



ОТКРЫТЬ

Стратегии нейронной обратной связи для улучшения координации хватания в нервно-мышечных протезах

Энцо Мاستину^{1,2,12}, Леонард Ф. Энгельс^{3,4,12}, Франческо Клемента^{3,4,5}, Мариам Дионе⁶, Паоло Сассу⁷, Оскар Ашманн⁸, Рикард Бронемарк^{9,10}, Бо Хоканссон², Марко Контроцци^{3,4}, Йохан Вессберг⁶, Кристиан Чиприани^{3,4} и Макс Ортис-Каталан^{1,2,9,11*}

Обычные протезы рук страдают от плохой управляемости и отсутствия сенсорной обратной связи. Из-за отсутствия тактильной сенсорной информации пользователям протезов приходится полагаться на случайные визуальные и слуховые сигналы. В этом исследовании мы исследовали влияние тактильного восприятия на координацию движений во время обычного хватания и хватания в условиях неопределенности. Трём пациентам с трансплечевыми ампутированными конечностями была имплантирована остеоинтегрированная чрескожная система имплантатов для прямого прикрепления к скелету и двунаправленной связи с имплантированными нервно-мышечными электродами. Этот нейромышечно-скелетный протез представляет собой новую концепцию искусственной замены конечностей, которая позволяет извлекать управляющие сигналы от электродов, имплантированных в жизнеспособную мышечную ткань, и стимулировать разорванные афферентные нервные волокна для обеспечения соматосенсорной обратной связи. Субъекты получали тактильную обратную связь, используя три биологически обусловленные парадигмы стимуляции во время выполнения теста «взять и поднять». Захваченный объект был приспособлен для регистрации сил захвата и подъема, а его вес либо был постоянным, либо неожиданно менялся между испытаниями. Результаты также сравнивались с состоянием управления без обратной связи. Наши результаты, в соответствии с нейробиологической литературой, подтверждают, что соматосенсорная обратная связь необходима для координации движений во время хватания. Наши результаты также показывают, что обратная связь более актуальна в условиях неопределенности, и на ее эффективность может влиять выбранная парадигма нейромодуляции и, возможно, также предыдущий опыт пользователя протеза.

Несмотря на значительный прогресс в области протезирования верхних конечностей, роботизированные устройства, способные восстановить ловкость и восприятие утраченных биологических рук, остаются неуловимыми. Прошло несколько десятилетий с тех пор, как исследователи начали изучать инвазивные решения для установления электрической связи с периферической нервной системой людей с ампутированными конечностями^{1,2}. Было показано, что инвазивно взаимодействующие мышцы, которые пережили ампутацию, обеспечивают рудиментарный, но надежный разомкнутый контроль протезов рук в повседневной жизни³⁻⁵. Что касается сенсорной стороны, было показано, что нейронный интерфейс с имплантированными электродами вызывает грубое, но долговременное стабильное соматотопическое восприятие (т.е. ощущения, ощущаемые в фантомной руке)^{3,6-8}. Экспериментальные протезные системы, использующие имплантированные электроды для обеспечения превосходного контроля наряду с соматосенсорной обратной связью, обычно основываются на чрескожном человеко-машинном подходе.

¹Центр бионики и исследований боли, Мёльндаль, Швеция.

²Кафедра электротехники, Технологический университет

Чалмерса, Гетеборг, Швеция. ³Институт биоробототехники, Школа Супериоре Сант-Анна, Пиза, Италия.

⁴Департамент передового опыта в области робототехники и искусственного интеллекта, Scuola Superiore Sant'Anna, Пиза, Италия. ⁵Prensilia SRL, Понтедера, Италия. ⁶Кафедра физиологии, Институт нейробиологии и физиологии, Сальгрэнская академия, Гетеборгский университет, Гетеборг, Швеция.

⁷Отделение хирургии кисти, Университетская больница Сальгрэнска, Гетеборг, Швеция. ⁸Клиническая лаборатория бионической реконструкции конечностей, отделение пластической и реконструктивной хирургии, Венский медицинский университет, Вена, Австрия. ⁹Кафедра ортопедии, Институт клинических наук, Сальгрэнская академия, Гетеборгский университет, Гетеборг, Швеция. ¹⁰Центр экстремальной бионики, Группа биомехатроники, Медиа-лаборатория Массачусетского технологического института, Массачусетский технологический институт, Кембридж, Массачусетс, США. ¹¹Операционная зона 3, университетская больница Сальгрэнска, Мёльндаль, Швеция. ¹²Эти авторы

внесли равный вклад: Энцо Мастину и Леонард Ф. Энгельс. *Электронная почта: maxo@chalmers.se

интерфейсы. Однако проблемы с безопасностью и надежностью этих интерфейсов препятствовали их внедрению в клиническую практику⁹.

Доказано, что прямая нейронная стимуляция вызывает тактильные ощущения². Диллон и Хорьх показали в 2005 году, что тактильные, а также проприоцептивные ощущения можно вызвать с помощью интракраниальных электродов¹⁰. С тех пор другие исследовательские группы продемонстрировали использование нейронной стимуляции для обеспечения функционально значимой обратной связи, такой как распознавание податливости объекта^{11–13}, текстуры¹⁴ и положения пальцев¹⁵, а также обнаружение проскальзывания¹⁶. В этих исследованиях по изучению сенсорной обратной связи с имплантированными электродами в качестве источника сигнала для контроля использовалась неинвазивная поверхностная электромиография (пЭМГ). Известно, что пЭМГ чувствительна к помехам, артефактам движения и факторам окружающей среды, которые могут ухудшить качество контроля¹⁷. Таким образом, более высокая производительность может быть достигнута с помощью более точного и надежного интерфейса управления, чем sEMG. Фактически, сообщалось о превосходной протезной функции при использовании имплантированных электродов исключительно с целью контроля и без сенсорной обратной связи^{3–5}. Тем не менее, не было обнаружено, что хватательное поведение протеза приближается к таковому у биологической руки, несмотря на надежный разомкнутый контроль с использованием имплантированных электродов с богатой, но случайной зрительной, слуховой и костно-рецептивной сенсорной обратной связью¹⁸.

В этом исследовании мы исследовали, может ли замкнутый контур управления с соматотопически соответствующей сенсорной обратной связью восстановить координацию движений во время хватания. Трем субъектам с чреспечевой ампутацией был имплантирован новый нервно-мышечно-скелетный интерфейс. Прямое скелетное прикрепление протеза к телу достигалось с помощью чрескостного остеointегрированного имплантата (OPRA Implant System, Integrum AB, Швеция)¹⁹. Обычная система имплантатов для остеointеграции была дополнительно разработана для обеспечения двунаправленной связи с имплантированными электродами в нервы и мышцы с использованием ряда сквозных механизмов (e-OPRA). Эпимизимальные электроды были имплантированы в мышцы и использовались в качестве источника контроля, а спиральные электроды на манжетке, помещенные на срединный и локтевой нервы, использовались для электрической стимуляции для обеспечения соматосенсорной обратной связи.

Множественные датчики силы, установленные на роботизированной руке, управляли парадигмами нейронной стимуляции, которые давали испытуемым тактильные ощущения в реальном времени (рис. 1). Мы использовали три парадигмы биологически обусловленной тактильной сенсорной обратной связи и сравнили их с обычными контрольными условиями, в которых испытуемые не получали никакой дополнительной, а только случайной обратной связи (отсутствие обратной связи). Эти парадигмы были вдохновлены естественной смесью дискретных и непрерывных афферентных сигналов, передаваемых в неповрежденной человеческой руке с помощью быстро и медленно адаптирующихся механорецепторов²⁰. Дискретные механические стимулирующие события, такие как прикосновение и отпускание объекта, обычно передаются посредством всплесков потенциалов действия в афферентных волокнах, тогда как непрерывная информация, такая как сила захвата, передается более непрерывным образом. Уже было показано, что неинвазивная обратная связь, основанная на «политике дискретного сенсорного контроля, управляемой событиями» (DESC), улучшает захват протеза у людей с ампутированными конечностями²¹. Однако этот подход игнорирует непрерывный поток афферентной информации, которая естественным образом присутствует при контакте с объектом. Мы хотели изучить эффект объединения и разделения этих двух режимов. Учитывая это, использовались следующие сенсорные парадигмы: непрерывная стимуляция с амплитудой импульса, пропорциональной силе захвата и жизни; Дискретная стимуляция, соответствующая событиям прикосновения и отпускания; и гибрид между этими двумя (рис. 1).

Тест подбора и подъема (PLT) с объектом, оснащенным инструментами, использовался для оценки координации движений во время (1) обычного захвата и (2) в условиях неопределенности. Мы измерили временную координацию между силами захвата и нагрузки, приложенными к объекту на разных этапах задачи сбора и подъема. Неопределенность, которая может увеличить зависимость испытуемых от сенсорной обратной связи^{22–25}, была введена путем случайного изменения веса тестируемого объекта между захватами²⁶. В дополнение к объективным показателям мы оценивали субъективный опыт, возникающий в результате парадигм нейронной стимуляции, с точки зрения качества, интенсивности, естественности и приятности вызываемых восприятий^{27,28}.

Полученные результаты

Следующие результаты описывают объединенные данные всех трех испытуемых, чтобы указать на общие тенденции, которые мы наблюдали, и облегчить чтение. Везде, где это необходимо или интересно, мы дополнительно поясняем, как это применимо к отдельным результатам или отличается от них. Из-за небольшого числа испытуемых мы проводили статистические сравнения только внутри испытуемых, а не между ними. Все отдельные результаты доступны в тексте Эксперимента 1 и в дополнительных материалах к Эксперименту 2.

Сенсорная характеристика. Эксперименты начались с обширного сеанса настройки, целью которого было найти индивидуальные настройки стимуляции каждого испытуемого, чтобы вызвать сенсорное восприятие. Контакт электрода, используемый для стимуляции, и параметры стимуляции были выбраны эмпирически, отдавая приоритет контакту, который требует наименьшего заряда для создания восприятия (табл. 1 и рис. 2). Полученные перцепты располагались на средних и дистальных фалангах указательного и среднего пальцев для S1 и S3, а также на дистальной фаланге большого пальца для S3. Эти местоположения соответствовали соматотопическому расположению срединного нерва, где располагался выбранный электрод.

Для S1, а в меньшей степени и для S3 увеличение амплитуды импульсного тока воспринималось как увеличение площади стимуляции на фантомных пальцах. Для S2, выбранный электрод которого был помещен вокруг локтевого нерва, перцепты располагались на ладонной стороне ниже пальца ffh. Воспринимаемая площадь увеличивалась к центру фантомной ладони при увеличении амплитуды импульсного тока. Более высокие амплитуды импульсов привели к более высокой воспринимаемой интенсивности у всех испытуемых. Более того, все испытуемые воспринимали фантомную руку в том же месте, что и роботизированную руку.

Эксперимент 1: координация движений в условиях уверенности. В начале эксперимента испытуемым устанавливали индивидуальные протезы. Помимо других компонентов, сюда входила исследовательская роботизированная рука IH2 Azzurra (Prensilia SRL, Италия), управляемая посредством прямого пропорционального регулирования скорости для выполнения трехпальцевого захвата.

