

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

**ВОЗРАСТ КАК ФАКТОР, ОГРАНИЧИВАЮЩИЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ФОТОСТИМУЛЯЦИИ ДРЕНАЖА ГОЛОВНОГО МОЗГА И
КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У МЫШЕЙ**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса 421 группы
направления подготовки бакалавриата 06.03.01
профиль «Биология»
Биологического факультета
Нестеренко Кирилла Игоревича

Научный руководитель:

доцент, канд. биол. наук _____ Е. И. Саранцева
(подпись, дата)

Зав. кафедрой:

доцент, док. биол. наук _____ О. В. Семячкина-Глушковская
(подпись, дата)

Саратов 2025

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире увеличивается количество пожилых людей, страдающих от когнитивных расстройств, при этом эффективные лекарственные методы терапии практически отсутствуют, что диктует необходимость создания нефармакологических подходов к лечению. Фотобиомодуляция (ФБМ) является перспективным методом профилактики ранних или лёгких возрастных когнитивных нарушений.

Возраст — это биологический фактор, вызывающий необратимые изменения в тканях и функциях мозга. Наиболее распространёнными возрастными проявлениями являются ухудшение памяти и когнитивных функций. Возрастные изменения в функциях мозга — это долгосрочный процесс, и на ранних и даже средних стадиях их можно улучшить с помощью транскраниальной фотобиомодуляции. Однако, несмотря на многообещающие результаты ФБМ-терапии в улучшении когнитивных функций у людей среднего и пожилого возраста, когда проявляются только первые признаки когнитивной дисфункции, эффективность ФБМ-терапии у пожилых людей, когда когнитивные нарушения и старение мозга прогрессируют, остаётся малоизученной.

Фотобиомодуляция это метод, основанный на использовании света для искусственной активации нейронов и других клеток, представляет собой прогрессивный подход для воздействия на различные физиологические процессы в головном мозге. За последние несколько лет фотобиомодуляция доказала свою эффективность в улучшении когнитивных функций, уменьшении нейровоспаления и стимуляции лимфодренажа в экспериментальных исследованиях. Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты, влияние возраста на эффективность фотобиомодуляции дренажа головного мозга и когнитивных функций остается до конца неизученным.

Цель работы: оценка влияния возраста на эффективность фотостимуляции для активации дренажа головного мозга и когнитивных функций у мышей.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить влияние фотостимуляции на когнитивные функции у мышей разного возраста;
2. Выявить возрастные изменения в лимфатической системе головного мозга у мышей при фотобиостимуляции;
3. Определить эффективность фотостимуляции в улучшении дренажа головного мозга у мышей разного возраста.

Материалы и методы исследования

Материалы исследования

Объект исследования

Во всех экспериментах использовались самцы мышей C57BL/6 (3-12-24-месячного возраста, 25-28-35 г соответственно), полученные из Национального центра лабораторных животных в Пущино (Московская область, Россия). Выбор возраста мышей связан с оценкой эффективности ФБМ у молодых (3 месяца), средних (12 месяцев) и старых (24 месяца) мышей, что соответствует 25, 42,5 и 69 годам у людей. Животные содержались в стандартных лабораторных условиях с неограниченным доступом к пище и воде. Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с «Руководством по уходу за лабораторными животными и их использованию», Директивой 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях, и методическими рекомендациями Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 742 от 13.11.1984), которые были одобрены комиссией по биоэтике Саратовского государственного университета (протокол № 8 от 18.04.2023). Мышей содержали при температуре (25 ± 2) °C, влажности 55 % и 12-часовом цикле освещения (свет: с 20:00 до 08:00). Мыши адаптировались к экспериментальным условиям в течение недели до начала экспериментов, чтобы привыкнуть к помещению для содержания животных. Исследование когнитивных функций и уровня Aβ в мозге проводилось в следующих группах: (1–3) неповреждённые мыши в возрасте 3, 12 и 24 месяцев соответственно; (4–6) мыши в возрасте 3, 12 и 24 месяцев, получавшие 10-дневный курс ФБМ соответственно. Исследование механизмов возрастных различий в чувствительности к ФБМ, включая оптический мониторинг распределения индикатора в мозге и его лимфатического оттока в глубокие шейные лимфатические узлы (ГШЛУ), а также оценку сети МЛС, проводилось на интактных мышах разного возраста (3–12–24 месяца). n = 8–10 в каждой группе во всех сериях экспериментов; общее количество животных, использованных в исследовании, составило 114.

