что ограничивает его применение в нейроимплантатах [86]. Была создана структура Parylene C/PEDOT:PSS/Parylene C/PDMS; слой PEDOT:PSS был проводящим даже при растяжении до 170%, а изменение сопротивления составило менее 10% после 4000 циклических нагрузок [87].

SU-8 в силу низких значений деформации комбинируют с другими материалами подложек, такими как PDMS/SU-830, полиимид (каптон)/SU-832, парилон C/SU-885 или ПЭТ/SU-829. Также созданы микроимплантаты на основе SU-8 для одновременного электрофизиологического мониторинга и двухфотонной визуализации Ca^{2+} [88].

Проводящие синтетические полимеры

Полипиррол (PPy) широко используют в нейроинтерфейсах благодаря превосходной электропроводности, биосовместимости и легкости модификации. Покрытия PPy улучшают адгезию клеток и рост нейритов. PPy можно комбинировать с другими материалами для создания эластичной и гибкой электроники для длительной имплантации и мониторинга нейрональной активности в режиме реального времени [89]. Композитные каркасы на основе альгината PPy способствовали пролиферации и дифференцировке клеток [90]. Каркасы на основе PPy также могут использоваться в качестве нервных проводников (NGC) для лечения травм периферических нервов. Эти каркасы в сочетании с биodeградируемыми полимерами, например поликапролактоном, способствуют росту и дифференцировке стволовых клеток, что свидетельствует об их потенциальном клиническом применении для регенерации нервов [91].

Полианилин (PANI), известный своей высокой проводимостью и стабильностью, способен облегчать передачу электрических сигналов. Доказано, что PANI способствует росту, пролиферации и дифференцировке нейрональных клеток. Например,

нанопластины PANI, легированные сульфоновой кислотой (S-PANINbs), использовали для индуцирования активности нейронных сетей в клетках PC12, стимулирования роста нейритов и усиления электрофизиологических свойств при применении электростимуляции [92]. Аналогичным образом волокна PANI-поликапролактона продемонстрировали улучшенную дифференцировку стволовых клеток нейронов с помощью электростимуляции [93].

Поли(3,4-этилендиокситиофен) (PEDOT), легированный сульфонатом полистирола (PSS), используют для покрытия электродов для улучшения их характеристик [94]. Взаимопроникающие проводящие полимерные сети, содержащие PEDOT/PSS/PVA, обладают превосходной межфазной адгезией, сниженным электрохимическим импедансом, улучшенными механическими свойствами и повышенной электрохимической стабильностью по сравнению со стандартными пленками PEDOT/PSS, что обусловлено их трехмерной пористой микроструктурой. Культивируемые нейроны гиппокампа и клетки PC12 проявляют адгезию к подобным сетям, что способствует росту нейритов и указывает на повышенную биосовместимость. Также продемонстрированы снижение иммунного ответа на интерфейс и улучшение качества сигнала [95]. Однако покрытия PEDOT могут быть механически нестабильными, что приведет к расслаиванию материала. Для повышения стабильности покрытий PEDOT были разработаны стратегии улучшения адгезии за счет адгезионных слоев на основе полидофамина [7].

Природные и биodeградируемые полимеры

Биосовместимые покрытия выступают в роли буферного слоя, который помогает уменьшить образование рубцовой ткани вокруг электродов, препятствуя адгезии микроглии, фибробластов и макрофагов. С этой целью используют природные и биodeградируемые материалы (шелк, коллаген, внеклеточный матрикс, хитин, хитозан и т.д.) [96].

Включение проводящих полимеров по типу PPy в скаффолды из биodeградируемой поли(L-молочной кислоты) (PLLA) повышает функциональность электродов [97]. Подобные проводящие скаффолды с PLLA, оксидом графена и PPy способствуют пролиферации и выравниванию шванновских клеток, необходимых для регенерации нервов [98].

Покрытия из коллагена типа I и типа IV, фибронектина и ламинина подобны по составу внеклеточному матриксу и используются при изготовлении биосовместимых микроэлектродов, которые снижают нейровоспаление, сохраняя при этом электрохимические характеристики, сопоставимые с устройствами на основе кремния [99].

Гидрогели на основе фиброина шелка обладают высокой электропроводностью и способствуют эффективной регистрации и стимуляции, а использование CNT может дополнительно улучшить их проводимость [100]. Дополнительным преимуществом фиброина шелка является его прозрачность: в зонде Silk-Optrode фиброин шелка выступает в роли оптоволокну, обеспечивающего одновременную оптогенетическую стимуляцию и многоканальную электрофизиологическую запись. Его способность переходить из твердого состояния в гибкое при гидратации поверхности позволяет точно имплантировать устройство в нервную ткань и сводит к минимуму их повреждение, о чем свидетельствует снижение иммунореактивного глиального ответа и апоптоза нейронов [101, 102].

Пьезоэлектрическая нейронная стимуляция на основе микрочастиц Януса

Пьезоэлектрическая нейростимуляция представляет собой менее инвазивную и беспроводную альтернативу традиционным методам электростимуляции [103]. Микрочастицы Януса (PEMPs) служат перспективными пьезоэлектрическими электродами,

преобразующими механическую энергию в электрический сигнал. Одна половина частицы покрыта титанатом бария, что дает пьезоэлектрический эффект, а другая – нанопленкой Ni и Au для магнитного управления. Применение сфокусированного ультразвука вызывает механические колебания, создавая электрическое поле, которое избирательно деполяризует мембраны нейронов, тем самым способствуя целенаправленной нейронной активации. Кроме того, функционализация PEMPс антителами, например, нацеленными на GIRK2, позволяет точно стимулировать дофаминергические нейроны, что делает эту систему перспективной для дальнейшего изучения в сфере нейроинтерфейсов [104].

БИОМИМЕТИКА

Принципы, лежащие в основе разработки современных нейроинтерфейсов, должны максимально соответствовать нашим представлениям о строении и функционировании нервной системы. Биомиметика – это подход к разработке нейроинтерфейсов, который базируется на имитировании структуры и функций биологических систем для обеспечения интеграции и функциональности интерфейсов. Биоэлектронные устройства повторяют биологические структуры по своим физическим свойствам, форме, размеру, топологическим характеристикам, функциональности и способу их сборки (определяет внутреннюю структуру имплантата).

Мягкая электроника – пример биомиметического подхода разработки нейроинтерфейсов на основе механических свойств. Адаптивная биомиметика – это подход, основанный на использовании чувствительных (“умных”) биоматериалов в сочетании с клетками и биоактивными молекулами (противовоспалительные покрытия, высвобождающиеся специализированные фармпрепараты и др.) в качестве интегрированных компонентов, он способен обеспечить высокую степень сходства с нервной тканью для достижения максимальной эффективности нейроинтерфейсов и минимизации негативного влияния врожденного иммунного ответа на имплантацию нейронного интерфейса [105, 106]. “Живые электроды” – инновационная разработка в области биомиметических нейроинтерфейсов. Эти электроды представляют собой живые кортикальные нейроны и их аксоны, заключенные в гидрогелевые цилиндры. Такая структура способствует естественной, специфичной и долговечной интеграции в нервную ткань по сравнению с традиционными неорганическими микроэлектродами [107], а также облегчает оптогенетическую стимуляцию для целенаправленного контроля активности нейронов [108].

Химически опосредованные искусственные нейроны представляют собой значительный прогресс в имитации биологической нейронной коммуникации за счет использования нейротрансмиттеров. Эти системы тщательно сконструированы таким образом, чтобы обрабатывать и передавать информацию в манере, напоминающей естественные нейронные взаимодействия. Удачным примером такой конструкции является химически опосредованный искусственный нейрон, способный детектировать и выделять дофамин, что реализуется с помощью интегрированной системы, состоящей из трех строительных блоков: электрохимического сенсора, мемристора и термочувствительного гидрогеля [109]. Показано, что такой искусственный нейрон реагирует на экзоцитоз дофамина, исходящий из клеток линии PC12 (клеток, которые синтезируют, накапливают и высвобождают норадреналин и дофамин), и затем высвобождает дофамин для активации этих клеток, тем самым создавая нейроморфную химическую систему обратной связи, что, как было показано, позволяет вызывать движения лапы мыши и роботизированной руки, иллюстрируя тем самым химическую передачу информации по афферентному проводящему пути.

Еще одним биомиметическим подходом является поиск протоколов нейростимуляции, имитирующих сигналы, передаваемые в нервной системе в норме. Стандартные инвазивные нейроинтерфейсы работают с постоянными заданными значениями частот и амплитуд стимуляции, что вызывает одновременную активацию большого количества нейронных путей, находящихся рядом с местом стимула [110]. Естественный процесс нейромодуляции имеет скорее асинхронный, стохастический характер. Поиск определенных паттернов и характеристик стимуляции важен, в частности, для увеличения эффективности соматосенсорных сигналов обратной связи для протезов [111]. Стимуляция большеберцового нерва децеребрированных кошек предварительно подобранными биомиметическими протоколами вызывала пространственно-временную динамику, аналогичную естественной. Клинические испытания на пациентах подтвердили, что биомиметическая стимуляция вызывала более естественные ощущения, а также увеличила мобильность пациентов и уменьшила умственную нагрузку при одновременном выполнении нескольких двигательных задач.

ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ

Электростимуляция нейронов и их волокон включает в себя различные подходы, которые можно классифицировать по нескольким параметрам, основные из которых – уровень инвазивности стимулирующего интерфейса (инвазивные и неинвазивные), тип подаваемого электрического тока (постоянный и переменный ток), анатомическая локализация стимулирующих электродов.

Прямая электростимуляция – инвазивный метод, который обеспечивает двунаправленную связь в BCI и позволяет имплантированным электродам напрямую регистрировать и модулировать нейрональную активность посредством электрической стимуляции в конкретных областях интереса [112]. К данному типу можно отнести методику глубокой стимуляции мозга (DBS – Deep Brain Stimulation) и микростимуляцию.

Глубокая стимуляция мозга с использованием крупных электродов (геометрическая площадь более 100 000 мкм²) распространяет ток на большую площадь поверхности и впоследствии приводит к активации с распространением потенциала на большую площадь [113]. Основная методология, используемая при DBS, характеризуется постоянной и последовательной во времени стимуляцией, по большей части сохранила свою первоначальную форму с конца 1980-х гг. и основана преимущественно на эмпирических наблюдениях, а не на всестороннем механистическом понимании воздействия [114]. Интерфейс для DBS состоит из стимулирующего электрода, имплантированного в целевую область; вместе с этим электродом подкожно имплантируется генератор импульсов, который проводным или беспроводным способом передает сигналы на стимулирующий электрод. На сегодняшний день существуют два основных подхода при DBS: с обратной связью (DBS-OC) и без нее. Для реализации DBS-OC используются сигналы мозговой активности или других показателей, на основании которых изменяются параметры стимуляции (амплитуда и частота), в то время как параметры DBS без OC постоянны. Целевыми мишенями при стимуляции являются глубокие структуры мозга, такие как внутренний сегмент бледного шара (GPi), субталамическое ядро (STN) и вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM) [115]. Действие DBS не ограничивается одним локальным влиянием электрического тока; напротив, оно опосредовано множеством не исключających друг друга механизмов, включая нейрохимические изменения, последствия от модуляции колебательной активности, изменения синаптической пластичности, а также прямое влияние на нейропротекцию и нейрогенез [116]. Большинство доклинических и клинических исследований DBS сообщают только о краткосрочных эффектах самой электрической стимуляции в течение секунд или минут, при этом нейрохимические изменения, имеющие отношение

к хроническим эффектам DBS, могут длиться годами. DBS используется как для лечения нейродегенеративных расстройств, вызывающих локомоторные нарушения (эссенциальный тремор, дистония и болезнь Паркинсона), так и для лечения психических расстройств (обсессивно-компульсивное расстройство).