Для каждого условия обратной связи эксперименты начинались со стадии ознакомления, на которой испытуемые хватали и перемещали хрупкие предметы разного веса (200 г, 300 г, 400 г), что похоже на тест с виртуальными яйцами²¹. Предметы

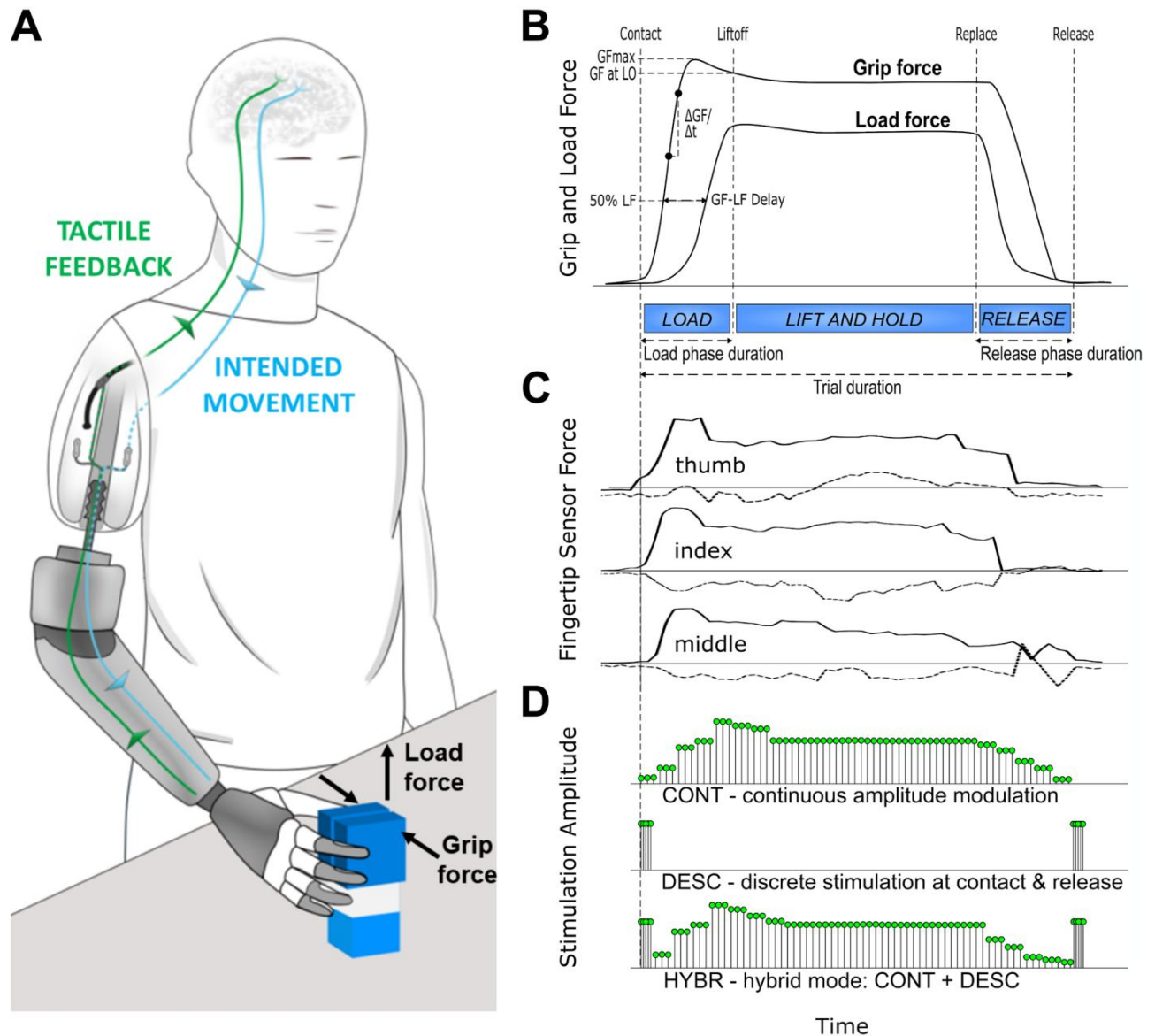


Рисунок 1. Представление замкнутого управления и эксперимента. (А) Субъекты выполнили повторяющийся тест «пик-энд-лиф», получая при этом соматотопическую тактильную сенсорную обратную связь посредством экстраинеральной стимуляции. (В) Инструментальный испытательный объект измерял силу захвата (GF) и силу нагрузки (LF). Исходя из этого, были рассчитаны все показатели производительности. (С) Тактильная обратная связь основывалась на нормальных и тангенциальных силах, измеренных датчиками на большом, указательном и среднем пальцах роботизированной руки, а не на оборудованном объекте. (D) Три различных режима обратной связи были предусмотрены в случайном порядке: непрерывная модуляция амплитуды импульса (CONT), прямо пропорциональная измеряемым силам; дискретная стимуляция с фиксированными параметрами (DESC), соответствующая дискретным событиям прикосновения и отпускания; или гибрид двух режимов (HYBR). Иллюстрация панели (А) Сары Манки.

	Нервное сопротивление (кОм)	Ширина импульса (мкс)	Мин. амплитуда импульса (порог восприятия) (мкА)	Макс. амплитуда импульса (потолок модуляции) (мкА)	Воспринимаемые шаги амплитудной модуляции	
C1	Медиана 2,5	200	300	650	14	
C2	Ульнар	9.4	100	80	140	7
S3	Медиана 2,6	200	380	550	8	

Таблица 1. Индивидуальные параметры нейронной стимуляции испытуемых.

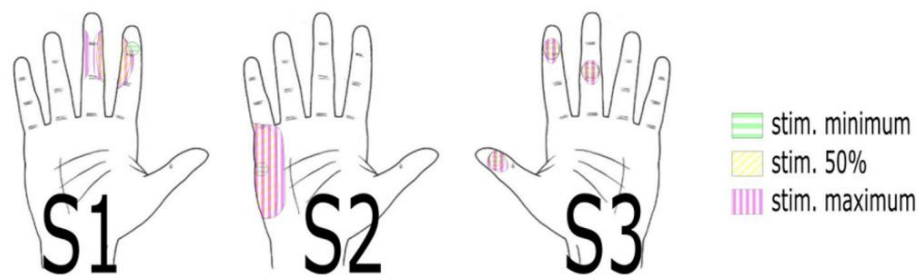


Рисунок 2. Карты восприятия, нарисованные всеми испытуемыми, представляющие области и места восприятия. Различные цвета и узоры показывают область восприятия для разных уровней текущей амплитудной модуляции стимуляции. Зелёным цветом обозначена область минимальной стимуляции (порог восприятия), фиолетовым — область максимальной стимуляции и жёлтым — область 50% диапазона стимуляции. S1 и S2 — правосторонняя ампутация, S3 — левосторонняя ампутация.

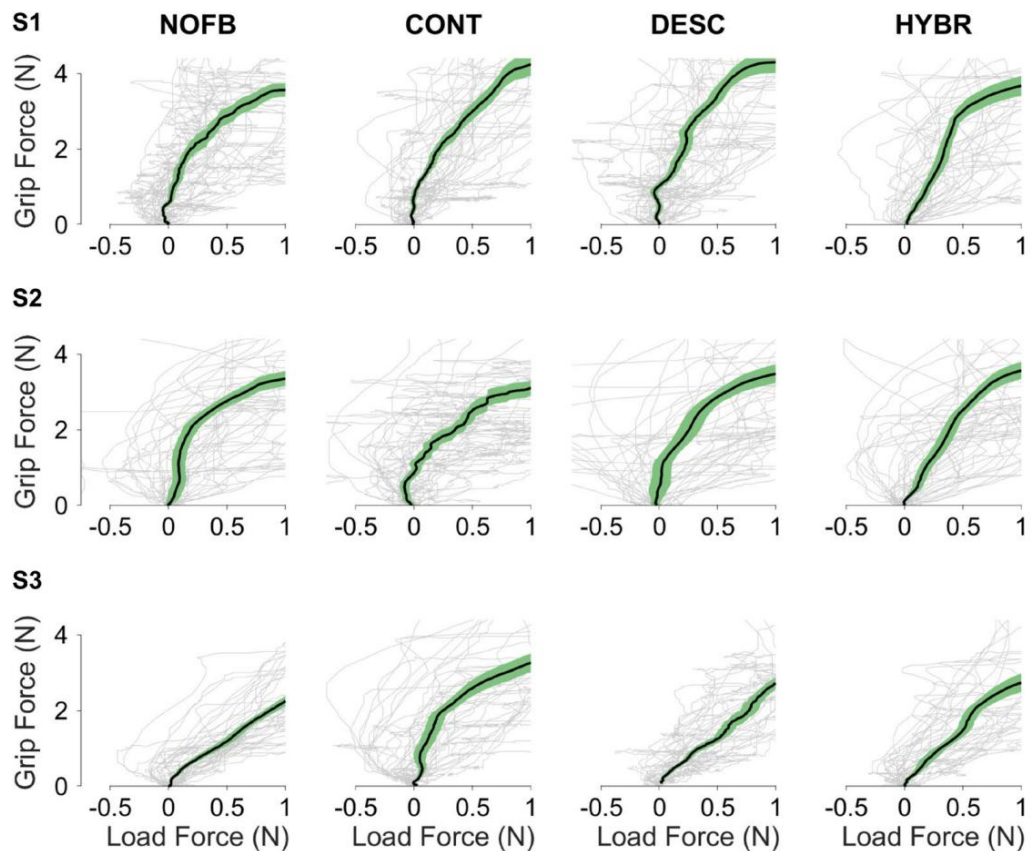


Рисунок 3. Представление координации движений из эксперимента 1. Графики сил захвата и нагрузки для всех испытуемых и всех режимов. График отображает корреляцию между силами захвата и нагрузки на начальном этапе захвата и существования объекта. Более линейная зависимость между силами хвата и нагрузки указывает на более естественное, зрелое хватательное поведение³¹. Тонкие серые линии — это отдельные следы. Более толстая линия представляет собой медиану всех 40 повторений, а зеленые области вокруг нее представляют собой области достоверности 95%.

затем выполнил два сеанса PLT (по 20 повторений каждый) для оценки координации движений в условиях уверенности, т. е. с небьющимся предметом известного и постоянного веса 200 г, аналогично экспериментам Cipriani et al.²⁹ которые использовали неинвазивные интерфейсы.

Испытуемые продемонстрировали высокую координацию движений с гибридной обратной связью. Координацию движений можно представить как временную корреляцию сил хвата и нагрузки (рис. 3). Высокая временная корреляция, то есть более линейная связь между временной эволюцией хватательных и жизненных сил, указывает на более зрелое и естественное хватательное поведение³⁰. На рисунке 3 качественно показано, что все испытуемые демонстрировали более высокую моторную координацию при использовании гибридного режима обратной связи. Примечательно, что S3 в целом демонстрировал высокую координацию движений даже без обратной связи, что было затруднено при наличии непрерывной обратной связи.