Методы исследования

Иммуногистохимический анализ и конфокальная микроскопия сети менингеальных лимфатических сосудов

Для конфокальной визуализации менингеальных оболочек мы использовали протокол иммуногистохимического анализа с применением рецептора гиалуронана-1 эндотелия лимфатических сосудов (LYVE1), который является маркером лимфатического эндотелия. Менингеальные оболочки были собраны в соответствии с ранее опубликованным протоколом. Менингеальные оболочки фиксировали в течение 48 часов в 4%-ном растворе формалина с соевым буфером. Выраженность антигена оценивали на менингеальных оболочках по стандартному методу одновременного комбинированного окрашивания (протоколы abcam). Неспецифическую активность блокировали 2-часовой инкубацией при комнатной температуре с 10%-ным раствором бычьего сывороточного альбумина в 0,2%-ном растворе Тритон X-100 в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). Инкубация с первичными антителами в разведении 1:500 проводилась в течение ночи при 4°C с использованием кроличьих антител к Lyve-1 (1:500; ab 218535, Abcam, Кембридж, Великобритания). На всех этапах образцы промывали 3–4 раза с 5-минутной инкубацией в промывочном растворе. Затем были нанесены соответствующие вторичные антитела козы против IgG кролика (H + L) Alexa Fluor 488 (Invitrogen, Molecular Samples, Юджин, Орегон, США). На заключительном этапе менингеальные оболочки были перенесены на стекло и нанесено 15 мкл фиксирующей жидкости (50% глицерин в PBS). На последнем этапе менингеальные оболочки были накрыты покровным стеклом и проведена конфокальная микроскопия.

Менингеальные оболочки визуализировали с помощью конфокального микроскопа LEICA TCS SP8 (Leica Microsystems, Ветцлар, Германия) с объективом $\times 20$ (0,75 NA) или объективом $\times 100$ для погружения в масло (0,45 NA). DAPI и Alexa Fluor 488 возбуждали при длине волны 405 нм и 488 нм соответственно. Данные для трехмерной визуализации были собраны с

помощью программного обеспечения 3.0.16120.2 LAS X (Leica Microsystems, Германия) и проанализированы с помощью программного обеспечения Fiji 2.0.0 (программное обеспечение для обработки изображений с открытым исходным кодом).

Исследование дренажа головного мозга *ex vivo*

Чтобы изучить влияние ФБМ на отток спинномозговой жидкости у мышей разного возраста, мы проанализировали распространение красителя в дорсальной и вентральной частях мозга после однократного применения ФБМ. 5 мкл флуоресцеин-изотиоцианата (FITC)-декстрана (FITCD 70 кДа, Sigma, Сент-Луис, США) вводили в правый боковой желудочек (AP-1,0 мм; ML-1,4 мм; DV-3,5 мм) со скоростью 0,1 мкл/мин с помощью микроинъектора (Stoelting, Сент-Луис, США) и шприца Hamilton с иглой 29-G (Hamilton Bonaduz AG, Швейцария). Имплантация хронического полиэтиленового катетера (PE-10, внутренний диаметр 0,28 мм × внешний диаметр 0,61 мм, Scientific Commodities Inc., Лейк-Хавасу-Сити, Аризона, США) в правый боковой желудочек была выполнена в соответствии с протоколом. Оптическое исследование распределения FITCD в системе спинномозговой жидкости *ex vivo* было проведено через 1,5 часа после внутрижелудочковой инъекции FITCD. Затем мы провели оптическую визуализацию дорсальной/вентральной частей мозга и дорсальных лимфатических узлов *ex vivo*.

Снимки были сделаны с помощью вертикального конфокального микроскопа Nikon A1R MP (Nikon Corp., Токио, Япония) с объективом CFI Plan Achromat Lambda D 2X (Nikon Corp., Токио, Япония), установленным в фокусирующем наконечнике. Образцы мозга были погружены в буферный раствор в чашке Петри, установленной на предметном столике микроскопа. Верхняя поверхность каждого образца была покрыта покровным стеклом размером 25 мм × 25 мм × 0,17 мм. Каждое изображение мозга было получено в виде набора из 5 сшитых больших изображений с разрешением 4 × 4 поля зрения каждое. Разрешение изображения составляло 3636 × 3636 пикселей при

6,11 мкм/пиксель. Шаг по оси Z составлял 222 мкм. Результирующее изображение было получено как проекция максимальной интенсивности по оси Z всех 5 изображений из набора. Этот метод позволяет получить изображение высокого разрешения с глубиной резкости 1 мм. Конфокальные изображения были получены в двух каналах: 488 нм для возбуждения/525 нм для излучения при визуализации распределения FITCD; и 640 нм для возбуждения/700 нм для излучения при визуализации красителя *Evans Blue*. Глубоки шейные лимфатические узлы были визуализированы идентичным образом, но для каждого набора изображений было получено только одно поле зрения. Обработка изображений была выполнена с помощью пакета обработки изображений Fiji с открытым исходным кодом 2.0.0. Процедуры обработки изображений были идентичны для каждой пары изображений (контрольных и обработанных лазером образцов) в каждом канале, чтобы обеспечить точное сравнение интенсивности флуоресценции.