Прямая электрическая стимуляция в локальном масштабе может быть достигнута посредством микроstimуляции, где электрические стимулы через микроэлектрод (геометрической площадью поверхности до 10 000 мкм²) активируют нейроны, в первую очередь, через их аксоны, проходящие через стимулируемую область, влияя на сенсорное восприятие и моторный контроль, при этом тела нейронов и дендриты также могут быть активированы в зависимости от полярности и ориентации приложенного стимула [117]. Микронный размер электродов уменьшает площадь поверхности, доступную для электрохимических реакций, что в свою очередь повышает пространственное разрешение функциональных ответов; однако это также создает определенные проблемы, связанные с требованиями к материалам для электродов [118]. Целевой областью данного вида малоинвазивной стимуляции является кора [119]. Считается, что микроstimуляция активирует лишь небольшую популяцию нейронов коры [120]. Хотя эта методика представляет собой мощный инструмент для изучения и модуляции нейронных цепей, под сомнение ставится точность искусственной стимуляции при воспроизведении естественной нейронной динамики, что может повлиять на интерпретацию. Было показано, что электрическая микроstimуляция вызывает неестественные пространственные паттерны активации в коре головного мозга, приводящие к вариабельности реакций, отличных от естественных стимулов [121].

К прямым методам электростимуляции также относится новая перспективная методика эндоваскулярной стимуляции [122]. Этот новый подход позволяет стимулировать глубокие кортикальные структуры через массивы электродов, смонтированные на стенках кровеносных сосудов. Применение эндоваскулярной стимуляции снижает риски, связанные с традиционными хирургическими методами, и уже доказало свою перспективность в стимулировании двигательных реакций на животных моделях, однако точные нейроанатомические связи между целями стимулирования и сосудистой системой на сегодняшний день изучены недостаточно, и переход к клиническим исследованиям требует времени.

Преимуществом прямых методов электростимуляции по сравнению с неинвазивными методами является доставка гораздо большего количества приложенного тока к нейронам в обход черепа и кожи головы, минимизируя количество тока, проходящего через нецелевые структуры, однако прямой доступ электродов приводит к травматизации тканей и требует точной хирургической имплантации.

Транскраниальная электростимуляция (TES) – это неинвазивный метод стимуляции мозга, при котором электрический ток подается на поверхность кожи с помощью электродов и проходит в кору головного мозга [123]. ТЭС содержит множество методологий, включая транскраниальную стимуляцию постоянным током (tDCS), стимуляцию переменным током (tACS) и стимуляцию случайным шумом (RNS).

tDCS использует постоянный ток, подаваемый с низкой интенсивностью (0.5–2 мА) через один или несколько активных электродов (анод) [124]. Затем этот ток распространяется через голову и возвращается через референтный электрод (катод). Этот односторонний ток электричества надежно модулирует возбудимость коры, причем возбудимость обычно увеличивается на анодном электроде и уменьшается на катодном. tACS использует электрический ток, который чередуется между электродами, обычно в синусоидальной волне. В отличие от tDCS, tACS не изменяет нейронную возбудимость, а вовлекает нейронную активность большого количества базовых нейронов в экзогенную частоту [123]. Нейрональное вовлечение достигается за счет приложенного тока, изменяющего трансмембранный потенциал нейронов, при этом стимуляция с более низкой частотой вызывает большую поляризацию по сравнению с высокими

частотами. Способность заставлять нейроны в определенной области мозга активироваться с заданной частотой (например, тонической или фазической) позволяет исследователям определять ключевые частоты, участвующие в различных формах поведения, и устанавливать причинно-следственные связи между ними. RNS – это сравнительно недавно разработанный метод TES, который был впервые использован на людях в 2008 г. [124]. RNS похож на tACS тем, что использует переменный ток, однако вместо стимуляции с фиксированной частотой в течение всего периода стимуляции RNS чередуется со случайной частотой (обычно 0.1 и 640 Гц) и амплитудой в определенном диапазоне. RNS является наиболее эффективным методом tACS для повышения кортикальной возбудимости моторной коры.

Подходы электростимуляции спинного мозга во многом по механизмам работы можно охарактеризовать парадигмами, описанными выше, однако из-за особенностей организации спинного мозга принято выделять их в отдельные группы. В настоящий момент можно выделить эпидуральный, субдуральный и чрескожный типы электростимуляции спинного мозга.

Эпидуральная электростимуляция подразумевает применение электрической стимуляции через имплантированную матрицу электродов в пространство между позвоночником и спинным мозгом (эпидуральное пространство). Такой вид стимуляции применяется достаточно давно при ТСМ, и чаще всего его используют в области поясничного утолщения спинного мозга: электрод или матрица электродов помещают в эпидуральное пространство над целевой областью после ламинэктомии [125]. Хотя эпидуральная электростимуляция успешно используется для восстановления утраченных функций после ТСМ (локомоция, работа мочеполовой системы, восстановление сексуальных дисфункций), она связана с различными осложнениями, которые могут существенно повлиять на результаты лечения пациентов [126]. Среди таких осложнений можно выделить неконтролируемое смещение электродов при хроническом имплантировании, риск инфицирования, формирование рубцовой ткани вокруг электродов и риск возникновения неврологических осложнений, вызванных образованием гематом, абсцессов и прямой деформации тканей спинного мозга [127].

Ярким примером применения биомиметических технологий в области электростимуляции спинного мозга является разработка мягкого субдурального (находящегося между твердой мозговой оболочкой и паутинной оболочкой) нейроимплантата с электродной матрицей (E-dura). Физические характеристики такого мягкого имплантата позволяют хирургически вводить его под твердую мозговую оболочку через небольшое отверстие, минимизируя вмешательства и травматизации тканей, а благодаря субдуральному расположению прямая стимуляция непосредственно под твердой мозговой оболочкой позволяет избежать падения напряжения, которое происходит на границе между эпидуральным жиром и спинномозговой жидкостью [49].

Чрескожная (транскутанная) электрическая стимуляция спинного мозга является перспективным неинвазивным методом, при котором на электроды на коже подается постоянный или переменный ток, повышая возбудимость нервных путей, что влияет на улучшение двигательных функций и снижение спастичности при ТСМ [128]. Кроме этого, транскутанная электростимуляция спинного мозга стала потенциальным неинвазивным методом нейромодуляции, способным нарушить осцилляторную активность, лежащую в основе эссенциального тремора [129].

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ПРИМЕНЕНИИ НЕЙРОИНТЕРФЕЙСОВ

Электроэнцефалография (ЭЭГ) является классическим неинвазивным инструментом, который используется при фундаментальном исследовании активности мозговых структур, а также при реабилитации пациентов с неврологическими травмами,

например, при черепно-мозговой травме или инсульте. В частности, комбинация ЭЭГ и функциональной электрической стимуляции улучшила показатели реабилитации пациентов, перенесших инсульт [130]: с помощью ЭЭГ считывалось двигательное намерение пациента, а функциональная стимуляция обеспечивала сжатие кисти пациента для получения обратной связи. Помимо ЭЭГ, есть другие регистрирующие неинвазивные нейроинтерфейсы, используемые в реабилитации, например, на основе функциональной спектроскопии ближнего инфракрасного диапазона (fNIRS). При исследовании реабилитации пациентов после инсульта с применением fNIRS [131] было продемонстрировано, что двигательная активность рук лучше восстанавливалась у пациентов, у которых использовали fNIRS, по сравнению с ЭЭГ. Данное направление исследований нуждается в дальнейших экспериментах, так как fNIRS является перспективным методом из-за своей помехоустойчивости и удобства.

Ближний инфракрасный диапазон может также использоваться для фотобиомодуляции (PBM) [132]. Считается, что PBM влияет на митохондрии, запуская разнообразные биологические каскады, в том числе синтез АТФ и фотодиссоциацию оксида азота (NO). Биофизические особенности PBM не изучены полностью, однако уже существуют клинические исследования применения метода для лечения болезни Альцгеймера [133]. Повышенное внимание к потенциальному применению PBM связано с положительным воздействием на митохондрии и процессы нейрогенеза и воспаления [134].

Оптогенетические методы являются важными инструментами в изучении активности нейронных сетей как *in vivo*, так и *in vitro*. Перспективным направлением является совмещение методов оптической стимуляции и электрофизиологической записи нейронной активности; был создан цифровой микросветодиодный зонд DuoLite, который имплантировали в область CA1 гиппокампа мыши VGAT-Cre; с помощью этого устройства можно было влиять на активность гиппокампальных тормозных и пирамидных нейронов [135]. Подобные исследования расширяют инструментарий для изучения работы нейронных цепей *in vivo*.

Мозговые интерфейсы могут быть использованы для передачи информации между человеком и ассистирующими устройствами в рамках концепций интерфейсов “мозг-машина” или “мозг-компьютер”. В частности, с 2004 г. на основе микроэлектродных матриц разрабатывается и используется в клинических исследованиях нейроинтерфейс BrainGate [136]. Его имплантируют в верхние слои коры больших полушарий; с помощью такого инструмента пациенты, потерявшие подвижность конечностей в результате ТМ или патологии двигательных нейронов, могли управлять курсором на компьютере с помощью электростимуляции собственной руки или роботизированной рукой. Добиться улучшений в управлении роботизированной рукой удалось с помощью добавления афферентного тактильного канала в BCI [137]: пациент с тетраплегией, у которого через электрическую стимуляцию соматосенсорной коры воспроизводили тактильные ощущения, соответствующие сигналам от датчиков на протезе, демонстрировал более высокую точность выполнения двигательных задач. Интракортикальная микростимуляция соматосенсорной коры позволила воссоздать сложную тактильную чувствительность у пациента, такую как ощущения края, объемных характеристик различных предметов, а также динамических прикосновений [138]. Технология e-skin, или протез электронной кожи, также в перспективе позволит воссоздавать тактильные ощущения [139]: в экспериментах на крысах было продемонстрировано, что воздействие на e-skin вызвало характерные двигательные паттерны, проходившие через моторную кору.

Глубокая стимуляция мозга (DBS) демонстрирует эффективность при лечении пациентов с нейродегенеративными и психофизиологическими расстройствами, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, глубокая депрессия, эпилепсия и др. [140]. Применение DBS снижает количество и выраженность двигательных или когнитивных нарушений. Внимания заслуживает тот факт, что DBS зачастую помогает

пациентам даже в тех случаях, когда медикаментозное лечение не оказывало эффекта, или когда этот эффект снижался с течением времени [141]. DBS достаточно давно признана эффективным методом при лечении нейродегенеративных расстройств, в частности, на ранних стадиях развития болезни Паркинсона она снижает тяжесть нарушений. Пациенты, которые проходили лечение с применением DBS на раннем этапе развития болезни, менее нуждались в лекарствах, а также у них были снижены двигательные нарушения, связанные с самой болезнью и с нежелательными побочными эффектами применения лекарств [142]. Продолжаются поиски биомаркеров, показывающих эффективность стимуляции, таких как вызванная резонансная нейронная активность (ERNA); с помощью анализа ERNA можно понять, насколько эффективно расположение электродов и правильно ли подобраны параметры стимуляции [143]. Для анализа эффективности DBS также могут применяться методы обратной связи с помощью ЭЭГ [144] или ЭКоГ [145]. Проблемы эффективности применения DBS связаны со сложной этиологией нейродегенеративных заболеваний, например, таких как мультифокальная эпилепсия. Область мозга, в которой возникает эпилептическая активность, влияет на выбор места DBS, а также возникают дополнительные сложности, когда очагов эпилепсии несколько [146].