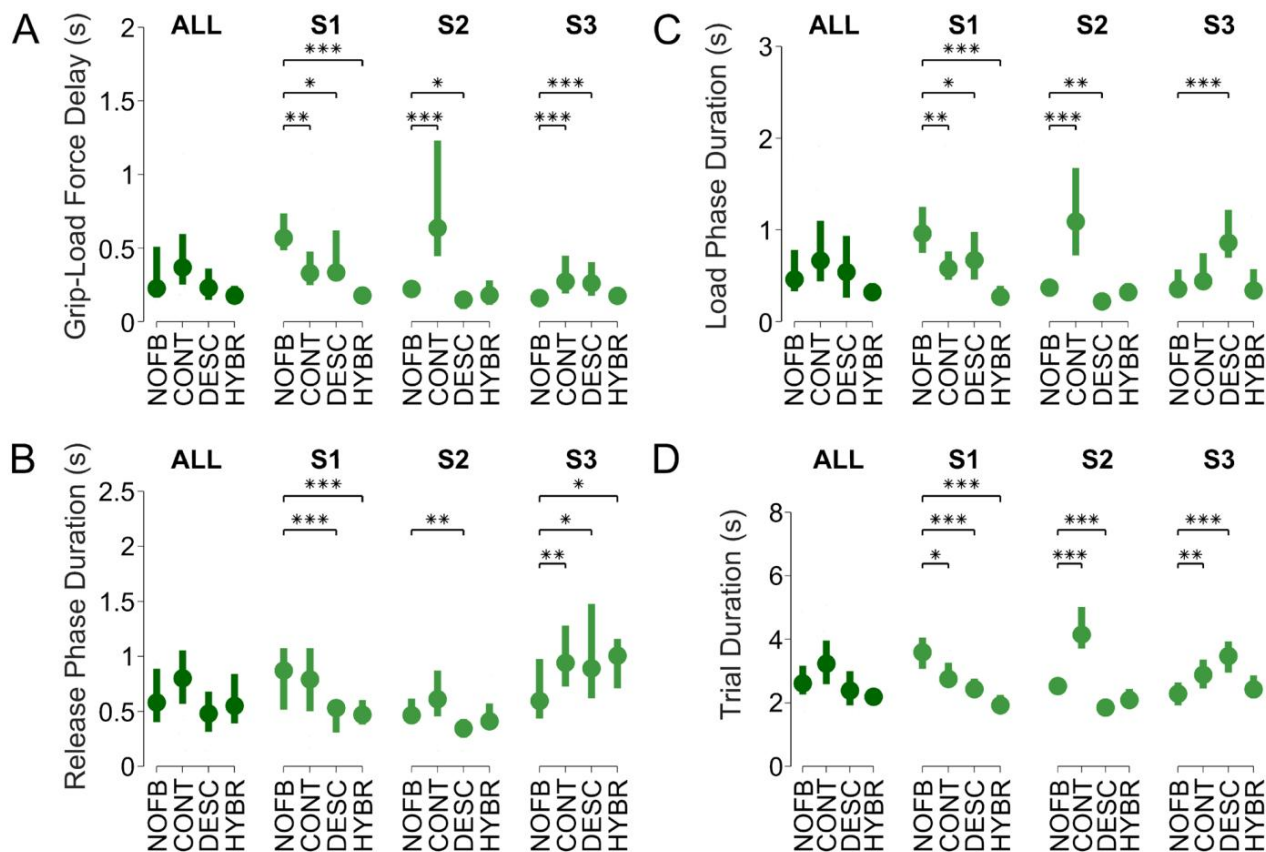


Рисунок 4. Эксперимент 1, результаты испытаний на подъем и подъем одинакового веса. На всех графиках показаны коробчатые диаграммы (медиана и межквартильный размах) объединенных данных слева и отдельные результаты справа для всех режимов сенсорной обратной связи. Статистическая значимость представлена в соответствии со следующими обозначениями: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. (A) Задержка между силой захвата и нагрузкой во время фазы нагрузки. Задержка T_e измеряется между моментами, когда силы захвата и нагрузки достигают 50% силы нагрузки, измеренной при подъеме. (B) Продолжительность фазы нагрузки, измеренная как время между первым контактом и подъемом объекта. (C) Продолжительность фазы отпущения, измеряемая как время между началом замены объекта и последним контактом. (D) Продолжительность испытания измеряется как общее время между первым и последним контактами.

Координацию движений также можно оценить количественно как временную задержку между моментами, когда сила захвата и сила нагрузки достигают 50% от силы нагрузки при lift-of21. Изучив объединенные данные, мы обнаружили, что эта задержка значительно сократилась с 226:347 мс (медиана: IQR) в режиме отсутствия обратной связи до 176:122 мс в гибридном режиме. условие обратной связи, которое представляет собой сокращение медианной задержки на 22% (рис. 4). Однако эта тенденция была в основном представлена и статистически значима для S1. По отдельности задержка была самой низкой с гибридной обратной связью для S1 и второй наименьшей для S2 и S3. Задержка нагрузки на захват с дискретной обратной связью составила 230:215 мс и, таким образом, сравнима с задержкой без обратной связи, но с непрерывной обратной связью она фактически увеличилась на 62% (368:344 мс). У S2 была самая короткая (149:108 мс) и самая длинная (597:802 мс) задержки силы нагрузки на захват среди всех испытуемых с дискретной и непрерывной обратной связью соответственно. Примечательно, что S3 показал второй результат с задержкой всего 160:79 мс при использовании отсутствия обратной связи.

Дополнительная обратная связь не повлияла на максимальную силу захвата. Статистически значимой разницы в отношении максимальной силы захвата, приложенной к испытуемому объекту, при использовании разных режимов обратной связи обнаружено не было (рисунок S1 — Дополнительные материалы). Приложенные пиковые силы T_e находились в аналогичных пределах (3,9;0,8 Н). Сила захвата, измеренная в момент подъема, составила 3,6;0,7 Н (медиана: IQR всех испытуемых и всех условий обратной связи).

Временные показатели показали преимущества гибридной, но не непрерывной обратной связи. Продолжительность фаз нагрузки и отпущения, а также продолжительность испытания продемонстрировали аналогичную тенденцию, наблюдаемую для задержки между силой захвата и нагрузки: дискретная и гибридная обратная связь позволила ускорить выполнение упражнений у испытуемых S1 и S2 по сравнению с пациентами без обратной связи. , хотя эта тенденция не всегда была значительной (рис. 4 и фильм S1). В среднем гибридный по сравнению с режимом без обратной связи привел к сокращению медианы фазы нагрузки на 30 % с 460:450 мс до 320:170 мс и сокращению медианы фазы расслабления на 5 % с 580:485 мс. до 550:450 мс, а медианная продолжительность испытания сократилась на 16% с 2,61:0,91 с до 2,19:0,49 с. Дискретная обратная связь по сравнению с отсутствием обратной связи привела к увеличению медианной фазы нагрузки на 17 % (540:675 мс), медиане фазы расслабления на 17 % (480:365 мс) и сокращению продолжительности исследования на 8 % (2,39:1,08). с). Непрерывная обратная связь последовательно увеличивала эти временные показатели до 665:660 мс (+45%), 800:485 мс (+38%) и 3,23:1,38 с (+24%) для средней фазы нагрузки, фазы расслабления и продолжительности испытания соответственно. .

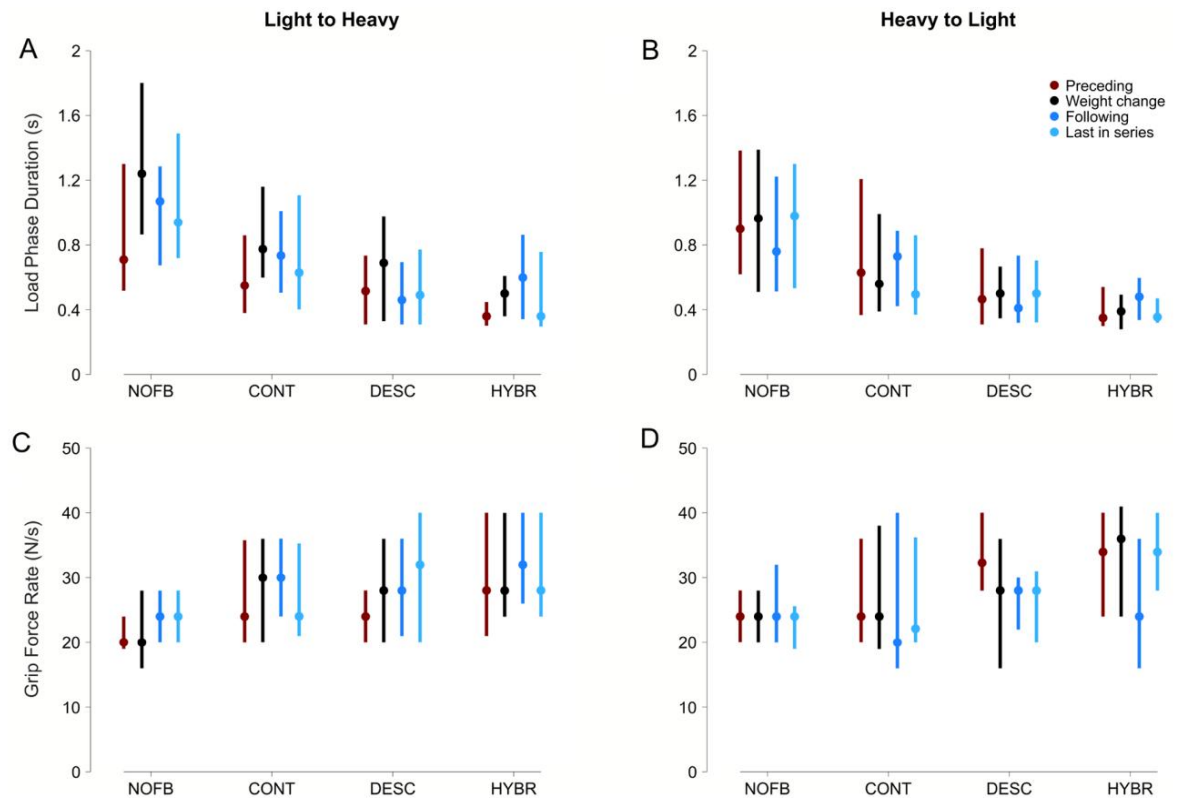


Рисунок 5. Эксперимент 2: результаты теста на подъем и подъем с неожиданными изменениями веса. На всех графиках показаны коробчатые диаграммы (медиана и межквартильный размах) объединенных данных всех субъектов. Для каждого режима сенсорной обратной связи коробчатые диаграммы представляют испытания, предшествующие изменению веса (красный), испытания, в которых вес был изменен (черный), испытания сразу после изменения веса (синий) и последние испытания каждой серии последовательных равных весов (голубой). Продолжительность фазы нагрузки при изменении веса от более легкого к более тяжелому (A) и от более тяжелого к более легкому (B). Максимальный коэффициент силы захвата, как пиковое значение разницы между каждым измерением силы захвата во время фазы нагрузки для изменения веса от более легкого к более тяжелому (C) и от более тяжелого к более легкому (D).

По отдельности все эти результаты были значимыми для S1, но для S2 разница была значимой только для дискретного режима обратной связи. Тем не менее, результаты гибридной обратной связи по-прежнему были ниже по всем трем показателям для S2. Как и раньше, S3 не получал пользы от обратной связи, но для этого субъекта гибридная обратная связь была единственной, которая не приводила к значительному увеличению продолжительности исследования по сравнению с отсутствием обратной связи.