Фотобиомодуляция

Головная пластина со светодиодом (LED) была зафиксирована в области теменных и межтеменных костей с помощью стоматологического акрила (Zhermack SpA, Бадия-Полезине, Италия) под ингаляционной анестезией 1% изофлураном (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США, со скоростью 1 л/мин N₂O/O₂ — соотношение 70/30). Светодиод был прикреплен к головной пластине двумя винтами и располагался в теменной области, где находится наибольшее количество МЛС. Светодиод работал в течение 61 минуты в следующей последовательности: 17 минут — светодиод, 5 минут — пауза, 17 минут — светодиод, 5 минут — пауза, 17 минут — светодиод, как мы определили в ходе случайного отбора в наших предыдущих исследованиях. Для изучения влияния ФБМ на уровень Аβ в мозге или когнитивные функции мы использовали 10-дневный курс ФБМ (0,3 кДж/см² в течение 10 дней, 30 Дж/см² в течение 17 минут воздействия ФБМ, интенсивность облучения на поверхности черепа не превышает 0,5 Вт/см²). 10-дневный курс ФБМ

начинался с первого дня обучения мышей и формирования у них условных рефлексов.

Условный рефлекс Павлова

Условный рефлекс Павлова (УРП) (свет-еда) был разработан в соответствии с принципом подкрепления условного сигнала (света) безусловным (едой). Тест проводился в оперантной камере (25 см × 20 см × 15 см) со светом (инфракрасным светодиодом), расположенным внутри контейнера для обнаружения входа в камеру (ВК). На расстоянии 3 см друг от друга по горизонтальной линии располагались три окна. Одно в центре служило для выдачи корма (вознаграждения), а два других — слева (неправильное) и справа (правильное) — были оснащены инфракрасными датчиками, которые позволяли обнаруживать ВК. Через 1 с после ВК сигнал из правильного окна стимулировал выдачу вознаграждения (корма), в то время как ВК в неправильном окне не приводил к выдаче корма.

Дозатор гранул для выдачи 12-миллиграмм премиальных гранул (семена подсолнечника, Грумс, Минск, Беларусь) располагался внутри емкости в центре камеры. Зеленый свет в качестве условного сигнала был подан как над правильными, так и над неправильными окнами. Выбор зеленого света был связан с тем фактом, что у мышей есть только два типа колбочек, некоторые из которых реагируют на зеленый свет, а другие - на ультрафиолетовый. Мышей тренировали каждый день до стабильного формирования условного рефлекса. Продолжительность одного сеанса составляла 30 минут. Условный рефлекс считался стабильным, если мышь успешно получала пищу в течение 15 секунд после помещения в операционную камеру и подачи условного сигнала (света). Когда УРП (свет-еда) стала стабильной, было проведено обучение для переноса полученного опыта в новые экспериментальные условия, когда после включения света еда выдавалась не через 15 секунд, а только с задержкой в 30 секунд, чтобы мышь научилась дополнительно нажимать на сверхчувствительный рычаг. Таким образом, условный рефлекс

стал более сложным: «свет-рычаг-еда». Оценка обучения проводилась путем автоматического анализа количества сеансов (дней), необходимых для стабильного формирования УС «свет-рычаг-еда», а также успешного подкрепления едой двух условных сигналов «свет-рычаг», оцениваемых как количество нажатий на рычаг в кормушке (среднее окно). Следует отметить, что перед началом обучения мыши в течение 2 недель привыкали к оперантной камере и к рукам экспериментатора.