Помимо DBS, при лечении нейродегенеративных заболеваний также используются электросудорожная терапия, магнитная судорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция [147]. При электросудорожной терапии до 80% пациентов, страдающих депрессией, испытывают общее облегчение, однако больше половины пациентов сообщают о стойких негативных побочных последствиях. Магнитно-судорожная терапия отличается от электросудорожной меньшим количеством негативных побочных эффектов [148], но используется гораздо реже из-за дороговизны оборудования. Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция не требует анестезии, в отличие от предыдущих двух примеров, однако также мало распространена из-за сложности и дороговизны оборудования [149]; при этом повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция продемонстрировала более высокие показатели эффективности лечения пациентов с болезнью Альцгеймера [150] и пациентов с глубокой депрессией [151].

На мышах была исследована возможность активации термочувствительных рецепторов с помощью нагревания магнитных наночастиц магнитным полем: подобная магнитотермическая стимуляция участков головного мозга влияла на двигательную активность животных [152]. В другом эксперименте магнитотермическая активация приводила к выбросу малых химических агентов из термочувствительных липидных везикул и оказывала влияние на социальное поведение мышей [153]. Магнитные нанодиски были способны активировать механочувствительные кальциевые каналы через вращающийся магнитный момент магнитного поля в культурах дорсального ганглия и гиппокампа [154]. Подобные нейромодуляторные инструментальные подходы при дальнейшем своем развитии могут принести пользу в исследованиях и лечении, требующих точечную неинвазивную активацию и контроль нейронных цепей.

Существует технология магнитоэлектрической стимуляции клеток с применением наночастиц без влияния на клеточные рецепторы: в частности, можно было модулировать двигательную и поведенческую активность мышей, которым вводили в крайне низкой концентрации магнитоэлектрические нанодиски в область вентральной покрышки и субталамического ядра [155]. Метод стимуляции при помощи наночастиц по-прежнему требует увеличения коэффициента воздействия магнитного поля на деполяризацию нейронных мембран; необходимо провести эксперименты, показывающие реакцию глиальных клеток на электромагнитную стимуляцию. Исследования показывают, что спустя продолжительное время наночастицы подвергаются эндоцитозу, и этот эффект следует учитывать в будущих экспериментах.

Магнитоэлектрическая стимуляция позволила управлять движением и дифференцировкой индуцированных плюрипотентных клеток, соединенных с магнитоэлектрическими наночастицами [156]; с помощью такой технологии, названной NPCbots (Neural progenitor cell microrobots), исследователи смогли успешно повлиять на функциональное восстановление рыб зебр (даннио) (*Danio rerio*) после ТСМ. Данный перспективный инструмент может быть использован в регенеративной медицине и клеточной терапии, чтобы помочь людям с травмами головного и спинного мозга и другими нейродегенеративными расстройствами.

Одним из неинвазивных методов является транскраниальная стимуляция с временной интерференцией (tTIS, transcranial temporal interference stimulation) – воздействие на нейронную активность несколькими разночастотными электрическими полями [157]. Благодаря этому методу возможно локальное воздействие на нейронную активность, например гиппокампа человека; точность такого воздействия сопоставима с TMS, но при этом снижено нежелательное воздействие на соседние области в сравнении с той же TMS. В частности, было выдвинуто предположение, что применение электрической стимуляции с временной интерференцией в тета-диапазоне приводит к усилению эндогенной гиппокампальной тета-синхронизации и улучшению базовой функции памяти [158]. Благодаря возможности настройки частотной стимуляции электрическая временная интерференция является многообещающим методом для лечения неврологических заболеваний. В одном из клинических исследований субгенуальная передняя поясная кора (sgACC) была выбрана в качестве мишени для стимуляции с использованием tTIS для помощи пациентам с глубокой депрессией [159].

Среди множества материалов, считающихся перспективными для создания инвазивных нейроинтерфейсов, стоит отметить композит PDMS-CNT (полидиметилсилоксана и углеродных нанотрубок). Эмиссионные свойства данного композита, а также его биосовместимость и эластичность, делают из него удобный инструмент для изготовления растяжимых нейрональных электродов [160], которые могут быть помещены в субдуральном пространстве, а характеристики емкостного заряда, отличающиеся от таковых у стандартных металлических электродов, должны стать значимым преимуществом, поскольку вызывают меньшее количество повреждений окружающих тканей при стимуляции. Такой нейрональный имплант [78] изготавливается из трех пластин – двух внешних, состоящих из непроводящего силоксана, и одного внутреннего, представленного в виде электропроводящих дорожек из композита PDMS-CNT. Дополнительным преимуществом данного композита является отсутствие металлических частиц в составе, что позволяет использовать этот нейрональный имплант совместно с МРТ. Интерфейс на основе PDMS-CNT интегрировался в пояснично-крестцовый отдел в эксперименте с децереброванными кошками и вызывал двигательную активность задних конечностей животного [78]. Углеродные нанотрубки (CNT) в том числе применялись совместно с эластичными ферроцинилсодержащими силиконовыми композитами (EFSR, elastic ferrocenyl-containing silicone rubbers). Нейрональный имплант на основе EFSR-CNT также вызывал двигательную активность при стимуляции спинного мозга децереброванных кошек, но при этом электропроводность и инъекция заряда EFSR выше, что позволяло уменьшить поверхность электрода и снизить риск потенциальных повреждений в области стимуляции [161].

Продолжаются исследования в направлении создания миниатюрных тканеподобных имплантируемых нейроинтерфейсов, например, для детектирования моноаминов в мозге в режиме реального времени [162]: датчик NeuroString в экспериментах на мышах *in vivo* был имплантирован в прилежащее ядро (NAc) и в базолатеральную миндалину (BLA) и мог регистрировать уровень дофамина и серотонина. Следует отметить, что NeuroString может быть пригоден для регистрации уровня моноаминов и в периферической нервной системе, а также в кишечнике.

В 2023 г. было опубликовано исследование “цифрового моста”, соединившего кору головного мозга и пояснично-крестцовый отдел у пациента с частичной ТСМ с помощью имплантированных электродных систем, информация между которыми передавалась беспроводным путем [163]; двигательные намерения, регистрируемые на соматосенсорной коре с помощью эпидурально расположенного ЭКоГ-имплантата, преобразовывались в команды стимуляции, которые в конечном счете попадали на дорсальные корешки в пояснично-крестцовом отделе. Доклинические исследования технологии с использованием подобного “цифрового моста” уже показали более высокую эффективность в сравнении с применением одной лишь эпидуральной стимуляции [164]. Дальнейшие исследования в данном направлении полезны для повышения эффективности и удобства нейроинтерфейсов для пациентов с ТСМ.

Стимуляция спинного мозга является признанным методом для уменьшения нейропатической боли пациентов. Стимуляция спинного мозга с обратной связью (CL-SCS, Closed-Loop Spinal Cord Stimulation) показала лучшие результаты по уменьшению нейропатической боли по сравнению со стимуляцией без обратной связи (OL-SCS, Open-Loop Spinal Cord Stimulation) [165]. Создание систем нейроинтерфейсов с обратной связью происходит в том числе в рамках персонализированной медицины, поскольку предоставляет индивидуальный подход к неврологическим проблемам.

Множество доклинических исследований с эпидуральной электрической стимуляцией (EES) проводится на животных моделях *in vivo*. Был исследован перспективный метод восстановления подвижности нижних конечностей у крыс после гемисекции СМ: стимуляции подвергалась ипсилатеральная кора ГМ, хотя обычно для этого используется контралатеральная кора [166]. В данном исследовании было продемонстрировано, что ипсилатеральная кора участвует в синхронной модуляции двигательной активности нижних конечностей после ТСМ, возможно, через специфическую компенсаторную стратегию. Дальнейшие исследования в данном направлении полезны для поиска новых мишеней для стимуляции после ТСМ, а также для новых способов конструирования нейроинтерфейсов.

Доклинические исследования EES проводятся в том числе с помощью компьютерного моделирования [167]; подобное моделирование оказалось полезным в определении эффективных параметров нейростимуляции и местоположения электродов перед имплантацией, что является важной задачей при потенциальной разработке инвазивных нейроинтерфейсов.

Одновременное применение электрической и фармакологической стимуляции нейронных сетей спинного мозга в рамках единого мультимодального электрохимического нейроинтерфейса является перспективным методом восстановления двигательной активности нижних конечностей после ТСМ [168]. В частности, в моделировании ТСМ на крысах моноаминергическая модуляция в сочетании с эпидуральной электрической стимуляцией пояснично-крестцового утолщения спинного мозга способствовала восстановлению конкретных двигательных функций – ритмичности походки, согласованности шагов, мышечной координации, постуральной устойчивости; применение комбинации различных агонистов и антагонистов способствовало синергетической настройке локомоторной активности.

Актуальным и значимым является применение искусственного интеллекта и методов машинного обучения в области нейроинтерфейсов [169]. Глубокое машинное обучение эффективно используется для увеличения качества и скорости декодирования сигналов нейронной активности: например, рекуррентные нейронные сети, анализирующие активность моторной коры обезьян, обеспечили более стабильную работу декодеров [170]. Низкая задержка при обработке информации критически важна для речевых нейропротезов, которые декодируют сигналы из коры головного мозга и преобразуют их в речь: возможность испытуемого мгновенно слышать свой голос делает коммуникацию более комфортной [171]. В частности, глубокое обучение

использовалось для мгновенного синтеза голоса у человека с боковым амиотрофическим склерозом: испытуемый мог произносить предложения, регулировать тон голоса и темп речи, а также интонационно выделять слова; время от регистрации сигнала до синтеза речи составляло 10 мс [172]. Искусственные нейронные сети, а также ряд аппаратных решений позволяют нейроинтерфейсам проводить вычисления прямо на устройстве, снижая энергопотребление и потребность в передаче большого количества данных [173]. Примером может служить устройство, в котором машинное обучение будет использоваться для оценки намерений пользователя; потребление мощности на один канал составило 0.63 мВт, это более чем в два раза ниже мощностей, используемых в аналогичных устройствах [174]. Взаимодействие ИИ и нейроинтерфейсов может быть реализовано в том числе с помощью системы транзисторов на основе комплементарных металл-оксидных полупроводников (CMOS) [175] и нейроморфных устройств, поскольку они могут позволить обойти ограничения архитектуры фон Неймана и повысить скорость вычислений [176].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор представляет собой детальное рассмотрение предназначений и многообразия конструкций нейроинтерфейсов как в историческом аспекте по мере их усовершенствования и расширения сфер применения, так и по мере привлечения новых технологий и материалов. Невзирая на все многообразие технологических решений, которые нашли воплощение в создании устройств, способных распознавать и анализировать сигналы мозга даже на расстоянии, тем не менее инвазивные разработки привлекают все большее внимание. Инвазивные нейроинтерфейсы имеют ряд существенных преимуществ, прежде всего в достижении практически непосредственного их контакта с нервной тканью, и поэтому являются наиболее эффективными. Ясно, что инвазивные интерфейсы, изготовленные из твердых материалов, прежде всего из металлов, уходят в прошлое, поскольку они наделены очень слабой биосовместимостью, и, более того, повреждают нервную ткань и отторгаются ею. Главной задачей является создание таких устройств, которые по своим химико-физическим свойствам были бы максимально биомиметичными – близкими к структурным элементам нервной ткани. Одними из наиболее перспективных с этой точки зрения являются гидрогелевые композиты, консистенция которых была бы максимально аналогична нервной ткани. И такие решения уже есть благодаря появлению новейших разработок в области материаловедения. Комбинация новейших биосовместимых материалов с наноразмерными конструкциями, казалось бы, и есть обнадеживающий путь к созданию таких интерфейсов, однако эти технологии находятся еще на самых ранних этапах их развития, являются капиталоемкими и требуют существенных вложений больших корпораций. Тем не менее ученые и научно-технический персонал разных специальностей во всем мире продолжают активно совершенствовать эту востребованную отрасль по созданию интерфейсов, способных опосредовать взаимодействие между мозгом и прорывными технологиями, воплощенными в умные протезы, компьютеры, искусственный интеллект и биомиметические устройства (искусственные нейроны и нервы). Развитие новейших технологий, таких как биосовместимые и биоразлагаемые материалы, мягкие электроды, хемотроды, машинное обучение, искусственный интеллект, а также глубокое фундаментальное понимание работы нейронных сетей дает новые возможности для создания и модификации нейроинтерфейсов. Так, успехи в биоматериаловедении уже расширили возможности клеточной терапии и регенеративной нейрохирургии.