Краткое описание эксперимента 1. Достоверные результаты Te PLT показали, что гибридная и дискретная обратная связь в целом улучшают временные показатели для S1 и S2. Гибридная обратная связь также позволила добиться более линейной зависимости между силой сцепления и нагрузкой для S1 и S2, которые больше всего выиграли от сенсорной обратной связи. S3 продемонстрировал высокоскоординированное управление без обратной связи и не улучшил ни один из рассматриваемых показателей при наличии обратной связи. Вместо этого обратная связь в большинстве случаев ухудшала координацию S3, но Hybrid, похоже, мешал меньше всего. Примечательно, что и S2, и S3 замедлялись при использовании непрерывной обратной связи, а S1 был значительно быстрее при использовании любого вида обратной связи.

Эксперимент 2: координация движений в условиях неопределенности. Чтобы изучить влияние сенсорной обратной связи в условиях неопределенности, испытуемые провели второй эксперимент с PLT, используя тот же небьющийся предмет, в течение трех сеансов по 20 повторений каждый. Однако в этом эксперименте вес объекта мог случайным и неожиданным образом меняться от 200 г, 300 г и 400 г от одного повторения к другому. Испытуемым сообщили, что после изменения веса объект будет оставаться прежним по крайней мере в течение двух последующих повторений.

Мы проанализировали вариации хватательного поведения из-за неожиданных изменений веса, противопоставляя (1) попытку, предшествующую изменению веса (старый вес), (2) попытку, в которой вес изменился (новый вес), (3) попытку, следующую непосредственно за изменением веса и (4) последняя попытка в серии последовательных подъемов с новым весом. Понятно, что каждая попытка, предшествующая изменению веса, является в то же время последней из предыдущей серии жизней, но контекст может меняться. Для анализа изменения веса были объединены для изменений от более легких к более тяжелым весам (с 200 г до 300 г или 400 г и с 300 г до 400 г), а также для изменений от более тяжелых к более легким весам (с 400 г до 300 г) или 200 г и от 300 г до 200 г). Принимая во внимание предыдущие данные Джемальма и др.26, наш анализ был сосредоточен на продолжительности фазы нагрузки и максимальной скорости захвата (рис. 5). Индивидуальные результаты испытуемых включены в дополнительные материалы как рисунки S2, S3 и S4.

Восприятие	C1 CONT DESC HYBR CONT DESC HYBR CONT DESC HYBR	C2 CONT DESC HYBR CONT DESC HYBR CONT DESC HYBR	S3
Нажмите			
Давление			
Жужжание			
Вибрация			
покалывание			
Щекотка			
Онемение			
Постукивание			
Укол иглой			
Движение			
Зуд			
Электрооборудование			

Таблица 2. Субъективная качественная характеристика восприятия для каждого режима стимуляции.

Обратная связь увеличила скорость жизни в условиях неопределенности. Ранее у людей без ампутированных ног наблюдалось, что внезапное увеличение веса значительно увеличивает продолжительность фазы нагрузки при PLT20,26. Действительно, мы заметили, что фазы нагрузки становились длиннее в испытаниях по изменению веса для всех режимов обратной связи, а затем снова уменьшались к последнему периоду жизни в серии, поскольку один и тот же вес использовался повторно (рис. 5A; см. также рисунок S6 — Дополнительный график). Материалы). Эта тенденция была статистически значимой только для S1 с использованием дискретной обратной связи ($p = 0,02$ для предыдущего изменения веса по сравнению с изменением веса; Рисунок S2A - Дополнительные материалы). При рассмотрении объединенных данных в режиме без обратной связи при переходе от более легких весов к более тяжелым длительность фазы нагрузки увеличивалась с 710:783 мс до 1240:938 мс (+75%), а затем уменьшалась до 940:770 мс (–24% по сравнению с изменением веса) в последнем испытании серии с тем же весом. У испытуемых, как правило, наблюдались более короткие фазы нагрузки при наличии тактильной обратной связи, причем самая короткая фаза наблюдалась при использовании гибридной обратной связи. Когда вес был неожиданно увеличен, продолжительность фазы нагрузки с использованием Hybrid увеличилась с 360:145 мс до 500:250 мс (+39%) и снова увеличилась до 600:520 мс (+20% по сравнению с изменением веса) в следующем испытании. К последнему испытанию серии оно снизилось до 360:460 мс (–28% по сравнению с изменением веса).

Внезапное снижение веса не оказало сильного влияния на максимальную силу захвата. Предыдущая работа предсказывала значительное снижение силы захвата во время фазы нагрузки между испытаниями с неожиданным снижением веса и испытаниями, следующими за изменением веса²⁶. Несмотря на то, что эта тенденция была подтверждена с помощью непрерывной и гибридной обратной связи, она была статистически значимой только для S3 с гибридным режимом ($p < 0,001$ для изменения веса по сравнению со следующим; Рисунок S4D — Дополнительные материалы). В целом, при использовании дискретной обратной связи сила захвата уже снижалась во время попытки изменения веса и оставалась низкой до последней попытки в серии (рис. 5). Мы также обнаружили общую тенденцию к более высоким показателям силы захвата при использовании гибридного и дискретного режима, чем при отсутствии обратной связи (например, гибридный режим 34,0:16,0 Н/с и дискретный 32,3:12,0 Н/с по сравнению с режимом без обратной связи 24,0:8,0 Н/с, для всех испытаний, предшествующих внезапному снижению веса). Это дополняет более длительную фазу нагрузки, наблюдаемую при отсутствии обратной связи.

Как и в эксперименте 1, максимальные силы захвата, приложенные к объекту, сдерживались всеми режимами обратной связи (рис. S5 — Дополнительные материалы). Как и ожидалось, сила захвата масштабировалась в зависимости от веса объекта одинаково для всех режимов, кроме дискретного.

Краткое описание эксперимента 2. Результаты PLT эксперимента 2 показали, что наши испытуемые были быстрее, когда им был предоставлен любой режим сенсорной обратной связи, но особенно гибридный режим. Мы обнаружили более короткую продолжительность фазы нагрузки и более высокие показатели силы захвата при тактильной обратной связи, чем при отсутствии обратной связи (рис. 5 и фильм S1). Более того, испытуемые обычно использовали более медленный подход к контролю в условиях неопределенности, в большей степени основанный на обратной связи, чем тот, который наблюдался в Эксперименте 1. В среднем продолжительность фазы нагрузки, фазы освобождения и пробы составляла 34% (496:488 против 664:775), 16% (603:446 против 697:573) и на 10% (2,60:0,96 против 2,86:1,45) дольше соответственно.

Качественная оценка сенсорного восприятия. Испытуемые присваивали качественные дескрипторы вызываемым ощущениям с помощью анкеты, в которой они могли выбрать до 16 дескрипторов для каждого режима стимуляции (табл. 2). Режим «Непрерывный» описывался всеми тремя испытуемыми как «электрическое» ощущение. Этот режим также ассоциировался с терминами «давление» (S1, S2), «жужжание» и «вибрация» (S1, S3), «покалывание» (S2), а также «прикосновение», «укол иглы», «онемение» и «движение» (S1). Дискретный режим описывался как «электрический» (S1, S2) и «давление» (S2, S3), тогда как такие термины, как «покалывание» (S2), «прикосновение» и «постукивание» (S3) и «укол иглой»

(S1) каждый использовался один раз. Гибридный режим был описан всеми тремя испытуемыми как «электрический» и «жужжащий».

Для дальнейшего описания использовались два раза «давление» (S2, S3) и «движение» (S1, S2), тогда как «покалывание»

(S2), «вибрация» (S3), «укол иглы», «щекотка» и «зуд» (S1), каждый из которых использовался один раз. Что касается воспринимаемого

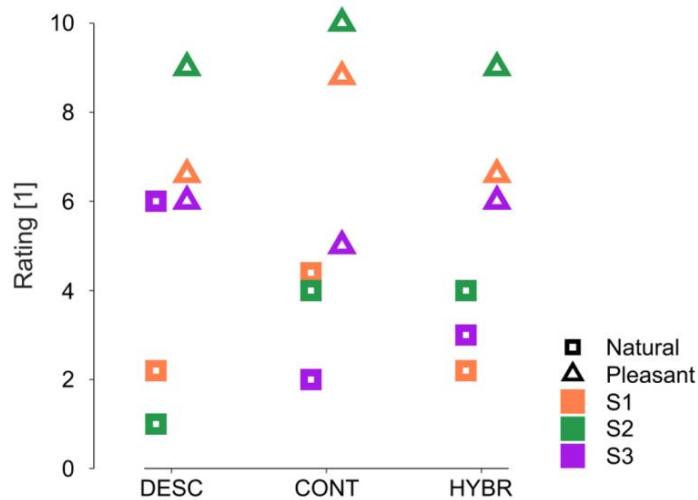


Рисунок 6. Субъективные оценки естественности и приятности. Квадраты обозначают естественность, а треугольники — рейтинг приятности для каждого из трех режимов обратной связи. Каждый испытуемый оценивал каждый режим сенсорной обратной связи один раз. Более высокие значения соответствуют более естественным/приятным оценкам.

Интенсивность, что интересно, непрерывный режим был оценен всеми тремя испытуемыми как самый интенсивный. Два из трех испытуемых оценили гибридный вариант как такой же интенсивный, как и дискретный, и один испытуемый как более интенсивный, чем дискретный.

Более того, испытуемые оценивали естественность и приятность каждого режима сенсорной обратной связи по свободно выбранной непрерывной шкале (рис. 6). Впоследствии нормализованные результаты оценки субъективной естественности (по шкале от 0 до 10, где 10 — совершенно естественно) составили: $3,5 \pm 1,3$ (среднее \pm стандартное отклонение) для непрерывного режима, $3,1 \pm 2,6$ для дискретного режима и $3,1 \pm 0,9$ для гибридного режима. обратная связь. Что касается приятности стимуляции, субъективные оценки составили (по шкале от 0 до 10, где 10 — чрезвычайно приятная): $7,9 \pm 2,6$ для непрерывной, $7,2 \pm 1,6$ для дискретной и $7,2 \pm 1,6$ для гибридной.