ИФА-анализ уровней Аβ в головном мозге

Для ИФА использовался набор для определения растворимой формы Аβ (1–42) (Cloud Clone, № CEA946Mu). Мозги из всех тестируемых групп были гомогенизированы и лизированы для дальнейшей выделения и подготовки пептидов по протоколу Cloud Clone. В общей сложности лизаты из тканей головного мозга были приготовлены в лизирующем буфере (1,5 мМ KH_2PO_4 , 8 мМ Na_2HPO_4 , 3 мМ KCl , 137 мМ NaCl и 0,1% Twin20, 10 мМ ЭДТА), pH 7,2, со свежеприготовленной смесью ингибиторов протеазы (Roche Applied Science). Измерения оптической плотности исследуемых образцов проводились при длине волны 450 нм (A_{450}) на автоматическом анализаторе иммуноферментного анализа — микропланшетном спектрофотометре Epoch (BioTek Instruments, Winooski, Вермонт, США). Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке. Доверительные интервалы определялись для 95% уровня значимости. Обработка экспериментальных данных при размере выборки ($n = 8–10$) проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Статистический анализ

Весь статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и SPSS 17.0 для Windows. Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM). Межгрупповые различия во всех сериях экспериментов

оценивались с помощью дисперсионного анализа с последующим тестом Дункана. Для всех анализов уровень значимости был установлен на $p < 0,05$.

Результаты

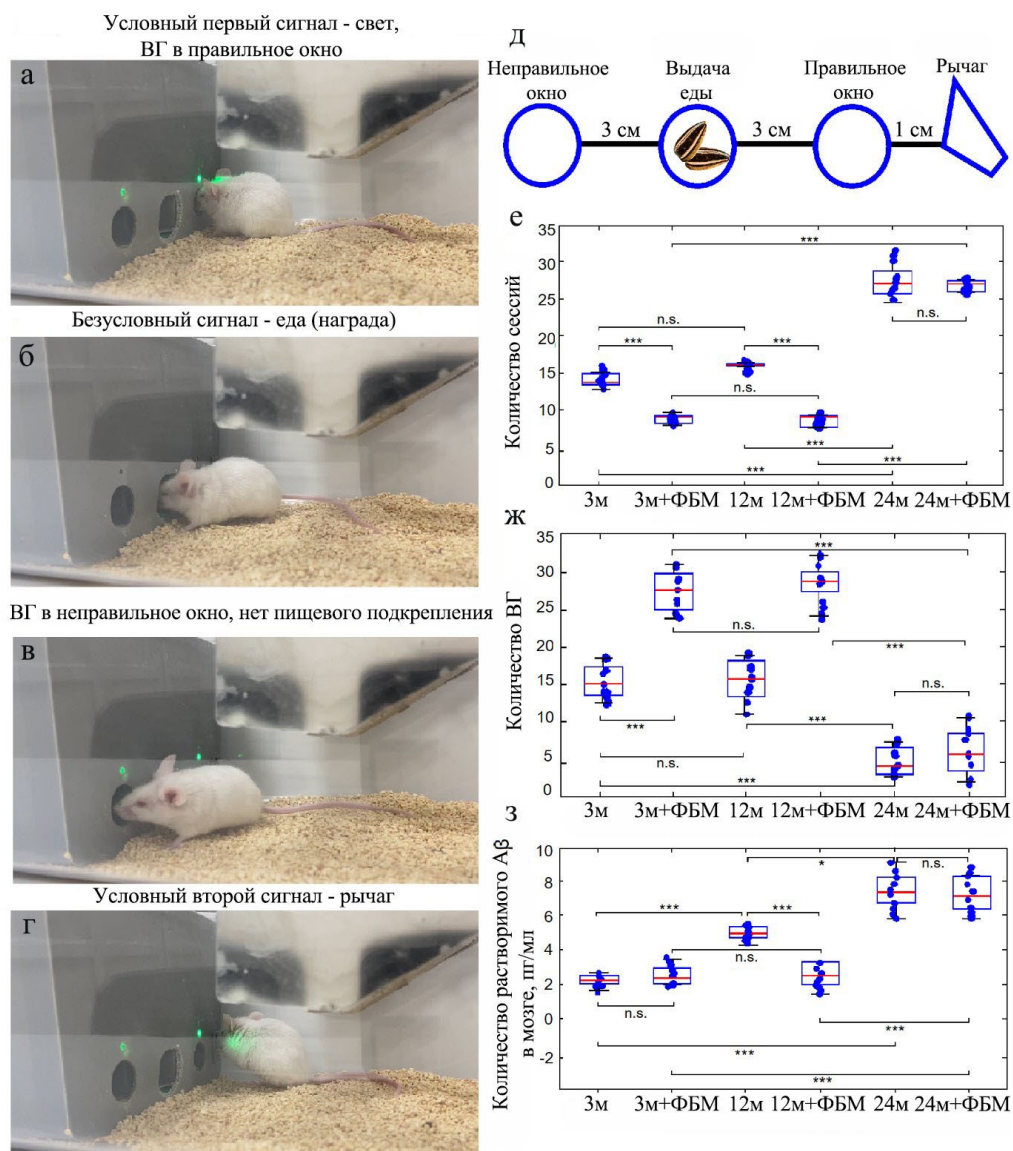
Оценка воздействия фотобиомодуляции на улучшение когнитивных функций у мышей разного возраста

На первом этапе мы изучили влияние фотобиомодуляции на когнитивные функции у самцов мышей разного возраста.