Создание и применение нейроинтерфейсов требует вовлечения ученых и инженеров-технологов разных профилей: медиков, биологов, математиков, физиков, химиков

и программистов. Привлечение специалистов из разных областей обуславливает формирование единых “поля” и “языка” в этой развивающейся мультидисциплинарной отрасли. Именно поэтому освещение современных представлений об инновационной технологической сути нейроинтерфейсов и расширение информации о сферах их применения во благо здоровья человека и человеческой деятельности в настоящее время и в обозримом будущем являются крайне актуальными задачами.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (П. Е. М.), написание (М. С. З., К. А. А., В. С. Ш., С. П. К., В. П. Г.), редактирование (М. С. З., В. М. Г., П. Е. М.), изготовление иллюстраций (М. С. З., В. П. Г., П. Е. М.), обсуждение и одобрение финальной версии (В. П. Г., П. Е. М.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственной программы федеральной территории “Сириус” «Научно-технологическое развитие федеральной территории “Сириус”» (соглашение № 18-03 от 10.09.2024 г.).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных в качестве объекта.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Li H, Wang J, Fang Y* (2023) Recent developments in multifunctional neural probes for simultaneous neural recording and modulation. *Microsyst Nanoeng* 9: 4. <https://doi.org/10.1038/s41378-022-00444-5>
2. *Lebedev MA, Nicolelis MAL* (2006) Brain-machine interfaces: Past, present and future. *Trends Neurosci* 29: 536–546. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.07.004>
3. Brain-Machine Interfaces: From Basic Science to Neuroprostheses and Neurorehabilitation. <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00027.2016>. Accessed 21 July 2025
4. *Valeriani D, Santoro F, Ienca M* (2022) The present and future of neural interfaces. *Front Neurobot* 16. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2022.953968>
5. *Caldwell DJ, Ojemann JG, Rao RPN* (2019) Direct Electrical Stimulation in Electrographic Brain-Computer Interfaces: Enabling Technologies for Input to Cortex. *Front Neurosci* 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00804>
6. *Bonaccorso F, Colombo L, Yu G, Stoller M, Tozzini V, Ferrari AC, Ruoff RS, Pellegrini V* (2015) Graphene, related two-dimensional crystals, and hybrid systems for energy conversion and storage. *Science* 347. <https://doi.org/10.1126/science.1246501>
7. *Tian F, Yu J, Wang W, Zhao D, Cao J, Zhao Q, Wang F, Yang H, Wu Z, Xu J, Lu B* (2023) Design of adhesive conducting PEDOT-MeOH:PSS/PDA neural interface via electropolymerization for ultrasmall implantable neural microelectrodes. *J Colloid Interface Sci* 638: 339–348. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2023.01.146>

8. *Wan C, Pei M, Shi K, Cui H, Long H, Qiao L, Xing Q, Wan Q* (2024) Toward a Brain–Neuromorphics Interface. *Adv Mater* 36.
<https://doi.org/10.1002/adma.202311288>
9. *Wang P, Hu M, Wang H, Chen Z, Feng Y, Wang J, Ling W, Huang Y* (2020) The Evolution of Flexible Electronics: From Nature, Beyond Nature, and To Nature. *Adv Sci* 7.
<https://doi.org/10.1002/adv.202001116>
10. *Natalucci V, Marmondi F, Biraghi M, Bonato M* (2023) The Effectiveness of Wearable Devices in Non-Communicable Diseases to Manage Physical Activity and Nutrition: Where We Are? *Nutrients* 15: 913.
<https://doi.org/10.3390/nu15040913>
11. *Rommelfanger NJ, Keck CH, Chen Y, Hong G* (2021) Learning from the brain's architecture: Bioinspired strategies towards implantable neural interfaces. *Curr Opin Biotechnol* 72: 8–12.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.07.020>
12. *Khuntia PK, Manivannan PV* (2023) Review of Neural Interfaces: Means for Establishing Brain–Machine Communication. *SN Comput Sci* 4.
<https://doi.org/10.1007/s42979-023-02160-x>
13. *Bril EV, Shaderkina AI, Efimochkina SM, Litavrin AI, Kuznetsova MA* (2024) Invasive neurointerfaces – fields of their application. *Russ J Telemed E-Health* 10(2): 27–42.
<https://doi.org/10.29188/2712-9217-2024-10-2-27-42>
14. *Mihaylova Y, Pozdeeva A, Leukhin A, Toshev A, Talanov M, Vallverdú J, Suleimanova A* (2023) Neuro-Interfaces Review. *J Artif Intell Conscious* 10: 15–25.
<https://doi.org/10.1142/s270507852230002x>
15. *Lee T, Je M* (2021) Multimodal Neural Interface Circuits for Diverse Interaction with Neuronal Cell Population in Human Brain. *IEEE Trans Circuits Syst II Express Briefs* 68: 574–580.
<https://doi.org/10.1109/tcsii.2020.3046451>
16. *Wang Y, Zhu H, Yang H, Argall AD, Luan L, Xie C, Guo L* (2018) Nano functional neural interfaces. *Nano Res* 11: 5065–5106.
<https://doi.org/10.1007/s12274-018-2127-4>
17. *Sung C, Jeon W, Nam KS, Kim Y, Butt H, Park S* (2020) Multimaterial and multifunctional neural interfaces: From surface-type and implantable electrodes to fiber-based devices. *J Mater Chem B* 8: 6624–6666.
<https://doi.org/10.1039/d0tb00872a>
18. *Xu J* (2024) Optimizing Brain-Computer Interfaces through Spiking Neural Networks and Memristors. *Highlights Sci Eng Technol* 85: 184–190.
<https://doi.org/10.54097/yk9r3d87>
19. *Zhang M, Tang Z, Liu X, Van Der Spiegel J* (2020) Electronic neural interfaces. *Nat Electron* 3: 191–200.
<https://doi.org/10.1038/s41928-020-0390-3>
20. (2024) Principles and Advancements of Microelectrode Arrays in Brain-Machine Interfaces. In: *Biomedical Engineering*. IntechOpen.
<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.113875>
21. *Adewole DO, Serruya MD, Wolf JA, Cullen DK* (2019) Bioactive Neuroelectronic Interfaces. *Front Neurosci* 13.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00269>
22. *Tang X, Shen H, Zhao S, Li N, Liu J* (2023) Flexible brain–computer interfaces. *Nat Electron* 6: 109–118.
<https://doi.org/10.1038/s41928-022-00913-9>
23. *Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U* (2015) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 126: 1071–1107.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
24. *Humpston C, Garrison J, Orlov N, Aleman A, Jardri R, Fernyhough C, Allen P* (2020) Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging Neurofeedback for the Relief of Distressing Auditory-Verbal Hallucinations: Methodological and Empirical Advances. *Schizophr Bull* 46: 1409–1417.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa103>

25. *Calabria F, Leporace M, Cimini A, Ricci M, Travascio L, Bagnato A* (2023) Positron Emission Tomography Molecular Imaging of the Major Neurodegenerative Disorders: Overview and Pictorial Essay, from a Nuclear Medicine Center's Perspective. *J Integr Neurosci* 22. <https://doi.org/10.31083/j.jin2206172>
26. *Ou Y, Buchanan AM, Witt CE, Hashemi P* (2019) Frontiers in electrochemical sensors for neurotransmitter detection: Towards measuring neurotransmitters as chemical diagnostics for brain disorders. *Anal Methods* 11: 2738–2755. <https://doi.org/10.1039/c9ay00055k>
27. *Schlegelmilch T, Henke K, Peri F* (2011) Microglia in the developing brain: from immunity to behaviour. *Curr Opin Neurobiol* 21: 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.08.004>
28. *Scheffler IE* (2001) Mitochondria make a comeback. *Adv Drug Deliv Rev* 49: 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00123-5](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00123-5)
29. *Sim JY, Haney MP, Park SI, McCall JG, Jeong J-W* (2017) Microfluidic neural probes: In vivo tools for advancing neuroscience. *Lab Chip* 17: 1406–1435. <https://doi.org/10.1039/c7lc00103g>
30. *Kang YN, Chou N, Jang J-W, Choe HK, Kim S* (2021) A 3D flexible neural interface based on a microfluidic interconnection cable capable of chemical delivery. *Microsyst Nanoeng* 7. <https://doi.org/10.1038/s41378-021-00295-6>
31. *Cho W, Yoon S, Chung TD* (2023) Streamlining the interface between electronics and neural systems for bidirectional electrochemical communication. *Chem Sci* 14: 4463–4479. <https://doi.org/10.1039/d3sc00338h>
32. *Boulingre M, Portillo-Lara R, Green RA* (2023) Biohybrid neural interfaces: Improving the biological integration of neural implants. *Chem Commun* 59: 14745–14758. <https://doi.org/10.1039/d3cc05006h>
33. *Bordbar-Khiabani A, Gasik M* (2022) Smart Hydrogels for Advanced Drug Delivery Systems. *Int J Mol Sci* 23: 3665. <https://doi.org/10.3390/ijms23073665>
34. *Warden MR, Cardin JA, Deisseroth K* (2014) Optical Neural Interfaces. *Annu Rev Biomed Eng* 16: 103–129. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071813-104733>
35. *Khan H, Khadka R, Sultan MS, Yazidi A, Ombao H, Mirtaheri P* (2024) Unleashing the potential of fNIRS with machine learning: Classification of fine anatomical movements to empower future brain-computer interface. *Front Hum Neurosci* 18. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1354143>
36. *Tang F, Yan F, Zhong Y, Li J, Gong H, Li X* (2024) Optogenetic Brain–Computer Interfaces. *Bioengineering* 11: 821. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11080821>
37. *Park Y, Park S-Y, Eom K* (2021) Current Review of Optical Neural Interfaces for Clinical Applications. *Micromachines* 12: 925. <https://doi.org/10.3390/mi12080925>
38. *Li X, Xiong H, Rommelfanger N, Xu X, Youn J, Slesinger PA, Hong G, Qin Z* (2021) Nanotransducers for wireless neuromodulation. *Matter* 4: 1484–1510. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2021.02.012>
39. *Kumari P, Milojkovic A, Kozielski K* (2025) Analysis of wireless powering modes for nanotransducer-mediated neuromodulation. *Curr Opin Biomed Eng* 33: 100562. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2024.100562>
40. *Kang P, Li X, Liu Y, Shiers SI, Xiong H, Giannotta M, Dejana E, Price TJ, Randrianalisoa J, Nielsen SO, Qin Z* (2019) Transient Photoinactivation of Cell Membrane Protein Activity without Genetic Modification by Molecular Hyperthermia. *ACS Nano* 13: 12487–12499. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01993>
41. *Jiang Y, Huang Y, Luo X, Wu J, Zong H, Shi L, Cheng R, Zhu Y, Jiang S, Lan L, Jia X, Mei J, Man H-Y, Cheng J-X, Yang C* (2021) Neural Stimulation In Vitro and In Vivo by Photoacoustic Nanotransducers. *Matter* 4: 654–674. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.11.019>