Обсуждение

Упреждающее управление миоэлектрическим протезом основано на внутреннем представлении пользователя или внутренней модели^{20,31} того, как выполнять такие задачи, как дотягивание и захват. У здоровых субъектов внутренняя модель постоянно обновляется с использованием соматосенсорной информации, предоставляемой неповрежденными биологическими сенсорами. Пользователи миоэлектрических протезов, лишённые соматосенсорной обратной связи, не могут должным образом обновлять такие внутренние модели, что приводит к ухудшению контроля^{32,33}. Существующая литература в этой области предполагает, что разомкнутого управления может быть достаточно для сохранения внутренних моделей^{34–38}. Однако в предыдущей работе мы обнаружили, что, несмотря на наличие интерфейса управления с высоким разрешением (через имплантированные электроды) и случайной сенсорной обратной связи, более богатой, чем в обычных лучковых протезах (оссеоперцептивной в дополнение к зрительной и слуховой)³⁹, пользователи протезов не сохраняли естественная линейная зависимость между силами захвата и нагрузки во время эксплуатации объекта. Здесь мы обнаружили, что, дополняя случайную сенсорную обратную связь искусственной тактильной обратной связью посредством прямой нейронной стимуляции, наблюдалось хватательное поведение, близкое к нормальному. Причиной этого улучшения может быть непосредственная польза от тактильной информации, предоставляемой в режиме реального времени, а также то, что внутренняя модель эффективно обновлялась благодаря обратной связи на начальном этапе ознакомления. Задание, использованное в этом эксперименте, представляло собой невариантное повторяющееся упражнение, обычно выполняемое с чистым упреждающим контролем вскоре после короткого этапа ознакомления. Согласно байесовским моделям сенсомоторного обучения, такая быстрая адаптация может указывать на меньшую неопределенность в сенсорной обратной связи, доступной в данный момент (т. е. сложной сенсорной информации из всех каналов, доступных в ходе выполнения задачи), чем в оценке состояния или прямом моторном прогнозировании^{23–25}. Характеристики S3 подтверждают эту гипотезу, поскольку он уже был опытным пользователем протеза с потенциально сильным упреждающим контролем, для которого тактильная обратная связь не имела положительного эффекта. Однако наши результаты ограничены количеством субъектов, и необходимы дальнейшие эксперименты в этом отношении, чтобы оценить влияние различных методов нейростимуляции на обновление внутренних моделей.

Кроме того, объект был схвачен за счет активации протезной руки, но жил без помощи локтевого сустава. Человек с неповрежденной биологической рукой будет использовать синергическую активацию локтевых и плечевых суставов, тогда как наши участники могли полагаться только на движения плеч. Использование исключительно движений плеча для поддержания объекта является обычным способом выполнения таких задач у пользователей, длительное время использующих чресплечевые протезы, и, таким образом, становится их новой нормой. Поведение наших участников, как видно на рис. 3, похоже, подтверждает это: координация хватания и подъема S1 и S2 в состоянии отсутствия обратной связи соответствует ожиданиям пользователей протезов, а гибридная обратная связь повлияла на координацию хватания и подъема. S3, с другой стороны, продемонстрировал умелую хватательную координацию, также без обратной связи. Однако для подтверждения наших выводов необходимо провести дальнейшую работу по трансрадиальным ампутациям.

Результаты нашего первого эксперимента согласуются и дополняют результаты недавно опубликованного тематического исследования Клемента и др., которые предоставили одному испытуемому внутринейронную сенсорную обратную связь во время выполнения PLT40. У этого испытуемого наблюдалось уменьшение средней задержки между усилием захвата и нагрузкой с 320 мс до 211 мс, когда

переход от отсутствия обратной связи к нейронной обратной связи с использованием эквивалента нашего подхода непрерывной стимуляции. Наши испытуемые показали значительно более короткую медианную задержку — 226 мс при отсутствии обратной связи, которая была дополнительно снижена до 176 мс при использовании подхода гибридной стимуляции. Что касается продолжительности фазы нагрузки без сенсорной обратной связи, наши испытуемые показали медиану 460 мс по сравнению с 480 мс в одном исследовании 40. Этот показатель был снижен до 320 мс в нашем исследовании и 330 мс в одном исследовании, оба показателя приближаются к близкий к естественному уровню 300 мс у субъектов без ампутированных ног²⁰. Лучшие результаты наших испытуемых в условиях отсутствия обратной связи, несмотря на невыгодный уровень ампутации (трансгумеральная или трансрадиальная), можно объяснить разницей в интерфейсе управления. В то время как испытуемый в единственном исследовании использовал поверхностные электроды для управления и подвеску в гнезде для механического крепления, наши испытуемые имели более надежный интерфейс управления с более высоким разрешением с использованием имплантированных электродов и прямого прикрепления к скелету, что, как было показано, улучшает управляемость протезами [рук3](#) , [18](#). Однако эти два исследования характеризовались несколькими различиями (например, тип имплантированных электродов, уровень ампутации, используемый протез, расположение отраженных ощущений), и поэтому мы призываем к дополнительным сравнениям между двумя интерфейсами управления для подтверждения нашей гипотезы.

Наш второй эксперимент сопоставим с работой Дженмальма и др. [26](#) с людьми без ампутированных ног, и он был разработан для количественной оценки реакции испытуемых на неожиданные изменения веса объекта и возникающую в результате неопределенность управления с прямой связью. Мы обнаружили, что тактильная обратная связь обеспечивает более быстрый контроль, чем отсутствие обратной связи (более короткие фазы нагрузки и более высокие показатели силы захвата), что можно интерпретировать как указание на то, что такая обратная связь облегчает компенсаторные реакции после неожиданного изменения веса. При переходе от более легкого предмета к более тяжелому ожидалось значительное увеличение продолжительности фазы нагрузки²⁶. Хотя мы могли наблюдать эту тенденцию во всех режимах обратной связи, она была статистически значимой только для S1 с использованием режима дискретной стимуляции ($p = 0,02$). Вероятно, это произошло из-за гораздо меньшей разницы между гириями, использованными в нашем эксперименте. Дженмалм и др. использовали гири 230 г и 830 г, что более чем в три раза больше. Вместо этого в нашем случае гири были либо в 1,5, либо в 2 раза тяжелее, и, таким образом, небольшого увеличения силы захвата уже было достаточно, чтобы поднять более тяжелый предмет. Кроме того, испытуемые выполняли эту часть эксперимента с большей обратной связью, чем в первом эксперименте, тщательно обрабатывая информацию, связанную с изменением веса и выполнением задания. Этот аргумент подтверждается наблюдением, что во втором эксперименте все испытуемые были медленнее по всем временным показателям.

В частности, фазы нагрузки оказались значительно длиннее, чем ожидалось при уверенном захвате с прямой связью (см. анализ эксперимента 1). Хватание на основе обратной связи также уменьшило эффект «неожиданности» неожиданного изменения веса (см. также Рисунок S6 — Дополнительные материалы). Что касается максимальной скорости изменения силы захвата во время фазы нагрузки, Jenmalm et al. не наблюдали существенных различий между испытаниями с внезапным увеличением веса, и мы тоже. Интересно, что показатели силы захвата в целом были выше при тактильной обратной связи (особенно при дискретном и гибридном режиме), чем при отсутствии обратной связи, что позволяет предположить, что обратная связь делала испытуемых более уверенными во время захвата. Впервые было обнаружено, что нейронная обратная связь улучшает эффективность хватания в условиях неопределенности в ходе систематической и хорошо известной оценки, весьма репрезентативной для повседневной функциональности протеза, и, что немаловажно, с прямой ссылкой на результаты аналогичного теста, проведенного с субъектами, не имеющими ампутированных ног. С клинической точки зрения это имеет решающее значение, поскольку непредсказуемые ситуации возникают постоянно во время повседневной деятельности. Более того, как особенно подчеркивается в S3, люди с ампутированными конечностями уже могут быть достаточно опытными, чтобы не требовать дополнительной обратной связи для выполнения задачи в прогнозируемых условиях, и, таким образом, эффективность интерфейсов обратной связи в этих сценариях может быть снижена. Любопытно, что S3 показал себя даже лучше, чем S2, хотя оба являются опытными пользователями протезов. Частично это может быть связано с тем, что S3 имеет более интуитивное управление через TMR; тем не менее, S1 также получил TMR и не показал производительности, сравнимой с S3. Байесовские модели предполагают, что уверенность S3 в своей моторной оценке выше, чем его уверенность в информации, полученной через сенсорную обратную связь (в пределах ограниченного периода времени этого исследования). Тис подчеркивает важность тестирования новых систем на экспериментальных установках, максимально напоминающих реальные, функционально значимые задачи, и отхода от парадигм, которые представляют собой необычное использование протезов (например, задачи манипулирования и распознавания при отсутствии визуальной обратной связи).

Можно утверждать, что гибридный режим превосходит непрерывный режим, поскольку в последнем амплитудная модуляция начинается постепенно с порогов восприятия. Начало предоставления обратной связи на пороге восприятия означает, что первый контакт ощущался с самой слабой, едва заметной интенсивностью. Предостережение в отношении этого подхода заключается в том, что стимуляция, которая четко ощущается при исследовании порога восприятия, когда субъект сидит и сосредоточен, может быть не ощутима во время активных манипуляций с объектами. Когнитивные усилия, необходимые для выполнения повторений «Pick» и «Lif», могли препятствовать восприятию на начальном этапе взаимодействия с объектом, когда амплитуда стимуляции была пропорциональна силе захвата и, следовательно, невелика. Тот факт, что использование непрерывной стимуляции с обратной связью замедляло испытуемых S2 и S3, может быть свидетельством такого эффекта, возможно, потому, что испытуемые ждали, пока стимуляция станет более четко воспринимаемой, прежде чем приступить к фазе жизни. Напротив, гибридный режим с биоинспирированной начальной вспышкой импульсов, подаваемой при контакте²⁰, позволяет избежать этой проблемы и, возможно, направляет внимание испытуемых на последующую непрерывную обратную связь. Дискретный режим, даже если он, казалось бы, лучше, чем непрерывный, не превзошел гибридный, а это говорит о том, что постоянный вывод знаний о силе захвата может быть полезным. Гибридный режим, который мы использовали, примерно напоминал более сложные биомиметические модели, которые были опубликованы недавно и разработаны независимо⁴¹. В двух недавних тематических исследованиях с участием одного⁴² и двух⁴³ субъектов нейростимуляция с использованием указанных моделей, учитывающих агрегированную нервную активность, воспринималась как более «естественная»⁴³ и было обнаружено, что она улучшает ловкость^{42,43}.

стратегии амплитудной модуляции, сравнимые с используемым здесь непрерывным режимом. Однако, учитывая небольшое количество обследованных субъектов, необходимы дополнительные исследования, чтобы обобщить любые результаты на более широкий круг функциональных задач.

В соответствии с предыдущими исследованиями сенсорной обратной связи посредством прямой нервной стимуляции^{3,44–46}, качественный опыт воспринимаемых ощущений описывался как парестезия, вызывающая «электрические», «покалывающие» или «жуужащие» качества. Подобные качества наблюдались при чрескожной электростимуляции^{27,47}. Несмотря на то, что некоторые способы пульсовой модуляции были описаны для преобразования парестезии в более естественные качества⁴⁸, эти

результаты еще не были воспроизведены⁴⁸. Однако, в дополнение к вышеупомянутым парестетическим ощущениям, наши испытуемые также сообщили о более естественных ощущениях, таких как «давление» и «прикосновение», что согласуется с сообщениями других групп^{42,44,45,49,50}. Наличие ощущений, которые можно признать естественными, может быть причиной того, что субъекты сообщают о «возможно» или «почти» естественном опыте⁵¹. Другой причиной может быть тот факт, что, хотя качество ощущений маскируется сопутствующими ощущениями парестезии, оно, тем не менее, соматотопически уместно и, следовательно, интуитивно и естественно в этом отношении. Это имеет первостепенное значение, поскольку предполагает, что обеспечение интуитивной сенсорной обратной связи посредством нейронной стимуляции, которая воспринимается как естественная по местоположению, но не по качеству, по-прежнему обеспечивает значительные функциональные преимущества в управлении протезами конечностей⁵².