Для этой цели были выбраны три возрастные группы, включая 3-месячных мышей (молодые, что соответствует 25 годам у людей), 12-месячных мышей (среднего возраста, что близко к 42,5 годам у людей) и 24-месячных мышей (старые, что соответствует около 69 годам у людей).

В качестве теста когнитивных способностей было выбрано формирование нового условного рефлекса Павлова (УРП), представляющего собой сложное поведение, основанное на сочетании памяти и мышления за счет образования новых синаптических связей. Мыши обучаются реагировать на незнакомый условный сигнал (свет), получая вознаграждение (еду), а когда УРП «свет-пища» становится устойчивым, обучение осложняется необходимостью переноса опыта в новое состояние, когда мышь получает пищу после ответа на два последовательных условных сигнала «свет-рычаг», за счет чего формируется новый инструментальный рефлекс УРП «свет-рычаг-пища» (рисунок 1 а-г).

Результаты, представленные на рисунке 1 (е-ж) наглядно демонстрируют, что формирование УРП не различалось у 6- и 12-месячных мышей, тогда как 24-месячные животные выполняли этот тест гораздо дольше. Действительно, количество сессий (дней), необходимых как для обучения (УРП «легкая пища»), так и для переноса опыта в новую среду (УРП «легкий рычаг-пища»), а также количество вознаграждений (пища) было выше у молодых и средневозрастных мышей по сравнению со старыми животными.



а-г — иллюстрация стадий формирования УРП; д — схематическое изображение операционной стенки, используемой для обучения мышей, и формирования УРП; е-ж — количественный анализ влияния 10-дневного курса ФБМ на обучение в испытуемых группах, включая оценку количества сессий (е), необходимых для достижения УРП, и количества ВГ (ж) в кормушке (среднее окно), отражающих успешное подкрепление пищей двух условных сигналов «свет-рычаг»; з — количественный анализ влияния 10-дневного курса ФБМ на уровень растворимого Аβ в мозге испытуемых групп; n=10 в каждой группе, тест ANOVA с апостериорным тестом Дункана, * - $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ между группами, ns означает незначимо.

Рисунок 1 — Влияние ФБМ на формирование УРП и уровень растворимого Аβ в мозге у мышей разного возраста