42. Xiong H, Li X, Kang P, Perish J, Neuhaus F, Ploski JE, Kroener S, Ogunyankin MO, Shin JE, Zasadzinski JA, Wang H, Slesinger PA, Zumbuehl A, Qin Z (2020) Near-Infrared Light Triggered-Release in Deep Brain Regions Using Ultra-photosensitive Nanovesicles. *Angew Chem Int Ed* 59: 8608–8615.
<https://doi.org/10.1002/anie.201915296>
43. Tian H, Xu K, Zou L, Fang Y (2022) Multimodal neural probes for combined optogenetics and electrophysiology. *iScience* 25: 103612.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103612>
44. Gurke J, Naegele TE, Hilton S, Pezone R, Curto VF, Barone DG, List-Kratochvil EJW, Carnicer-Lombarte A, Malliaras GG (2022) Hybrid fabrication of multimodal intracranial implants for electrophysiology and local drug delivery. *Mater Horiz* 9: 1727–1734.
<https://doi.org/10.1039/d1mh01855h>
45. Habelt B, Wirth C, Afanasenkau D, Mihaylova L, Winter C, Arvaneh M, Minev IR, Bernhardt N (2021) A Multimodal Neuroprosthetic Interface to Record, Modulate and Classify Electrophysiological Biomarkers Relevant to Neuropsychiatric Disorders. *Front Bioeng Biotechnol* 9.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.770274>
46. Zhang Y, Castro DC, Han Y, Wu Y, Guo H, Weng Z, Xue Y, Ausra J, Wang X, Li R, Wu G, Vázquez-Guardado A, Xie Y, Xie Z, Ostojich D, Peng D, Sun R, Wang B, Yu Y, Leshock JP, Qu S, Su C-J, Shen W, Hang T, Banks A, Huang Y, Radulovic J, Gutruf P, Bruchas MR, Rogers JA (2019) Battery-free, lightweight, injectable microsystem for in vivo wireless pharmacology and optogenetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116: 21427–21437.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1909850116>
47. Zou L, Tian H, Guan S, Ding J, Gao L, Wang J, Fang Y (2021) Self-assembled multifunctional neural probes for precise integration of optogenetics and electrophysiology. *Nat Commun* 12.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26168-0>
48. Service RF (2015) A soft approach kick-starts cybernetic implants. *Science* 347: 114–114.
<https://doi.org/10.1126/science.347.6218.114>
49. Minev IR, Musienko P, Hirsch A, Barraud Q, Wenger N, Moraud EM, Gandar J, Capogrosso M, Milekovic T, Asboth L, Torres RF, Vachicouras N, Liu Q, Pavlova N, Duis S, Larmagnac A, Vörös J, Micera S, Suo Z, Courtine G, Lacour SP (2015) Electronic dura mater for long-term multimodal neural interfaces. *Science* 347: 159–163.
<https://doi.org/10.1126/science.1260318>
50. Choi J, Kim S-M, Ryu R-H, Kim S-P, Sohn J (2018) Implantable Neural Probes for Brain-Machine Interfaces? Current Developments and Future Prospects. *Exp Neurobiol* 27: 453–471.
<https://doi.org/10.5607/en.2018.27.6.453>
51. Du J, Wang L, Shi Y, Zhang F, Hu S, Liu P, Li A, Chen J (2020) Optimized CNT-PDMS Flexible Composite for Attachable Health-Care Device. *Sensors* 20: 4523.
<https://doi.org/10.3390/s20164523>
52. Afanasenkau D, Kalinina D, Lyakhovetskii V, Tondera C, Gorsky O, Moosavi S, Pavlova N, Merkulyeva N, Kalueff AV, Minev IR, Musienko P (2020) Rapid prototyping of soft bioelectronic implants for use as neuromuscular interfaces. *Nat Biomed Eng* 4: 1010–1022.
<https://doi.org/10.1038/s41551-020-00615-7>
53. Wellman SM, Eles JR, Ludwig KA, Seymour JP, Michelson NJ, McFadden WE, Vazquez AL, Kozai TDY (2018) A Materials Roadmap to Functional Neural Interface Design. *Adv Funct Mater* 28.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201701269>
54. Kim Y, Jung S-D, Koo H, Kim MS (2018) Fabrication of Multi-Electrode Array with Iridium Oxide-Electrodeposited on Indium-Tin Oxides Nanowires. *Front Cell Neurosci* 12.
<https://doi.org/10.3389/conf.fncel.2018.38.00107>
55. Kunori N, Takashima I (2015) A transparent epidural electrode array for use in conjunction with optical imaging. *J Neurosci Methods* 251: 130–137.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.05.018>
56. Blagojevic A, Seche W, Choi H, Davis SL, Elyahoodayan S, Caputo GA, Lowe TC, Tavousi P, Shahbazmohamadi S, Amini S (2024) Hierarchical Surface Restructuring of Ultra-Thin Electrodes and Microelectrode Arrays for Neural Interfacing with Peripheral and Central Nervous Systems. *Adv Mater Interfaces* 11.
<https://doi.org/10.1002/admi.202400017>

57. Meyer RD, Cogan SF, Nguyen TH, Rauh RD (2001) Electrodeposited iridium oxide for neural stimulation and recording electrodes. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 9: 2–11.
<https://doi.org/10.1109/7333.918271>
58. Chan F, Syu H, Wang T, Tang Z, Huang C, Lee J, Burnouf T, Hu S, Chen P, Huang W (2021) Iridium Oxide Nanoparticle–Protein Corona Neural Interfaces with Enhanced Electroactivity and Bioactivity Enable Electrically Manipulatable Physical and Chemical Neuronal Activation. *Adv Mater Interfaces* 8.
<https://doi.org/10.1002/admi.202100694>
59. Bati ASR, Sutanto AA, Hao M, Batmunkh M, Yamauchi Y, Wang L, Wang Y, Nazeeruddin MK, Shapter JG (2021) Cesium-doped Ti3C2Tx MXene for efficient and thermally stable perovskite solar cells. *Cell Rep Phys Sci* 2: 100598.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2021.100598>
60. Zarepour A, Karasu Ç, Mir Y, Nematollahi MH, Iravani S, Zarrabi A (2023) Graphene- and MXene-based materials for neuroscience: Diagnostic and therapeutic applications. *Biomater Sci* 11: 6687–6710.
<https://doi.org/10.1039/d3bm01114c>
61. Rahman M, Al Mamun MS (2024) Future prospects of MXenes: Synthesis, functionalization, properties, and application in field effect transistors. *Nanoscale Adv* 6: 367–385.
<https://doi.org/10.1039/d3na00874f>
62. Lukatskaya MR, Kota S, Lin Z, Zhao M-Q, Shpigel N, Levi MD, Halim J, Taberna P-L, Barsoum MW, Simon P, Gogotsi Y (2017) Ultra-high-rate pseudocapacitive energy storage in two-dimensional transition metal carbides. *Nat Energy* 2.
<https://doi.org/10.1038/nenergy.2017.105>
63. Wang Y, Hartung JE, Goad A, Preisegger MA, Chacon B, Gold MS, Gogotsi Y, Cohen-Karni T (2023) Photothermal Excitation of Neurons Using MXene: Cellular Stress and Phototoxicity Evaluation. *Adv Healthc Mater* 9: 4.
<https://doi.org/10.1002/adhm.202302330>
64. Baz Khan KR, Al-Othman A, Al-Nashash H, Al-Sayah M (2023) Mxene/Polydimethylsiloxane (PDMS) Based Implantable and Flexible Bioelectrodes for Neural Sensing. In: 2023 Advances in Science and Engineering Technology International Conferences (ASET). IEEE. Dubai, United Arab Emirates. 1–4.
65. Xiao M, Li X, Pifferi S, Pastore B, Liu Y, Lazzarino M, Torre V, Yang X, Menini A, Tang M (2022) 2D MXene interfaces preserve the basal electrophysiology of targeted neural circuits. *Nanoscale* 14: 10992–11002.
<https://doi.org/10.1039/d2nr01542k>
66. Diedkova K, Pogrebniak AD, Kyrylenko S, Smyrnova K, Buranich VV, Horodek P, Zukowski P, Koltunowicz TN, Galaszkiewicz P, Makashina K, Bondariev V, Sahul M, Čaplovičová M, Husak Y, Simka W, Korniienko V, Stolarczyk A, Blacha-Grzechnik A, Balitskyi V, Zahorodna V, Baginskiy I, Rieksina U, Gogotsi O, Gogotsi Y, Pogorielov M (2023) Polycaprolactone–MXene Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering. *ACS Appl Mater Interfaces*.
<https://doi.org/10.1021/acsami.2c22780>
67. Wang H, Li S, Lu H, Zhu M, Liang H, Wu X, Zhang Y (2023) Carbon-Based Flexible Devices for Comprehensive Health Monitoring. *Small Methods* 7.
<https://doi.org/10.1002/smt.202201340>
68. Lu Y, Liu X, Kuzum D (2018) Graphene-based neurotechnologies for advanced neural interfaces. *Curr Opin Biomed Eng* 6: 138–147.
<https://doi.org/10.1016/j.cobme.2018.06.001>
69. Rastogi SK, Raghavan G, Yang G, Cohen-Karni T (2017) Effect of Graphene on Nonneuronal and Neuronal Cell Viability and Stress. *Nano Lett* 17: 3297–3301.
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b01215>
70. Yang H, Qian Z, Wang J, Feng J, Tang C, Wang L, Guo Y, Liu Z, Yang Y, Zhang K, Chen P, Sun X, Peng H (2022) Carbon Nanotube Array-Based Flexible Multifunctional Electrodes to Record Electrophysiology and Ions on the Cerebral Cortex in Real Time. *Adv Funct Mater* 32.
<https://doi.org/10.1002/adfm.202204794>
71. Vitale F, Summerson SR, Aazhang B, Kemere C, Pasquali M (2015) Neural Stimulation and Recording with Bidirectional, Soft Carbon Nanotube Fiber Microelectrodes. *ACS Nano* 9: 4465–4474.
<https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b01060>