Интересно, что хотя естественность подаваемых сенсорных режимов была довольно низкой, приятность была оценена высоко. Фактически, после перехода в непрерывный режим S1 заявил: «Мне нужна обратная связь. [...] Это чувство было бы приятно, если бы можно было хватать овощи или прикасаться к людям. [...] [Это] было особенно полезно при поднятии тяжелых предметов».

Более того, S2, говоря о хрупких предметах на этапе ознакомления с гибридным режимом, заявил: «Я знаю, что тяжелый предмет вот-вот сломается, потому что чувствую, что хватаю слишком сильно». Возможно, есть небольшая тенденция, связывающая приятность и полезность обратной связи. S1 и S2, которые, казалось, извлекли выгоду из обратной связи, оценили приятность выше (среднее значение S1: 7,3, среднее значение S2: 9,3), чем S3 (среднее значение: 5,7), который, похоже, не получил выгоды от обратной связи. В целом все испытуемые согласились с идеей, что «[обратная связь] не обязательно должна быть естественной, чтобы быть полезной». Это отражает предыдущие открытия, показывающие, что полезная сенсорная обратная связь — даже совершенно неестественная, модально несоответствующая вибротактильная обратная связь — ценится пользователями протезов^{21,28}. Похоже, существует сильная потребность в обратной связи, даже если она далека от того, чтобы обеспечить такой же естественный опыт, как неповрежденная биологическая конечность. Кроме того, поскольку мы стремимся обеспечить долгосрочную обратную связь, а существующие нервные интерфейсы ограничены в своей способности воздействовать на определенные афференты, возможно, важнее сосредоточиться на повышении приятности, а не естественности, по крайней мере, на данный момент.

Ограниченное количество субъектов в этом исследовании не позволило провести комплексный статистический анализ. Тем не менее, это первое исследование, в котором изучается влияние инвазивных интерфейсов на управление протезами верхних конечностей у трех субъектов, использующих одну и ту же установку. Важно отметить, что наши результаты показали, что вариабельность только между тремя субъектами уже может привести к различным результатам, и поэтому мы приглашаем к новым исследованиям, которые оценивают нейропротезирование с участием более крупных когорт субъектов, чем доступны в настоящее время.

Материалы и методы

Тематика: e- OPRA и TMR. Для участия в этом исследовании были набраны три субъекта с чреспечевой ампутацией (обозначаемые как S1, S2 и S3). Более подробную информацию об этих предметах можно найти в работе Ортис-Каталан и др.⁵³, а также Миддлтона и Ортис-Каталан⁵⁴. Вкратце, субъектам S1 и S3 была имплантирована нервно-мышечная система имплантатов e-OPRA (Integrum, Швеция) в 2017 году, тогда как S2 была имплантирована ранее в 2013 году³.

. Кроме того, S1 и S3 подверглись хирургической процедуре целевой реиннервации мышц (TMR), направленной на получение интуитивных миоэлектрических сигналов для открытия и закрытия рук. Эпимизиальные электроды были имплантированы в мышцы бицепса и трицепса (естественно иннервируемые и TMR), доступ к которым осуществлялся через систему имплантатов e-OPRA. Кроме того, e-OPRA включала в себя 4-контактные манжетные электроды, расположенные на срединном нерве для S1 и S3 и на локтевом нерве для S2. Испытания, о которых сообщается в этом исследовании, проводились примерно в августе 2018 года. Все описанные здесь методы проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование было одобрено Шведским региональным этическим комитетом в Гетеборге (Dnr: 769-12), и все участники предоставили письменное информированное согласие.

Протез конечности: датчики и управление. Субъекты проводили эксперименты, управляя изготовленной по индивидуальному заказу протезной установкой, механически прикрепленной к культе посредством зажимного механизма над чрескожной частью остеоинтегрированного имплантата. Протезная установка включала исследовательскую роботизированную руку IH2 Azzurra (Prensilia SRL, Италия), стандартный протез локтя (OttoBock, Германия) и искусственный контроллер конечностей (ALC). Те ALC — это специально разработанная встроенная система, предназначенная для управления протезированием с замкнутым контуром. Он служит двойной цели: записи ЭМГ для контроля движения протеза и обеспечения сенсорной обратной связи посредством нейронной стимуляции⁵⁵.

Рука Te IH2 Azzurra управлялась посредством прямого управления (также известного как управление «один к одному»), состоящего из прямого сопоставления скорости каждого движения со средним абсолютным значением соответствующего канала (пропорциональное управление скоростью), рассчитанным из 100 неперекрывающиеся окна данных ЭМГ, отобранных с частотой 500 Гц, в мс. ЭМГ имела фильтрацию верхних частот на частоте 20 Гц, фильтрацию нижних частот на частоте 250 Гц и режесторную фильтрацию на частоте 50 Гц. Пороги прямого контроля были настроены для каждого испытуемого, чтобы обеспечить оптимальный контроль движений открывания и закрывания руки в позе трехпальцевого захвата.

На руке было установлено шесть датчиков нагрузки, предназначенных для отслеживания тангенциальных и нормальных сил, приложенных к большому, указательному и среднему пальцам. Абсолютные значения тангенциальной и нормальной сил, измеренных на большом, указательном и среднем пальцах, сначала суммировались для получения уникального положительного комбинированного значения, представляющего общую силу, измеренную на руке IH2 Azzurra. Это значение сравнивалось с порогом контакта, который в первую очередь необходим для маскировки собственных шумовых колебаний шести датчиков нагрузки. В непрерывном и гибридном сенсорных режимах после преодоления порога контакта измеренные силы затем сопоставлялись с ближайшим пропорциональным значением амплитуды стимуляции в пределах конкретного диапазона каждого субъекта. Задержка обработки между моментами поступления новой информации от датчиков на кончиках пальцев и началом стимуляции составила 19:27 мс (медиана: IQR).

Экспериментальный дизайн. Для всех испытуемых эксперимент начался с обширной тренировки, направленной на установление личных настроек испытуемых как для контроля, так и для сенсорной обратной связи (более подробная информация представлена в соответствующих разделах). Затем следовал этап ознакомления с каждым режимом сенсорной обратной связи, который заключался в захвате, оживлении, перемещении и перестановке бьющихся предметов (блоков) с одной стороны на другую стены высотой 15 см. Это нужно было выполнять как можно быстрее, но не нарушая

объекты, аналогично виртуальным яйцам test21. Блоки Те были представлены случайным образом и имели разные размеры, вес и разрушающую силу (рис. S7 — Дополнительные материалы):

- | | |
|--------------------------|-----------------------------|
| (1) 200 г, 50×70×70 мм3 | , желтый, обрыв при 4,90 Н |
| (2) 300 г, 50×70×85 мм3 | , красный, обрыв при 7,16 Н |
| (3) 400 г, 50×70×100 мм3 | , черный, обрыв при 9,38 Н. |

На этапе ознакомления также проверялась правильность функционирования ансамбля сенсорной обратной связи и настройки управления. Сеанс обучения и ознакомительный этап длился от 10 до 20 минут на каждого испытуемого.

Те PLT использовался для оценки координации движений испытуемых при использовании протеза в контексте обычного хватания (Эксперимент 1)29 и непредсказуемого хватания из-за неизвестного веса объекта (Эксперимент 2)30,56. Это испытание проводилось с использованием другого испытательного объекта, состоящего из пластикового блока размером 40 × 45 × 130 мм3 массой 200 г с тремя встроенными тензодатчиками, два из которых измеряли силу захвата, приложенную перпендикулярно к захватываемым поверхностям, и один измерял силу нагрузки, приложенную по касательной к поверхности захвата. объект перед подъемом (рис. 1A). Механизм магнитной фиксации, управляемый через программный интерфейс, позволял бесшумно подключать до двух дополнительных весов по 100 г каждый, в результате чего получалась та же комбинация весов, что и на этапе ознакомления (200 г, 300 г, 400 г) (рис. S7 — Дополнительные материалы). В ходе двух экспериментов не было установлено порогов нарушения. Однократное повторение PLT требовало от испытуемого (1) переместить руку, чтобы дотянуться до объекта, (2) схватить объект, (3) поднять объект на несколько сантиметров над столом, (4) переместить объект на стол. и, наконец, (5) отпустить объект. Эксперименты 1 и 2 состояли из двух и трех сеансов соответственно по 20 повторений каждый, и испытуемым было поручено выполнять тест в удобном для них темпе. В Эксперименте 1 вес тест-объекта всегда составлял 200 г, а в Эксперименте 2 вес тест-объекта случайным образом менялся между жизнью26. Второй эксперимент PLT был предназначен для оценки координации движений в условиях неопределенности. Изменения веса были замаскированы и рандомизированы, но испытуемые знали, что после каждого изменения вес останется прежним еще как минимум в двух повторениях. Максимальное количество повторений одного веса составляло 5 (неизвестно испытуемым). Случайный порядок изменения весов проверялся вручную, чтобы обеспечить сбалансированное распределение между всеми весами и переходами. Второй эксперимент PLT был предназначен для оценки координации движений в условиях более высокой неопределенности.

Чтобы оценить субъективные качества предоставленных режимов обратной связи, испытуемые отвечали на краткий вопросник (Анкета S1 - Дополнительные материалы) один раз для каждого режима обратной связи после завершения всех тестов. Анкета начиналась со свободного описания восприятия, чтобы собрать впечатление от восприятия, не возлагая на испытуемого никаких ожиданий. Десять мы спросили, можно ли и каким образом воспроизвести восприятие на контралатеральной конечности, чтобы понять, можно ли его сравнить с естественным57. Мы стремились квалифицировать восприятие с помощью списка из 16 качественных дескрипторов, из которых испытуемые могли выбирать любое количество или даже определять новые. Этот список был вдохновлен предыдущими работами27,47. Наконец, мы попросили испытуемых оценить субъективную интенсивность, естественность и приятность ощущений по свободно выбранной шкале. Для анализа оценки были переведены в 11-балльную (от 0 до 10) шкалу.

Режимы сенсорной обратной связи. Профили сил, измеренные с датчиков на кончиках пальцев роботизированной руки, использовались для приведения нейростимулятора в один из трех различных режимов обратной связи (рис. 1):

- (1) Непрерывная модуляция (CONT) амплитуды тока, линейно пропорциональная модулю измеренных сил захвата и нагрузки (см. ниже). Импульсы Те подавались с постоянной частотой 30 Гц58, а амплитуда тока обновлялась каждые 3 импульса (100 мс).
- (2) Дискретная стимуляция (DESC) с фиксированными параметрами в соответствии с событиями прикосновения и отпускания21. Импульсы Те подавали при постоянной амплитуде тока 150% порога восприятия и постоянной частоте 100 Гц пачкой из 5 импульсов (50 мс).
- (3) Гибрид двух предыдущих режимов (HYBR). Непрерывная модуляция амплитуды тока, как в режиме 1, в сочетании с пакетом из 5 импульсов более высокой частоты в соответствии с дискретными событиями прикосновения и отпускания, как в режиме 2.