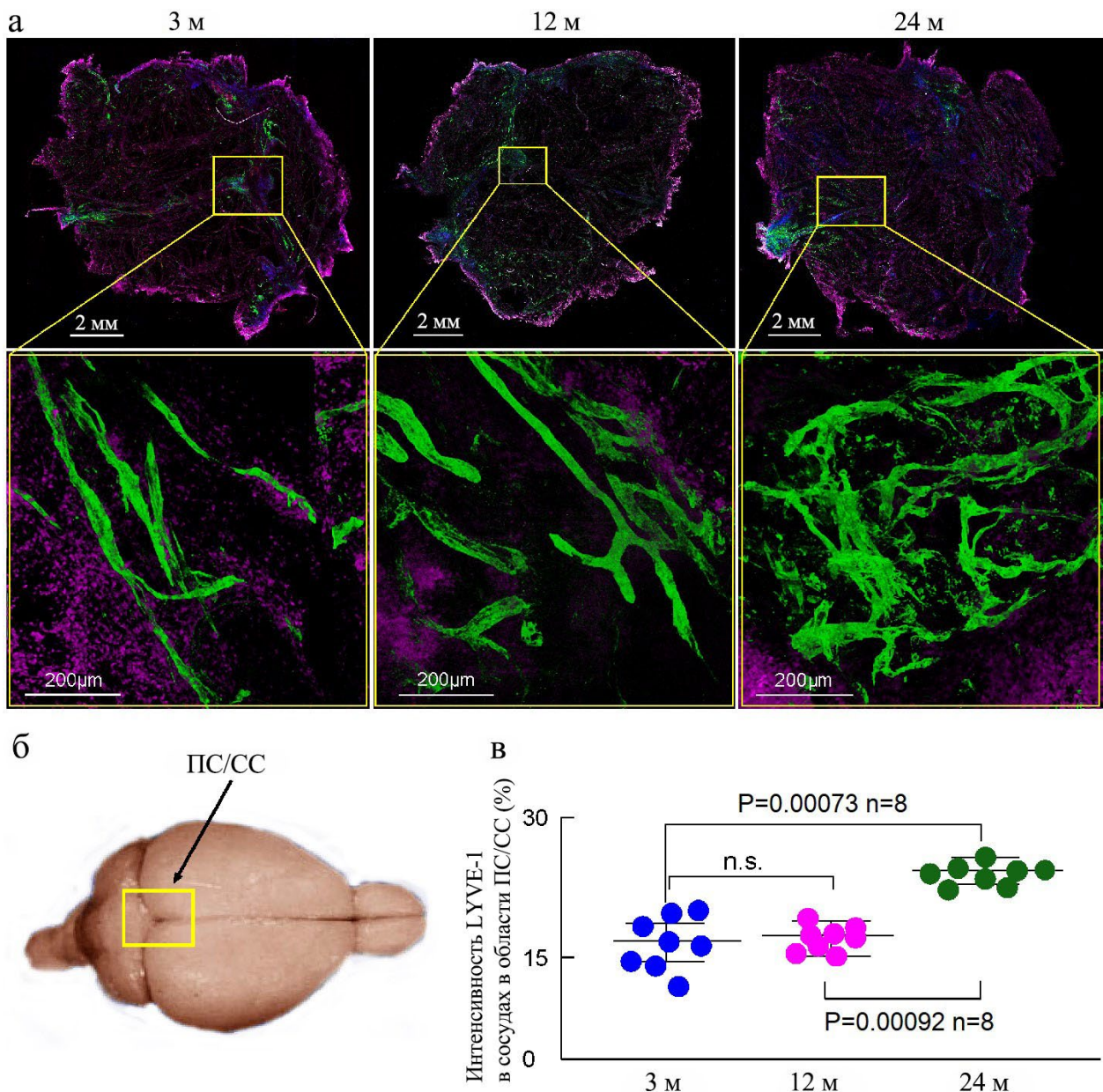
Результаты демонстрируют, что ФБМ значительно увеличила скорость образования УРП («легкий уровень пищи») у 3- и 12-месячных мышей, но не у 24-месячных животных (рисунок 1 е-ж). Таким образом, результаты этой серии исследований показывают, что ФБМ может улучшить обучение у молодых и средних мышей, но она не эффективна для улучшения когнитивных способностей у старых мышей.

Изучение возрастных изменений в сети менингальных лимфатических сосудов

Механизмы возрастных изменений чувствительности к эффектам ФБМ остаются неизученными. МЛС являются одной из важных мишеней для ФБМ. Дисфункция МЛС сопровождает многие нейродегенеративные заболевания. Поэтому предполагается, что снижение функций МЛС и изменение их морфологии могут лежать в основе старения мозга. Основываясь на этих фактах, на следующих этапах исследований изучались возрастные изменения в сети МЛС и дренаж мозга.

Для изучения возрастных изменений в сети МЛС мы изучили представительство LYVE-1-позитивных сосудов вокруг основных венозных синусов (поперечного (ПС) и слияния синусов (СС)) с помощью конфокальной микроскопии (рисунок 3 а-б). Результаты исследований показали, что у 24-месячных мышей наблюдалось более высокое представительство сосудов LIVE-1+ по сравнению с 3- и 12-месячными мышами (рисунок 2 а, в). Не было выявлено существенных различий в плотности LYVE-1-позитивных сосудов вокруг венозных синусов между молодыми и средними мышами.

Лимфатическая гиперплазия рассматривается как компенсаторная реакция на возрастное снижение функций лимфатических клапанов, которые теряют способность регулировать перистальтический лимфатический поток, что приводит к его резкому подавлению.



а — сосуды LYVE-1+ (зеленые), покрывающих главные венозные синусы (ПС/СС) у мышей в возрасте 3-12-24 месяцев, DAPI окрашены в розовый цвет; б — схематическое изображение ROI для конфокального анализа МЛС; в — количественный анализ покрытия LYVE-1, выраженный в % ROI, n=8 в каждой группе, тест ANOVA с апостериорным тестом Дункана.