72. Tang C, Xie S, Wang M, Feng J, Han Z, Wu X, Wang L, Chen C, Wang J, Jiang L, Chen P, Sun X, Peng H (2020) A fiber-shaped neural probe with alterable elastic moduli for direct implantation and stable electronic–brain interfaces. *J Mater Chem B* 8: 4387–4394.
<https://doi.org/10.1039/d0tb00508h>
73. Nimbalkar S, Castagnola E, Balasubramani A, Scarpellini A, Samejima S, Khorasani A, Boissenin A, Thongpang S, Moritz C, Kassegne S (2018) Ultra-Capacitive Carbon Neural Probe Allows Simultaneous Long-Term Electrical Stimulations and High-Resolution Neurotransmitter Detection. *Sci Rep* 8.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-25198-x>
74. Zhang J, Liu X, Xu W, Luo W, Li M, Chu F, Xu L, Cao A, Guan J, Tang S, Duan X (2018) Stretchable Transparent Electrode Arrays for Simultaneous Electrical and Optical Interrogation of Neural Circuits in Vivo. *Nano Lett* 18: 2903–2911.
<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b00087>
75. Gong Q, Yu Y, Kang L, Zhang M, Zhang Y, Wang S, Niu Y, Zhang Y, Di J, Li Q, Zhang J (2022) Modulus-Tailorable, Stretchable, and Biocompatible Carbonene Fiber for Adaptive Neural Electrode. *Adv Funct Mater* 32.
<https://doi.org/10.1002/adfm.202107360>
76. Lee G, Ray E, Yoon H-J, Genovese S, Choi YS, Lee M-K, Şahin S, Yan Y, Ahn H-Y, Bandodkar AJ, Kim J, Park M, Ryu H, Kwak SS, Jung YH, Odabas A, Khandpur U, Ray WZ, MacEwan MR, Rogers JA (2022) A bioresorbable peripheral nerve stimulator for electronic pain block. *Sci Adv* 8.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abp9169>
77. Zeng Q, Huang Z (2023) Challenges and Opportunities of Implantable Neural Interfaces: From Material, Electrochemical and Biological Perspectives. *Adv Funct Mater* 33.
<https://doi.org/10.1002/adfm.202301223>
78. Barshutina MN, Kirichenko SO, Wodolajsky VA, Lopachev AV, Barshutin SN, Gorsky OV, Deriabin KV, Sufianov AA, Bulgin DV, Islamova RM, Tkachev AG, Musienko PE (2022) PDMS-CNT composite for soft bioelectronic neuronal implants. *Compos Part B Eng* 247: 110286.
<https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2022.110286>
79. Liu W, Han K, Sun M, Wang J (2019) Enhancement and control of neuron adhesion on polydimethylsiloxane for cell microengineering using a functionalized triblock polymer. *Lab Chip* 19: 3162–3167.
<https://doi.org/10.1039/c9lc00736a>
80. Kuddannaya S, Bao J, Zhang Y (2015) Enhanced *In Vitro* Biocompatibility of Chemically Modified Poly(dimethylsiloxane) Surfaces for Stable Adhesion and Long-term Investigation of Brain Cerebral Cortex Cells. *ACS Appl Mater Interfaces* 7: 25529–25538.
<https://doi.org/10.1021/acsami.5b09032>
81. Stankova N, Nikolov A, Iordanova E, Yankov G, Nedyalkov N, Atanasov P, Tatchev D, Valova E, Kolev K, Arnyanov S, Karashanova D, Fukata N (2021) New Approach toward Laser-Assisted Modification of Biocompatible Polymers Relevant to Neural Interfacing Technologies. *Polymers* 13: 3004.
<https://doi.org/10.3390/polym13173004>
82. Aurand ER, Usmani S, Medelin M, Scaini D, Bosi S, Rosselli FB, Donato S, Tromba G, Prato M, Ballerini L (2018) Nanostructures to Engineer 3D Neural-Interfaces: Directing Axonal Navigation toward Successful Bridging of Spinal Segments. *Adv Funct Mater* 28.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201700550>
83. Ryu J, Qiang Y, Chen L, Li G, Han X, Woon E, Bai T, Qi Y, Zhang S, Liou J, Seo KJ, Feng B, Fang H (2024) Multifunctional Nanomesh Enables Cellular-Resolution, Elastic Neuroelectronics. *Adv Mater*(36): e2403141.
<https://doi.org/10.1002/adma.202403141>
84. Zátónyi A, Borhegyi Zs, Srivastava M, Cserpán D, Somogyvári Z, Kisvárdy Z, Fekete Z (2018) Functional brain mapping using optical imaging of intrinsic signals and simultaneous high-resolution cortical electrophysiology with a flexible, transparent microelectrode array. *Sens Actuators B Chem* 273: 519–526.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.06.092>
85. Kuzum D, Takano H, Shim E, Reed JC, Juul H, Richardson AG, De Vries J, Bink H, Dichter MA, Lucas TH, Coulter DA, Cubukcu E, Litt B (2014) Transparent and flexible low noise graphene electrodes for simultaneous electrophysiology and neuroimaging. *Nat Commun* 5.
<https://doi.org/10.1038/ncomms6259>

86. *Hassler C, Von Metzen RP, Ruther P, Stieglitz T* (2010) Characterization of parylene C as an encapsulation material for implanted neural prostheses. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 93B: 266–274.
<https://doi.org/10.1002/jbm.b.31584>
87. *Takei A, Tsukamoto S, Komazaki Y, Kusaka Y, Kuribara K, Yoshida M* (2020) Stretchable and durable Parylene/PEDOT:PSS/Parylene multi-layer induced by plastic deformation for stretchable device using functionalized PDMS. *AIP Adv* 10.
<https://doi.org/10.1063/1.5135046>
88. *Qiang Y, Artoni P, Seo KJ, Culaclii S, Hogan V, Zhao X, Zhong Y, Han X, Wang P-M, Lo Y-K, Li Y, Patel HA, Huang Y, Sambangi A, Chu JSV, Liu W, Fagiolini M, Fang H* (2018) Transparent arrays of bilayer-nanomesh microelectrodes for simultaneous electrophysiology and two-photon imaging in the brain. *Sci Adv* 4.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aat0626>
89. *Dong R, Wang L, Li Z, Jiao J, Wu Y, Feng Z, Wang X, Chen M, Cui C, Lu Y, Jiang X* (2024) Stretchable, Self-Rolled, Microfluidic Electronics Enable Conformable Neural Interfaces of Brain and Vagus Neuromodulation. *ACS Nano* 18: 1702–1713.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.3c10028>
90. *Karimi-Soflou R, Shabani I, Karkhaneh A* (2023) Enhanced neural differentiation by applying electrical stimulation utilizing conductive and antioxidant alginate-polypyrrole/poly-L-lysine hydrogels. *Int J Biol Macromol* 237: 124063.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124063>
91. *Vijayavenkataraman S, Kannan S, Cao T, Fuh JYH, Sriram G, Lu WF* (2019) 3D-Printed PCL/PPy Conductive Scaffolds as Three-Dimensional Porous Nerve Guide Conduits (NGCs) for Peripheral Nerve Injury Repair. *Front Bioeng Biotechnol* 7.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00266>
92. *Shrestha S, Shrestha BK, Joong OK, Park CH, Kim CS* (2021) Para-substituted sulfonic acid-doped protonated emeraldine salt nanobuds: A potent neural interface targeting PC12 cell interactions and promotes neuronal cell differentiation. *Biomater Sci* 9: 1691–1704.
<https://doi.org/10.1039/d0bm01034k>
93. *Garrudo FFF, Mikael PE, Rodrigues CAV, Udangawa RW, Paradiso P, Chapman CA, Hoffman P, Colaço R, Cabral JMS, Morgado J, Linhardt RJ, Ferreira FC* (2021) Polyaniline-polycaprolactone fibers for neural applications: Electroconductivity enhanced by pseudo-doping. *Mater Sci Eng C* 120: 111680.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111680>
94. *Tourchi Moghadam MT, Cysewska K* (2024) Electrical Interface Parameters of PEDOT:PSS: Effect of Electrodeposition Charge Evaluated Under Body Conditions for Neural Electrode Applications. *J Electrochem Soc* 171: 075502.
<https://doi.org/10.1149/1945-7111/ad6074>
95. *Yan M, Wang L, Wu Y, Liao X, Zhong C, Wang L, Lu Y* (2023) Conducting Polymer-Hydrogel Interpenetrating Networks for Improving the Electrode–Neural Interface. *ACS Appl Mater Interfaces* 15: 41310–41323.
<https://doi.org/10.1021/acsaami.3c07189>
96. *Hayat U, Raza A, Bilal M, Iqbal HMN, Wang J-Y* (2022) Biodegradable polymeric conduits: Platform materials for guided nerve regeneration and vascular tissue engineering. *J Drug Deliv Sci Technol* 67: 103014.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.103014>
97. *Dai Y, Lu T, Shao M, Lyu F* (2022) Recent advances in PLLA-based biomaterial scaffolds for neural tissue engineering: Fabrication, modification, and applications. *Front Bioeng Biotechnol* 10.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1011783>
98. *Shang L, Huang Z, Pu X, Yin G, Chen X* (2019) Preparation of Graphene Oxide-Doped Polypyrrole Composite Films with Stable Conductivity and Their Effect on the Elongation and Alignment of Neurite. *ACS Biomater Sci Eng* 5: 1268–1278.
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b01326>
99. *Shen W, Das S, Vitale F, Richardson A, Ananthakrishnan A, Struzyna LA, Brown DP, Song N, Ramkumar M, Lucas T, Cullen DK, Litt B, Allen MG* (2018) Microfabricated intracortical extracellular matrix-microelectrodes for improving neural interfaces. *Microsyst Nanoeng* 4.
<https://doi.org/10.1038/s41378-018-0030-5>

100. Ding J, Chen Z, Liu X, Tian Y, Jiang J, Qiao Z, Zhang Y, Xiao Z, Wei D, Sun J, Luo F, Zhou L, Fan H (2022) A mechanically adaptive hydrogel neural interface based on silk fibroin for high-efficiency neural activity recording. *Mater Horiz* 9: 2215–2225.
<https://doi.org/10.1039/d2mh00533f>
101. Cui Y, Zhang F, Chen G, Yao L, Zhang N, Liu Z, Li Q, Zhang F, Cui Z, Zhang K, Li P, Cheng Y, Zhang S, Chen X (2021) A Stretchable and Transparent Electrode Based on PEGylated Silk Fibroin for In Vivo Dual-Modal Neural-Vascular Activity Probing. *Adv Mater* 33.
<https://doi.org/10.1002/adma.202100221>
102. Zhou Y, Gu C, Liang J, Zhang B, Yang H, Zhou Z, Li M, Sun L, Tao TH, Wei X (2022) A silk-based self-adaptive flexible opto-electro neural probe. *Microsyst Nanoeng* 8.
<https://doi.org/10.1038/s41378-022-00461-4>
103. Sun T, Wright J, Datta-Chaudhuri T (2020) Ultrasound powered piezoelectric neurostimulation devices: A commentary. *Bioelectron Med* 6.
<https://doi.org/10.1186/s42234-020-00052-6>
104. Han M, Yildiz E, Bozuyuk U, Aydin A, Yu Y, Bhargava A, Karaz S, Sitti M (2024) Janus microparticles-based targeted and spatially-controlled piezoelectric neural stimulation via low-intensity focused ultrasound. *Nat Commun* 15.
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-46245-4>
105. Portillo-Lara R, Goding JA, Green RA (2021) Adaptive biomimicry: Design of neural interfaces with enhanced biointegration. *Curr Opin Biotechnol* 72: 62–68.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.10.004>
106. Prominski A, Tian B (2021) Bridging the gap – biomimetic design of bioelectronic interfaces. *Curr Opin Biotechnol* 72: 69–75.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.10.005>
107. Dhobale AV, Adewole DO, Chan AHW, Marinov T, Serruya MD, Kraft RH, Cullen DK (2018) Assessing functional connectivity across 3D tissue engineered axonal tracts using calcium fluorescence imaging. *J Neural Eng* 15: 056008.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aac96d>
108. Adewole DO, Struzyna LA, Burrell JC, Harris JP, Nemes AD, Petrov D, Kraft RH, Chen HI, Serruya MD, Wolf JA, Cullen DK (2021) Development of optically controlled “living electrodes” with long-projecting axon tracts for a synaptic brain-machine interface. *Sci Adv* 7: eaay5347.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aay5347>
109. Wang T, Wang M, Wang J, Yang L, Ren X, Song G, Chen S, Yuan Y, Liu R, Pan L, Li Z, Leow WR, Luo Y, Ji S, Cui Z, He K, Zhang F, Lv F, Tian Y, Cai K, Yang B, Niu J, Zou H, Liu S, Xu G, Fan X, Hu B, Loh XJ, Wang L, Chen X (2022) A chemically mediated artificial neuron. *Nat Electron* 5: 586–595.
<https://doi.org/10.1038/s41928-022-00803-0>
110. Mazurek KA, Schieber MH (2021) Injecting Information into the Mammalian Cortex: Progress, Challenges, and Promise. *The Neuroscientist* 27: 129–142.
<https://doi.org/10.1177/1073858420936253>
111. Valle G, Katic Secerovic N, Eggemann D, Gorskii O, Pavlova N, Petrini FM, Cvancara P, Stieglitz T, Musienko P, Bumbasirevic M, Raspopovic S (2024) Biomimetic computer-to-brain communication enhancing naturalistic touch sensations via peripheral nerve stimulation. *Nat Commun* 15.
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-45190-6>
112. Fornia L, Puglisi G, Leonetti A, Bello L, Berti A, Cerri G, Garbarini F (2020) Direct electrical stimulation of the premotor cortex shuts down awareness of voluntary actions. *Nat Commun* 11.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-14517-4>
113. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, Matthews K, McIntyre CC, Schlaepfer TE, Schulder M, Temel Y, Volkmann J, Krauss JK (2019) Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 15: 148–160.
<https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>
114. Frey J, Cagle J, Johnson KA, Wong JK, Hilliard JD, Butson CR, Okun MS, De Hemptinne C (2022) Past, Present, and Future of Deep Brain Stimulation: Hardware, Software, Imaging, Physiology and Novel Approaches. *Front Neurol* 13.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.825178>