Эти режимы обратной связи были разработаны с учетом современных знаний в области сенсомоторного контроля и биологического участия быстроадаптирующихся (FA) и медленно адаптирующихся (SA) нервных волокон на различных этапах манипулирования объектами в задачах по захвату и жизни20. Кроме того, в непрерывном и гибридном режиме усиление давления на кончики пальцев приводило к усилению стимуляции, то есть к усилению рекрутирования нервных волокон, а также к увеличению площади стимуляции, как и в случае с естественными руками59. Поэтому мы представляем эти режимы сенсорной обратной связи как биологически обусловленные, и в рамки данного исследования не входит оценка того, напоминают ли эти режимы биологические окймления нервных волокон FA и SA. Целью исследования является функциональность управления протезом и, в частности, координация движений как соотношение между силой захвата и нагрузкой, прикладываемой во время захватывающего и поднимающего взаимодействия с объектом.

Для сравнения PLT проводили в каждом режиме сенсорной обратной связи, а также в режиме без обратной связи. Порядок выполнения различных режимов был рандомизирован для каждого испытуемого (Таблица S1 – Дополнительные материалы), и мы старались оставлять не менее 4 часов между каждым режимом, когда это было возможно. Испытуемые не знали используемого режима сенсорной обратной связи и порядка его выполнения, а логика этих режимов им не была четко объяснена.

Сенсорная характеристика и нервная стимуляция. Нейронная стимуляция основывалась на катодно-первых, прямоугольных, биполярных (межимпульсная задержка 50 мкс), асимметричных (10:1), сбалансированных по заряду, управляемых током электрических импульсах. Стандартизированная сводка параметров стимуляции, предложенная Günter et al. [58](#) доступен в таблице S2 дополнительных материалов. Для стимуляции использовали только один контакт манжетного электрода на каждого испытуемого. Этот контакт был обнаружен после полной характеристики всех контактов с точки зрения импеданса, минимального и максимального порогов восприятия и места соматотопического восприятия. Импеданс T_e измерялся с помощью встроенной автоматизированной процедуры, которая стимулировала контакт синусоидальными токами (частотой 500 и 1000 Гц) и считывала полученные напряжения. Эти результаты затем были визуальным подтверждены с помощью аналогичной ручной процедуры, выполненной с помощью осциллографа. Минимальный порог восприятия определялся посредством прямой обратной связи испытуемых после одиночной импульсной стимуляции. Испытуемых удобно усадили перед компьютером и попросили сообщить, воспринимают ли они данный нервный стимул или нет. Импульсы T_e подавались с разными комбинациями амплитуды и ширины, всегда перемещаясь от меньшего к большему заряду.

Для каждого испытуемого ширина импульса, используемая в ходе эксперимента, была установлена так, чтобы обеспечить восприятие одиночного импульса. После определения ширины импульса испытуемые выбирали максимальный порог амплитуды тока восприятия как самую сильную стимуляцию, которая все еще воспринималась как приятная. Шаги амплитуды между минимальным и максимальным пределами тока предварительно устанавливались разрешением стимулятора, размер шага которого зависел от диапазона тока. В частности, доступный размер шага составлял 10 мкА для токов от 20 до 260 мкА, 20 мкА между 260 и 500 мкА и 50 мкА между 500 и 1000 мкА. Наконец, было проверено, что испытуемые воспринимают все шаги амплитуды. Проверка заключалась в подаче импульсов от минимального до максимального пределов тока с возрастающей последовательностью амплитуды и предложении испытуемым подсчитать воспринимаемые шаги между ними. Эту процедуру проводили дважды для каждого субъекта.

Анализ данных и статистические методы. В первом эксперименте с PLT координацию движений оценивали через уровень координации силы захвата и нагрузки, определяемый количественно как временная задержка между моментами, когда силы захвата и нагрузки достигали 50% силы нагрузки, измеренной при подъеме. Кроме того, мы рассчитали другие временные показатели: на разных этапах PLT, а именно продолжительность фазы нагрузки, продолжительность фазы освобождения и продолжительность пробного периода (рис. 1) [56](#). Для второго эксперимента с PLT, в котором вес между испытаниями тест-объект менялся случайным образом, фокус был перенесен на эффект сенсорной обратной связи при двух типах неопределенностей: внезапном увеличении веса и внезапном уменьшении веса. Метрики и анализ, использованные в этой части исследования, были вдохновлены аналогичными экспериментами с биологическими руками, проведенными Джеммалом и др. [26](#). В частности, мы проанализировали изменения веса, разделив их на группы «от более легкого к более тяжелому» и «от более тяжелого к более легкому».

Корректирующие действия (т.е. определенное поведение), вызванные неожиданным изменением веса в определенном «направлении», были одинаковыми независимо от самого веса. Десять, мы сравнили испытания, предшествующие изменению веса, испытания, в которых вес изменился, испытания, последовавшие за изменением веса, и последние испытания в каждой серии последовательных одинаковых весов. Метриками были продолжительность фазы нагрузки и максимальная скорость захвата, рассчитанная как пиковое значение различий между каждым измерением силы захвата во время фазы нагрузки.

Все наборы данных были проанализированы с использованием встроенных статистических функций MATLAB 2018a (MathWorks, США). Учитывая ограниченное количество субъектов, статистические тесты проводились только на основе данных одного и того же субъекта. Однако было показано, что объединенные данные всех испытуемых упрощают визуализацию, особенно для второго эксперимента. Одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова ($p > 0,7$) использовался для проверки нормальности распределений наборов данных. Поскольку наборы данных демонстрировали как нормальное, так и ненормальное распределение, в зависимости от случая использовались тесты ANOVA или Крускала-Уоллиса, за которыми следовал тест множественного сравнения с поправкой Бонфери-Рони. Во всех случаях значение p ниже 0,05 считалось эталонным для статистической значимости.

На рисунках статистическая значимость представлена в соответствии со следующими обозначениями: * = $p < 0,01$, ** = $p < 0,001$.

Доступность данных

Данные и материалы, полученные в ходе данного исследования, могут быть предоставлены по обоснованному запросу.

Поступила: 3 марта 2020 г.; Принято: 11 июня 2020 г.

Published online: 16 July 2020

Рекомендации

1. Гербертс П., Кадефорс Р., Кайзер Э. и Петерсен И. Имплантация микросхем для миоэлектрического управления протезами. *Дж. Боун Джет. Хирург.* Бр. 50, 780–791 (1968).
2. Анани А.Б., Икеда К. и Кернер Л.М. Способность человека различать различные параметры при афферентной электрической стимуляции нервов. с особым упором на сенсорную обратную связь протезов. *Мед. Биол. англ. Вычислитель.* 15, 363–373 (1977).
3. Ортис-Каталан М., Хоканссон Б. и Бранемарк Р. Оссеоинтегрированный человеко-машинный шлюз для долгосрочной сенсорной обратной связи. и двигательный контроль искусственных конечностей. *наук. Перевод Мед.* 6, 257re6 (2014).
4. Паскина, П.Ф. и др. Первая человеческая демонстрация полностью имплантированной системы миоэлектрических датчиков для управления усовершенствованным электро-механическим протезом руки. *Дж. Нейроски. Методы* 244, 85–93 (2015).
5. Салмингер С. и др. Долгосрочная имплантация внутримышечных датчиков и нервных трансферов для беспроводного управления роботизированными руками в вышеперечисленных странах. люди с ампутированными локтями. *наук. Робот.* 4, eaam6306 (2019).
6. Тан, Д.В., Шифер, М.А., Кейт, М.В., Андерсон, Дж.Р. и Тайлер, Д.Д. Нейронный интерфейс обеспечивает долговременное стабильное естественное прикосновение. восприятие. *наук. Перевод Мед.* 6, 257ra138 (2014).
7. Пейдж, Д.М. и др. Двигательный контроль и сенсорная обратная связь улучшают фиксацию протеза и уменьшают фантомные боли после длительной ампутации руки. *Передний. Хм. Неврология.* 12, 1–16 (2018).
8. Петрини Ф.М. и др. Шестимесячная оценка протеза руки с интраневральной тактильной обратной связью. *Анна. Нейрол.* 85, 137–154 (2019).
9. Ортис-Каталан, М. Нейроинженерия: Расшифровка нейронного диска. *Нат. Биомед. англ.* <https://doi.org/10.1038/s41551-017-0034> (2017).
10. Диллон Г.С. и Хорч К.В. Прямая нейронная сенсорная обратная связь и контроль протезной руки. *IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация.* англ. 13, 468–472 (2005).