Рисунок 2 – Возрастные различия в сети МЛС

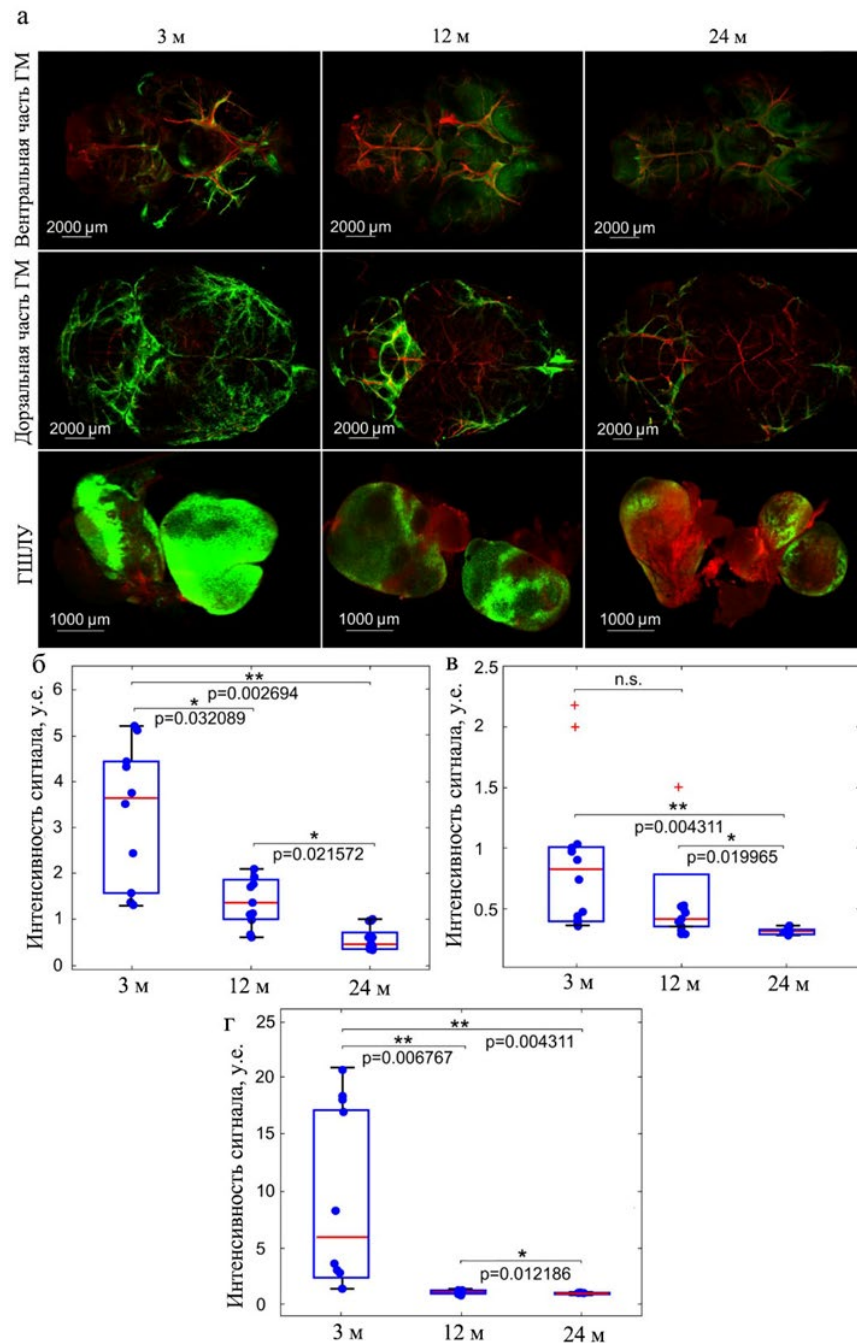
Оценка возрастных изменений в дренаже головного мозга и влияния фотобиомодуляции на клиренс Аβ

Возрастные изменения в сети МЛС неизбежно влияют на их функцию. Разрастание лимфатического эндотелия у старых мышей может быть связано с уменьшением лимфотока в МЛС. Мы изучили возрастные различия в распределении FITCD в тканях мозга и его лимфооттоке в глубоких шейных лимфатических узлах (ГШЛУ) после инъекции в большую цистерну.

МЛС являются «туннелями» для выведения Аβ, который является метаболитом нейронов и образуется в больших количествах ежедневно. Таким образом, содержание растворимого Аβ в мозге отражает эффективность лимфатической регуляции дренажа мозга. Для проверки влияния ФБМ на дренаж мозга мы дополнительно изучили уровни растворимого Аβ в мозге мышей разного возраста до и после 10-дневного курса ФБМ (рисунок 1-3).

Результаты выявили возрастное снижение мозгового дренажа. Распределение FITCD в вентральной и дорсальной частях мозга было в 2,5 раза ($p < 0,05$) и 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше у 12-месячных мышей и в 6,2 раза ($p < 0,01$) и 5,2 раза ($p < 0,01$) меньше у 24-месячных мышей, чем у 3-месячных животных, соответственно (рисунок 4 а-в). Интенсивность сигнала от FITCD в ГШЛУ была в 13 раз ($p < 0,01$) меньше у мышей среднего возраста и в 17 раз ($p < 0,01$) меньше у старых мышей по сравнению с молодыми животными (рисунок 3 а,г).