115. *Sandoval-Pistorius SS, Hacker ML, Waters AC, Wang J, Provenza NR, De Hemptinne C, Johnson KA, Morrison MA, Cernera S* (2023) Advances in Deep Brain Stimulation: From Mechanisms to Applications. *J Neurosci* 43: 7575–7586.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1427-23.2023>
116. *Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN* (2016) Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol* 115: 19–38.
<https://doi.org/10.1152/jn.00281.2015>
117. *Zheng XS, Tan C, Castagnola E, Cui XT* (2021) Electrode Materials for Chronic Electrical Microstimulation. *Adv Healthc Mater* 10.
<https://doi.org/10.1002/adhm.202100119>
118. *Cogan SF* (2008) Neural Stimulation and Recording Electrodes. *Annu Rev Biomed Eng* 10: 275–309.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.10.061807.160518>
119. *Butovas S, Schwarz C* (2003) Spatiotemporal Effects of Microstimulation in Rat Neocortex: A Parametric Study Using Multielectrode Recordings. *J Neurophysiol* 90: 3024–3039.
<https://doi.org/10.1152/jn.00245.2003>
120. *Histed MH, Bonin V, Reid RC* (2009) Direct Activation of Sparse, Distributed Populations of Cortical Neurons by Electrical Microstimulation. *Neuron* 63: 508–522.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.016>
121. *Millard DC, Whitmire CJ, Gollnick CA, Rozell CJ, Stanley GB* (2015) Electrical and Optical Activation of Mesoscale Neural Circuits with Implications for Coding. *J Neurosci* 35: 15702–15715.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.5045-14.2015>
122. *Neudorfer C, Bhatia K, Boutet A, Germann J, Elias GJb, Loh A, Paff M, Krings T, Lozano AM* (2020) Endovascular deep brain stimulation: Investigating the relationship between vascular structures and deep brain stimulation targets. *Brain Stimulat* 13: 1668–1677.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.09.016>
123. *Bikson M, Esmaeilpour Z, Adair D, Kronberg G, Tyler WJ, Antal A, Datta A, Sabel BA, Nitsche MA, Loo C, Edwards D, Ekhtiari H, Knotkova H, Woods AJ, Hampstead BM, Badran BW, Peterchev AV* (2019) Transcranial electrical stimulation nomenclature. *Brain Stimulat* 12: 1349–1366.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.010>
124. *Reed T, Cohen Kadosh R* (2018) Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *J Inherit Metab Dis* 41: 1123–1130.
<https://doi.org/10.1007/s10545-018-0181-4>
125. *Oh M, Choi E, Gattas S, Brown N, Hong J, Limbo J, Chan A* (2021) Epidural electrical stimulation for spinal cord injury. *Neural Regen Res* 16: 2367.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.313017>
126. *Ji X-R, Tang P-F, Wang S, Zhang L-C, Fu H-T, Deng J-H, Xu G-X, Li T* (2021) Epidural electrical stimulation effectively restores locomotion function in rats with complete spinal cord injury. *Neural Regen Res* 16: 573.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.290905>
127. *Taccola G, Barber S, Horner PJ, Bazo HAC, Sayenko D* (2020) Complications of epidural spinal stimulation: Lessons from the past and alternatives for the future. *Spinal Cord* 58: 1049–1059.
<https://doi.org/10.1038/s41393-020-0505-8>
128. *Bi X, Lv H, Chen B-L, Li X, Wang X-Q* (2015) Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain in patients with spinal cord injury: A randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci* 27: 23–25.
<https://doi.org/10.1589/jpts.27.23>
129. *Pascual-Valdunciel A, Ibáñez J, Rocchi L, Song J, Rothwell JC, Bhatia KP, Farina D, Latorre A* (2024) Frequency-Selective Suppression of Essential Tremor via Transcutaneous Spinal Cord Stimulation. *Mov Disord* 39: 1817–1828.
<https://doi.org/10.1002/mds.29966>
130. *Miao Y, Chen S, Zhang X, Jin J, Xu R, Daly I, Jia J, Wang X, Cichocki A, Jung T-P* (2020) BCI-Based Rehabilitation on the Stroke in Sequela Stage. *Neural Plast* 2020: 1–10.
<https://doi.org/10.1155/2020/8882764>

131. Mokienko OA, Lyukmanov RKh, Bobrov PD, Isaev MR, Ikonnikova ES, Cherkasova AN, Suponeva NA, Piradov MA (2024) Brain-computer interfaces based on near-infrared spectroscopy and electroencephalography registration in post-stroke rehabilitation: a comparative study. *Neurol Neuropsychiatry Psychosom* 16: 17–23.
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-5-17-23>
132. Wu C, Wu T, Yang L (2024) Editorial: Photobiomodulation therapy for brain disorders. *Front Neurol* 15.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1495715>
133. Lim L (2024) Modifying Alzheimer's disease pathophysiology with photobiomodulation: Model, evidence, and future with EEG-guided intervention. *Front Neurol* 15.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1407785>
134. Yokoi Y, Inagawa T, Yamada Y, Matsui M, Tomizawa A, Noda T (2024) A randomized sham-controlled trial of transcranial and intranasal photobiomodulation in Japanese patients with mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer's disease: A protocol. *Front Neurol* 15.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1371284>
135. Ko E, Vöröslakos M, Buzsáki G, Yoon E (2024) Dual-color μ -LEDs integrated neural interface for multi-control optogenetic electrophysiology.
<https://doi.org/10.1101/2024.07.30.605927>
136. Rubin DB, Ajiboye AB, Barefoot L, Bowker M, Cash SS, Chen D, Donoghue JP, Eskandar EN, Friehs G, Grant C, Henderson JM, Kirsch RF, Marujo R, Masood M, Mernoff ST, Miller JP, Mukand JA, Penn RD, Shefner J, Shenoy KV, Simeral JD, Sweet JA, Walter BL, Williams ZM, Hochberg LR (2023) Interim Safety Profile from the Feasibility Study of the BrainGate Neural Interface System. *Neurology* 100.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000201707>
137. Flesher SN, Downey JE, Weiss JM, Hughes CL, Herrera AJ, Tyler-Kabara EC, Boninger ML, Collinger JL, Gaunt RA (2021) A brain-computer interface that evokes tactile sensations improves robotic arm control. *Science* 372: 831–836.
<https://doi.org/10.1126/science.abd0380>
138. Valle G, Alamari AH, Lienkämper R, Downey JE, Sobinov AR, Endsley LJ, Prasad D, Boninger ML, Collinger JL, Warnke PC, Hatsopoulos NG, Miller LE, Gaunt RA, Greenspon CM, Bensmaia SJ (2024) *Science* 387(6731): 315–322.
<https://doi.org/10.1126/science.adq5978>
139. Wang W, Jiang Y, Zhong D, Zhang Z, Choudhury S, Lai J-C, Gong H, Niu S, Yan X, Zheng Y, Shih C-C, Ning R, Lin Q, Li D, Kim Y-H, Kim J, Wang Y-X, Zhao C, Xu C, Ji X, Nishio Y, Lyu H, Tok JB-H, Bao Z (2023) Neuromorphic sensorimotor loop embodied by monolithically integrated, low-voltage, soft e-skin. *Science* 380: 735–742.
<https://doi.org/10.1126/science.ade0086>
140. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, Davidson B, Grill WM, Hariz MI, Horn A, Schulder M, Mammis A, Tass PA, Volkmann J, Lozano AM (2021) Technology of deep brain stimulation: Current status and future directions. *Nat Rev Neurol* 17: 75–87.
<https://doi.org/10.1038/s41582-020-00426-z>
141. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M (2006) Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 163: 1905–1917.
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
142. Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, Currie AD, Millan SH, Molinari AL, Konrad PE, Davis TL, Phibbs FT, Hedera P, Cannard KR, Wang L, Charles D (2020) Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Neurology* 95.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009946>
143. Johnson KA, Cagle JN, Lopes JL, Wong JK, Okun MS, Gunduz A, Shukla AW, Hilliard JD, Foote KD, De Hemptinne C (2023) Globus pallidus internus deep brain stimulation evokes resonant neural activity in Parkinson's disease. *Brain Commun* 5.
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad025>
144. Sheth SA, Bijanki KR, Metzger B, Allawala A, Pirtle V, Adkinson JA, Myers J, Mathura RK, Oswalt D, Tsolaki E, Xiao J, Noecker A, Strutt AM, Cohn JF, McIntyre CC, Mathew SJ, Borton D, Goodman W, Pouratian N (2022) Deep Brain Stimulation for Depression Informed by Intracranial Recordings. *Biol Psychiatry* 92: 246–251.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.007>

145. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, Bazil CW, Berg MJ, Bergey GK, Boggs JG, Cash SS, Cole AJ, Duchowny MS, Duckrow RB, Edwards JC, Eisenschenk S, Fessler AJ, Fountain NB, Geller EB, Goldman AM, Goodman RR, Gross RE, Gwinn RP, Heck C, Herekar AA, Hirsch LJ, King-Stephens D, Labar DR, Marsh WR, Meador KJ, Miller I, Mizrahi EM, Murro AM, Nair DR, Noe KH, Olejniczak PW, Park YD, Rutecki P, Salanova V, Sheth RD, Skidmore C, Smith MC, Spencer DC, Srinivasan S, Tatum W, Van Ness P, Vossler DG, Wharen RE, Worrell GA, Yoshor D, Zimmerman RS, Skarpaas TL, Morrell MJ (2017) Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia* 58: 1005–1014.
<https://doi.org/10.1111/epi.13739>
146. Peltola J, Colon AJ, Pimentel J, Coenen VA, Gil-Nagel A, Gonçalves Ferreira A, Lehtimäki K, Rylvlin P, Taylor RS, Ackermans L, Ardesch J, Bentes C, Bosak M, Burneo JG, Chamadoira C, Elger CE, Eröss L, Fabo D, Faulkner H, Gawlowicz J, Gharabaghi A, Iacangelo M, Janszky J, Järvenpää S, Kaufmann E, Kho KH, Kumlien E, Laufs H, Lettieri C, Linhares P, Noachtar S, Parrent A, Pataria E, Patel NK, Peralta AR, Rácz A, Campos AR, Rego R, Ricciuti RA, Rona S, Rouhl RPW, Schulze-Bonhage A, Schuurman R, Sprengers M, Sufianov A, Temel Y, Theys T, Van Paesschen W, Van Roost D, Vaz R, Vonck K, Wagner L, Zwemmer J, Abouihia A, Brionne TC, Gielen F, Boon PAJM, for The MORE Study Group, for The MORE Study Group, Amorim I, Aull-Watschinger S, Balás I, Bóné B, Brown S, Cesaroni E, Cleeren E, Dec-Ćwiek M, Eleopra DrR, Falk D, Franco A, Hackelberg B, Hampel K, Hirsch DrM, Meyne JK, Kovács N, Lang N, Möddel G, Moeller B, Mondani DrM, Nass RD, Novak K, Obszanska DrK, Orlov A, Pietraszko W, Scerrati M, Shapkin A, Skripnikov A, Van Hoylandt A, Viebahn B, Wieszmullner S, Zamponi N (2023) Deep Brain Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus in Drug-Resistant Epilepsy in the MORE Multicenter Patient Registry. *Neurology* 100.
<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000206887>
147. Bewernick B, Schlaepfer TE (2015) Update on Neuromodulation for Treatment-Resistant Depression. *F1000Research* 4: 1389.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.6633.1>
148. Deng Z-D, Luber B, McClintock SM, Weiner RD, Husain MM, Lisanby SH (2024) Clinical Outcomes of Magnetic Seizure Therapy vs Electroconvulsive Therapy for Major Depressive Episode: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 81: 240.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4599>
149. Schulze-Rauschenbach SC, Harms U, Schlaepfer TE, Maier W, Falkai P, Wagner M (2005) Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 186: 410–416.
<https://doi.org/10.1192/bjp.186.5.410>
150. Koch G, Altomare D, Benussi A, Bréchet L, Casula EP, Dodich A, Pievani M, Santarnecchi E, Frisoni GB (2024) The emerging field of non-invasive brain stimulation in Alzheimer's disease. *Brain* 147: 4003–4016.
<https://doi.org/10.1093/brain/awae292>
151. Zhou D, Li X, Wei S, Yu C, Wang D, Li Y, Li J, Liu J, Li S, Zhuang W, Li Y, Luo R, Liu Z, Liu J, Xu Y, Fan J, Zhu G, Xu W, Tang Y, Cho RY, Kosten TR, Zhang X-Y (2024) Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 7: e2444306.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.44306>
152. Munshi R, Qadri SM, Zhang Q, Castellanos Rubio I, Del Pino P, Pralle A (2017) Magnetothermal genetic deep brain stimulation of motor behaviors in awake, freely moving mice. *eLife* 6.
<https://doi.org/10.7554/elife.27069>
153. Rao S, Chen R, LaRocca AA, Christiansen MG, Senko AW, Shi CH, Chiang P-H, Varnavides G, Xue J, Zhou Y, Park S, Ding R, Moon J, Feng G, Anikeeva P (2019) Remotely controlled chemomagnetic modulation of targeted neural circuits. *Nat Nanotechnol* 14: 967–973.
<https://doi.org/10.1038/s41565-019-0521-z>
154. Gregurec D, Senko AW, Chuvilin A, Reddy PD, Sankararaman A, Rosenfeld D, Chiang P-H, Garcia F, Tafel I, Varnavides G, Ciocan E, Anikeeva P (2020) Magnetic Vortex Nanodiscs Enable Remote Magnetomechanical Neural Stimulation. *ACS Nano* 14: 8036–8045.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.0c00562>