11. Распопович С. и др. Восстановление естественной сенсорной обратной связи в двунаправленных протезах рук, работающих в режиме реального времени. *наук. Перевод Мед.* 6, 222ра19 (2014).
12. Шифер М., Тан Д., Сидек С.М. и Тайлер Д.Д. Сенсорная обратная связь за счет стимуляции периферических нервов улучшает выполнение задач у людей с потерей верхних конечностей, использующих миоэлектрический протез. *Дж. Нейронная инженерия.* 13, 016001 (2016).
13. Шифер М.А., Грачик Е.Л., Сидик С.М., Тан Д.В. и Тайлер Д.Д. Искусственная тактильная и проприоцептивная обратная связь улучшает производительность и уверенность при выполнении задач по идентификации объектов. *PLoS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207659> (2018).
14. Оддо, СМ и др. Интраневральная стимуляция вызывает распознавание структурных особенностей по кончику искусственного пальца у интактных и ампутированных людей. *люди. Элайф* 5 (2016).
15. Д'Анна Э. и др. Протез руки замкнутого цикла с одновременной внутринейральной тактильной и позиционной обратной связью. *наук. Робот.* 4, eaau8892 (2019).
16. Золло Л. и др. Восстановление тактильных ощущений через нейронные интерфейсы для управления бионическими руками в режиме реального времени. *наук. Робот.* 4, eaau9924 (2019).
17. Паркер П., Энглхарт К. и Хаджинс Б. Обработка миоэлектрических сигналов для управления механическими протезами конечностей. *Дж. Электромиогр. Кинезиол.* 16, 541–548 (2006).
18. Мاستину Э. и др. Контроль хвата и координация движений с помощью имплантированных и поверхностных электродов при захвате остеointегрированной рукой-протезом. *Дж. Нойроенг. Реабилитация.* 16, 49 (2019).
19. Бранемарк Р. и др. Новая остеointегрированная чрескожная протезная система для лечения пациентов с трансформальной ампутацией. *ция: проспективное исследование 51 пациента. Боун Джет.* Ж 96-Б, 106–113 (2014).
20. Йоханссон Р.С. и Фланнаган Дж.Р. Кодирование и использование тактильных сигналов кончиков пальцев в задачах манипулирования объектами. *Наг. Преподобный. Неврология.* 10, 345–359 (2009).
21. Клементе Ф., Д'Алонзо М., Контроцци М., Эдин Б.Б. и Чиприани С. Неинвазивная, дискретная по времени обратная связь при контакте и освобождении объекта улучшает контроль захвата миоэлектрических трансрадиальных протезов с замкнутым контуром. *IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация.* англ. 24, 1314–1322 (2016).
22. Йоханссон Р.С., Хэгер К. и Бэкстрем Л. Соматосенсорный контроль точности захвата во время непредсказуемых тянущих нагрузок: III нарушение ментации во время цифровой анестезии. *Эксп. Мозговой Рес.* 89, 204–213 (1992).
23. Кердинг К.П. и Вольперт Д.М. Байесовская интеграция в сенсомоторном обучении. *Природа* <https://doi.org/10.1038/nature02169> (2004).
24. Вэй, К. Неопределенность обратной связи и оценки состояния определяет скорость двигательной адаптации. *Передний. Вычислит. Неврология.* 4 (2010).
25. Джонсон Р.Э., Кординг К.П., Харгроув Л.Дж. и Сенсингер Дж.В. Приводит ли контроль ЭМГ к отчетливой двигательной адаптации? *Передний. Неврология.* 8, 1–6 (2014).
26. Дженмалм П., Шмитц К., Форсберг Х. и Эрсон Х.Х. Легче или тяжелее, чем предполагалось: нейронные корреляты корректирующих механизмов. *низмы во время ошибочно запрограммированной жизни. Дж. Нейроски.* 26, 9015–9021 (2006).
27. Д'Алонзо М., Энгельс Л.Ф., Контроцци М. и Сиприани К. Электрокожная стимуляция ладони вызывает отраженные ощущения на ладони. *цели, но не на ампутированных пальцах. Дж. Нейронная инженерия.* 15, 016003 (2018).
28. Маркович М. и др. Клиническая значимость усовершенствованной искусственной обратной связи в управлении многофункциональным миоэлектрическим протезом. *Дж. Нойроенг. Реабилитация.* <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0371-1> (2018).
29. Чиприани К., Сегил Дж. Л., Клементе Ф., Вейр Р. Ф. и Эдин Б. Люди могут интегрировать обратную связь о дискретных событиях в свою сенсомоторную систему. *управление роботизированной рукой. Эксп. Мозговой Рес.* 232, 3421–3429 (2014).
30. Форсберг, Х., Элиассон, А.С., Киношита, Х., Йоханссон, Р.С. и Вестлинг, Г. Развитие человеческого точного захвата I: Базовые координаты. *пир силы. Эксп. Мозговой Рес.* 85, 451–457 (1991).
31. Кавато, М. Внутренние модели управления двигателем и планирования траектории. *Курс. Мнение. Нейробиол.* [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)00028-8](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)00028-8) (1999).
32. Лам П.С., Блэк И., Холли Р.Дж., Барт Дж. и Дромерик А.В. Внутренние модели пользователей протезов верхних конечностей при захвате и жизнь хрупкого предмета с помощью протеза конечности. *Эксп. Мозговой Рес.* 232, 3785–3795 (2014).
33. Шехата, А.В., Схема, Э.Дж. и Сенсингер, Дж.В. Оценка внутренней прочности модели и характеристик миоэлектрического протеза. *стратегии контроля. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация.* англ. 26, 1046–1055 (2018).
34. Хермсдорфер Дж., Элиас Э., Коул Дж. Д., Куани Б. М. и Новак Д. А. Сохраненные и нарушенные аспекты силы захвата с прямой связью. *контроль после хронической соматосенсорной деферентации. Нейрореабилитация. Neural Repair* 22, 374–384 (2008).
35. Сондерс И. и Виджаякумар С. Роль процессов прямой и обратной связи для управления протезами с обратной связью. *Дж. Нойроенг. Реабилитация.* 8, 60 (2011).
36. Нину А. и др. Управление захватом с помощью миоэлектрического протеза руки с обратной связью: какие переменные обратной связи являются значимыми для силового контроля? *IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация.* англ. 22, 1041–1052 (2014).
37. Дозен С. и др. Построение внутренней модели миоэлектрического протеза с помощью замкнутого контура управления для последовательного и рутинного захвата. *Эксп. Мозговой Рес.* 233, 1855–1865 (2015).
38. Дозен С. и др. Многоканальная электротактильная обратная связь с пространственным и смешанным кодированием для регулирования силы захвата в замкнутом контуре. *протезы рук. IEEE Транс. Нейронная система. Реабилитация.* англ. 25, 183–195 (2017).
39. Клементе Ф. и др. Осязание и слух опосредуют остеоперцепцию. *наук. Реп.* 7, 45363 (2017).
40. Клементе Ф. и др. Внутринейронная сенсорная обратная связь восстанавливает контроль силы захвата и координацию движений при использовании протеза руки. *Дж. Нейронная инженерия.* 16, 026034 (2019).
41. Окоркова Е.В., Хе К., Бенсмайя С.Дж. Биомиметическая модель кодирования для восстановления осязания в бионических руках через нервное соединение. *лицо. Дж. Нейронная инженерия.* <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aae398> (2018).
42. Джордж Дж. А. и др. Биомиметическая сенсорная обратная связь посредством стимуляции периферических нервов улучшает ловкость использования бионической руки. *наук. Робот.* 4, eaax2352 (2019).
43. Валле Г. и др. Биомиметическая внутринейронная сенсорная обратная связь повышает естественность ощущений, тактильную чувствительность и ловкость рук в двунаправленном протезе. *Нейрон* 100, 37-45.e7 (2018).
44. Валле Г. и др. Сравнение линейной частотной и амплитудной модуляции интраневральной сенсорной обратной связи в двунаправленных протезах рук. *наук. Отчет* 8, 16666 (2018).
45. Грачик Е.Л. и др. Нейронная основа воспринимаемой интенсивности естественного и искусственного прикосновения. *наук. Перевод Мед.* 8, 362ра142 (2016).
46. Давис Т.С. и др. Восстановление двигательного контроля и сенсорной обратной связи у людей с ампутациями верхних конечностей с использованием массивов из 96 микроэлектродов, имплантированных в срединный и локтевой нервы. *Дж. Нейронная инженерия.* 13, 036001 (2016).
47. Гэн Б., Йошида К., Петрини Л. и Дженсен В. Оценка ощущений, вызываемых электрокожной стимуляцией предплечья у субъектов, не имеющих инвалидности. *Дж. Реабилит. Рез.* <https://doi.org/10.1682/JRRD.2010.09.0187> (2012).
48. Ортис-Каталан М., Вессберг Дж., Мастину Э., Набер А. и Бранемарк Р. Паттернированная стимуляция периферических нервов вызывает естественные ощущения в отношении местоположения, но не качества. *IEEE Транс. Мед. Робот. Бионика* 1, 199–203 (2019).
49. Грачик Э.Л., Гилл А., Тайлер Дж. и Резник Л.Дж. Преимущества ощущений на опыте руки: качественная серия случаев. *PLoS ONE* 14, e0211469 (2019).
50. Диллон Г.С., Лоуренс С.М., Хатчинсон Д.Т. и Хорч К.В. Остаточная функция в культих периферических нервов у людей с ампутированными конечностями: Значение для нейронного контроля искусственных конечностей. *Дж. Хенд Хирург. Являясь.* 29, 605–615 (2004).
51. Акерли Р., Баклунд Васлинг Х., Ортис-Каталан М., Бранемарк Р. и Вессберг Дж. Тематические исследования в области нейробиологии: вызываемые ощущения и способность к распознаванию в результате стимуляции нервных манжет у человека с ампутированной конечностью с течением времени. *Дж. Нейрофизиология.* 120, 291–295 (2018).
52. Ортис-Каталан, М. Восстановление соматосенсорного восприятия посредством электростимуляции периферических нервов. *Клин. Нейрофизиология.* <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.008> (2018).

53. Ортис-Каталан М., Мاستину Э., Сассу П., Ашманн О. и Бранемарк Р. Автономные нервно-мышечные протезы рук. *Н. англ. Дж. Мед.* 382, 1732–1738 (2020).
54. Миддлтон А. и Ортис-Каталан М. Нервно-мышечно-скелетные протезы рук: личные и социальные последствия жизни с тщательно интегрированной бионической рукой. *Передний. Нейробот.* 14, 39 (2020).
55. Мастину, Э., Доге, П., Боткин, Й., Хаканссон, Б. и Ортис-Каталан, М. Встроенная система для контроля протезирования с использованием имплантированных нервно-мышечных интерфейсов, доступ к которым осуществляется через остеоинтегрированный имплантат. *IEEE Транс. Биомед. Сист. цепей.* 11, 867–877 (2017).
56. Йоханссон Р.С. и Вестлинг Г. Роль рецепторов голей кожи и сенсомоторной памяти в автоматическом контроле точного захвата при работе с более грубыми или скользкими предметами. *Эксп. Мозговой Рес.* 56, 627–632 (1984).
57. Вальбо А.Б., Олссон К.О., Вестберг К.Г. и Кларк Ф.Дж. Микростимуляция одиночных тактильных афферентов человеческой руки. *Мозг* 107, 727–749 (1984).
58. Гюнтер К., Дельбеке Дж. и Ортис-Каталан М. Безопасность долгосрочной электрической стимуляции периферических нервов: обзор современного уровня техники. *Дж. Нейроэнг. Реабилитация.* 16, 13 (2019).
59. Хирамацу Ю., Кимура Д., Кадота К., Ито Т. и Киношита Х. Контроль точности силы захвата при подъеме и удержании объектов малой массы. *ПЛОС Один* 10 (2015).

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Шведского исследовательского совета (Vetenskapsrådet), VINNOVA, Европейской комиссии в рамках проекта DeTOP (LEIT-ICT-24-2015, грант № 687905) и Фонда Promobilia. Работа К. Чиприани частично поддержана Европейским исследовательским советом в рамках проекта МЫКИ (ERC-2015-StG, грант № 679820).

Вклад авторов

ЭМ и ЛЭ планировали и координировали исследование, проводили эксперименты, внесли существенный вклад в интерпретацию результатов и написание рукописи. FC и MD участвовали в планировании и подготовке экспериментов, интерпретации результатов и написании рукописи. МОС, СС, JW. и ВН планировали и контролировали исследование с самого начала, а также внесли свой вклад в интерпретацию результатов и написание рукописи. МОС и RB разработали системы имплантатов e-OPRA и OPRA. РБ, PS и ОА хирургически имплантировали систему имплантатов e-OPRA. MC поддержал проектирование и разработку тестовых устройств, использованных в исследовании, и внес свой вклад в написание рукописи.

Конкурирующие интересы

ЕМ и МОС частично финансировались, а RB является членом совета директоров компании Integrum AB, владеющей патентом на технологию e-OPRA. СС, MC и FC владеют акциями Prensilia Srl, компании, которая производит роботизированные руки, используемые в этой работе. Остальные авторы не имеют конкурирующих интересов.

Дополнительная информация

Дополнительная информация доступна по адресу <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67985-5>.

Корреспонденцию и запросы материалов следует направлять в МО-Ц.

Информацию о перепечатках и разрешениях можно найти на [сайте www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

Примечание издателя Springer Nature сохраняет нейтралитет в отношении претензий на юрисдикцию в опубликованных картах и институциональных принадлежностях.



Статья в открытом доступе распространяется под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International License, которая разрешает использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе и в любом формате при условии, что вы укажете соответствующую ссылку на оригинального автора(ов) и источник. Предоставить ссылку на лицензию Creative Commons и указать, были ли внесены изменения. Изображения или другие материалы третьих лиц в этой статье включены в лицензию Creative Commons, если иное не указано в ссылке на материал. Если материал не включен в лицензию Creative Commons статьи и предполагаемое использование не разрешено законодательством или превышает разрешенное использование, вам необходимо будет получить разрешение непосредственно от правообладателя. Чтобы просмотреть копию этой лицензии, посетите <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© Автор(ы) 2020