Результаты демонстрируют связанное с возрастом увеличение уровня Аβ в мозге. Действительно, содержание Аβ в мозге было в 2,5 раза ($p < 0,001$) выше у 6-месячных мышей и в 3,8 раза ($p < 0,001$) выше у 24-месячных мышей по сравнению с 3-месячными животными ($5,52 \pm 0,21$ пг/мл против $2,21 \pm 0,17$ пг/мл, $p < 0,001$ между 12- и 3-месячными мышами; $8,49 \pm 2,45$ пг/мл против $2,21 \pm 0,17$ пг/мл, $p < 0,001$ между 24- и 3-месячными мышами, $n = 10$ в каждой группе, тест ANOVA с апостериорным тестом Дункана) (рисунок 1-3).



а — распределение FITCD (зеленый) в дорсальной и вентральной частях мозга мышей, а также его накопления в (б) в испытываемых группах. Кровеносные сосуды были заполнены Evans Blue (красный); б-г — количественный анализ интенсивности сигнала от FITCD (у.е.) в вентральной (б), дорсальной (в) и в ГШЛУ (г) в испытываемых группах. 3-12-24 м означает возраст мыши в месяцах, у.е. означает условные единицы, n.s. означает отсутствие значимости; n=10 в каждой группе, тест ANOVA, тест Дункана

Рисунок 3а – Возрастные различия в дренаже мозга

ФБМ не изменила содержание растворимого А β в мозге молодых мышей, но эффективно снизила его у мышей среднего возраста до уровня молодых животных ($2,23 \pm 0,98$ пг/мл против $2,21 \pm 0,18$ пг/мл, ns между 3-месячными с ФБМ и без ФБМ; $2,32 \pm 0,25$ пг/мл против $5,52 \pm 0,21$ пг/мл, $p < 0,001$ между 12-месячными с ФБМ и без ФБМ, $n=10$ в каждой группе, тест ANOVA с апостериорным тестом Дункана) (рисунок 1-3). ФБМ не повлиял на содержание высокорастворимого А β в мозге старых мышей ($8,37 \pm 2,04$ пг/мл против $8,49 \pm 2,45$ пг/мл, ns между 24-месячными мышами с ФБМ и без нее, $n=10$ в каждой группе, тест ANOVA, тест Дункана) (рисунок 1-3).

Таким образом, происходит постепенное снижение мозгового дренажа, связанное с накоплением А β в мозговых тканях, которое может быть улучшено ФБМ у мышей среднего возраста, но не у старых мышей. Отсутствие эффектов ФБМ на уровень растворимого А β в мозге у молодых мышей можно объяснить его низким содержанием в мозге.

ВЫВОДЫ

1. Фотобиомодуляция может улучшать обучаемость у молодых и средних по возрасту мышей, но не эффективен для улучшения когнитивных способностей у старых мышей.

2. Результаты исследования фотобиомодуляция демонстрируют значительные изменения в сети менингеальных лимфатических сосудов, проявляющиеся в виде лимфатической гиперплазии, у старых мышей, но не у молодых и мышей среднего возраста.

3. Фотобиомодуляция эффективна для повышения мозгового кровотока и выведения накопленного $A\beta$ в тканях мозга, у мышей среднего возраста, но не у старых мышей. Отсутствие влияния фотобиомодуляции на уровень растворимого $A\beta$ в мозге у молодых мышей можно объяснить его низким содержанием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фотобиомодуляция является многообещающим методом стимуляции когнитивных функций и лимфатического выведения $A\beta$ у мышей среднего возраста. Однако эффекты фотостимуляции не проявляются у старых мышей, которые не чувствительны к данной терапии. Лимфатические узлы являются важной мишенью для ФБМ-терапии. Морфологические изменения присутствуют в сети лимфатических узлов только у старых мышей в виде лимфатической гиперплазии, которая считается признаком снижения лимфотока. Этот факт доказывает, что сохранение функций менингеальных лимфатических сосудов является определяющим фактором эффективности стимулирующего воздействия фотобиомодуляции как на выведение $A\beta$, так и на когнитивные функции. Исследования показали, что нарушение функций менингеальных лимфатических сосудов блокирует воздействие фотостимуляции на отток жидкости из мозга и выведение $A\beta$ из мозговой ткани, что также указывает на важную роль менингеальных лимфатических сосудов в механизмах стимулирующего воздействия ФБМ-терапии.