155. Kim YJ, Kent N, Vargas Paniagua E, Driscoll N, Tabet A, Koehler F, Malkin E, Frey E, Manthey M, Sahasrabudhe A, Cannon TM, Nagao K, Mankus D, Bisher M, De Nola G, Lytton-Jean A, Signorelli L, Gregurec D, Anikeeva P (2025) Magnetoelectric nanodiscs enable wireless transgene-free neuromodulation. *Nat Nanotechnol* 20: 121–131.
<https://doi.org/10.1038/s41565-024-01798-9>
156. Ye H, Zang J, Zhu J, Arx DV, Pustovalov V, Mao M, Tang Q, Veciana A, Torlakcik H, Zhang E, Sevim S, Sanchis-Gual R, Chen X-Z, Ahmed D, Sanchez-Vives MV, Puigmartí-Luis J, Nelson BJ, Neuhauss SCF, Pané S (2024) Magnetoelectric Microrobots for Spinal Cord Injury Regeneration. *https://doi.org/10.1101/2024.08.06.606378*
157. Grossman N, Bono D, Dedic N, Kodandaramaiah SB, Rudenko A, Suk H-J, Cassara AM, Neufeld E, Kuster N, Tsai L-H, Pascual-Leone A, Boyden ES (2017) Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Interfering Electric Fields. *Cell* 169: 1029–1041.e16.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.024>
158. Violante IR, Alania K, Cassarà AM, Neufeld E, Acerbo E, Carron R, Williamson A, Kurtin DL, Rhodes E, Hampshire A, Kuster N, Boyden ES, Pascual-Leone A, Grossman N (2023) Non-invasive temporal interference electrical stimulation of the human hippocampus. *Nat Neurosci* 26: 1994–2004.
<https://doi.org/10.1038/s41593-023-01456-8>
159. Demchenko I, Rampersad S, Datta A, Horn A, Churchill NW, Kennedy SH, Krishnan S, Rueda A, Schweizer TA, Griffiths JD, Boyden ES, Santarnecchi E, Bhat V (2024) Target engagement of the subgenual anterior cingulate cortex with transcranial temporal interference stimulation in major depressive disorder: A protocol for a randomized sham-controlled trial. *Front Neurosci* 18.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1390250>
160. Barshutina MN, Kirichenko SO, Wodolajski VA, Musienko PE (2019) Mechanisms of electrical conductivity in CNT/silicone composites designed for neural interfacing. *Mater Lett* 236: 183–186.
<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.10.090>
161. Deriabin KV, Kirichenko SO, Lopachev AV, Sysoev Y, Musienko PE, Islamova RM (2022) Ferrocenyl-containing silicone nanocomposites as materials for neuronal interfaces. *Compos Part B Eng* 236: 109838.
<https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2022.109838>
162. Li J, Liu Y, Yuan L, Zhang B, Bishop ES, Wang K, Tang J, Zheng Y-Q, Xu W, Niu S, Beker L, Li TL, Chen G, Diyaolu M, Thomas A-L, Mottini V, Tok JB-H, Dunn JCY, Cui B, Paşca SP, Cui Y, Habtezion A, Chen X, Bao Z (2022) A tissue-like neurotransmitter sensor for the brain and gut. *Nature* 606: 94–101.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04615-2>
163. Lorach H, Galvez A, Spagnolo V, Martel F, Karakas S, Intering N, Vat M, Faivre O, Harte C, Komi S, Ravier J, Collin T, Coquoz L, Sakr I, Baaklini E, Hernandez-Charpak SD, Dumont G, Buschman R, Buse N, Denison T, Van Nes I, Asboth L, Watrin A, Struber L, Sauter-Starace F, Langar L, Auboiron V, Carda S, Chabardes S, Aksenova T, Demesmaeker R, Charvet G, Bloch J, Courtine G (2023) Walking naturally after spinal cord injury using a brain–spine interface. *Nature* 618: 126–133.
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06094-5>
164. Bonizzato M, Pidpruzhnykova G, DiGiovanna J, Shkorbatova P, Pavlova N, Micera S, Courtine G (2018) Brain-controlled modulation of spinal circuits improves recovery from spinal cord injury. *Nat Commun* 9.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05282-6>
165. Mekhail NA, Levy RM, Deer TR, Kapural L, Li S, Amirdelfan K, Pope JE, Hunter CW, Rosen SM, Costandi SJ, Falowski SM, Burgher AH, Gilmore CA, Qureshi FA, Staats PS, Scowcroft J, McJunkin T, Carlson J, Kim CK, Yang MI, Stauss T, Petersen EA, Hagedorn JM, Rauck R, Kallewaard JW, Baranidharan G, Taylor RS, Poree L, Brounstein D, Duarte RV, Gmel GE, Gorman R, Gould I, Hanson E, Karantonis DM, Khurram A, Leitner A, Mugan D, Obradovic M, Ouyang Z, Parker J, Single P, Soliday N (2023) ECAP-controlled closed-loop versus open-loop SCS for the treatment of chronic pain: 36-month results of the EVOKE blinded randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med rapm-2023-104751*.
<https://doi.org/10.1136/rapm-2023-104751>

-
166. *Massai E, Bonizzato M, De Jesus I, Drainville R, Martinez M* (2024) Cortical neuroprosthesis-mediated functional ipsilateral control of locomotion in rats with spinal cord hemisection. *eLife* 12: RP92940.
<https://doi.org/10.7554/eLife.92940>
 167. *Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, Musienko P, Beauparlant J, Bassi Luciani L, Courtine G, Micera S* (2013) A Computational Model for Epidural Electrical Stimulation of Spinal Sensorimotor Circuits. *J Neurosci* 33: 19326–19340.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1688-13.2013>
 168. *Musienko P, Van Den Brand R, Marzendorfer O, Roy RR, Gerasimenko Y, Edgerton VR, Courtine G* (2011) Controlling Specific Locomotor Behaviors through Multidimensional Monoaminergic Modulation of Spinal Circuitries. *J Neurosci* 31: 9264–9278.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.5796-10.2011>
 169. *Rudroff T* (2025) Decoding thoughts, encoding ethics: A narrative review of the BCI-AI revolution. *Brain Res* 1850: 149423.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149423>
 170. *Karpowicz BM, Ali YH, Wimalasena LN, Sedler AR, Keshtkaran MR, Bodkin K, Ma X, Rubin DB, Williams ZM, Cash SS, Hochberg LR, Miller LE, Pandarinath C* (2025) Stabilizing brain-computer interfaces through alignment of latent dynamics. *Nat Commun* 16.
<https://doi.org/10.1038/s41467-025-59652-y>
 171. *Muirhead WR, Layard Horsfall H, Aicardi C, Carolan J, Akram H, Vanhoostenberghe A, Schaefer AT, Marcus HJ* (2024) Implanted cortical neuroprosthetics for speech and movement restoration. *J Neurol* 271: 7156–7168.
<https://doi.org/10.1007/s00415-024-12604-w>
 172. *Wairagkar M, Card NS, Singer-Clark T, Hou X, Iacobacci C, Hochberg LR, Brandman DM, Stavisky SD* (2024) An instantaneous voice synthesis neuroprosthesis. *Nature* 10.1038/s41586-025-09127-3. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09127-3>
 173. *Yoo J, Shoaran M* (2021) Neural interface systems with on-device computing: Machine learning and neuromorphic architectures. *Curr Opin Biotechnol* 72: 95–101.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.10.012>
 174. *Valencia D, Leone G, Keller N, Mercier PP, Alimohammad A* (2023) Power-efficient in vivo brain-machine interfaces via brain-state estimation. *J Neural Eng* 20: 016032.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/acb385>
 175. *Pazos S, Zhu K, Villena MA, Alharbi O, Zheng W, Shen Y, Yuan Y, Ping Y, Lanza M* (2025) Synaptic and neural behaviours in a standard silicon transistor. *Nature* 640: 69–76.
<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08742-4>
 176. *Milo V, Malavena G, Monzio Compagnoni C, Ielmini D* (2020) Memristive and CMOS Devices for Neuromorphic Computing. *Materials* 13: 166.
<https://doi.org/10.3390/ma13010166>

Neural Interfaces: Applications, Innovative Approaches, Biocompatibility, Biomimetics

**M. S. Zemlyanskov^{a,*}, K. A. Arsentiev^a, V. S. Shtol^a, S. P. Konovalova^a,
V. P. Grinevich^a, and P. E. Musienko^{a,b,c,**}**

^aDepartment of Neurobiology, Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal District, Russia

^bInstitute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^cLife Improvement by Future Technologies Center "LIFT", Moscow, Russia

**e-mail: zemlyanskov.ms@talantiuspeh.ru*

***e-mail: musienko@talantiuspeh.ru*

The article presents a summary and critical analysis of the literature data on neural interfaces mainly for the last five years. An examples, experimental findings, clinical outcomes of applications of neural interfaces aimed at enhancing human capabilities in interacting with the environment and leveraging advancements in electronics, nanoscale bioengineering, and artificial intelligence to improve quality of life or advance regenerative medicine are shown. The review highlights the most promising types of neural interfaces, with particular emphasis on invasive technologies and the application of cutting-edge developments in implantable materials characterized by high biocompatibility, long-term stability, and optimized biophysical properties. Materials for invasive technologies are evaluated in terms of their suitability for specific biomedical applications, accompanied by comparative analyses. Significant attention is devoted to emerging technologies in biomimetics and electrical biostimulation, as well as innovative approaches to the applied aspects of brain and spinal interfaces. Thus, this review serves as a valuable resource for students and professionals whose educational and career interests are focused on an in-depth exploration of neural interface technologies.

Keywords: neural interface, bioelectronics, soft electronics, biocompatible materials, brain-computer interface, neural implant, biomimetics