

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра физиологии человека и животных

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММА ДЛЯ МЕЛКИХ ЖИВОТНЫХ

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентов 2 курса 243 группы направления 06.04.01 Биология (профиль
«Современные технологии визуализации и анализа живых систем»)

Биологического факультета

Евсюковой Арины Сергеевны

Тельновой Валерии Витальевны

Цвень Анны Сергеевны

Заведующий кафедрой: _____ О. В. Семячкина-Глушковская
доцент, док. биол. наук дата, подпись

Научный руководитель: _____ О. В. Семячкина-Глушковская
доцент, док. биол. наук дата, подпись

Саратов 2023

ВВЕДЕНИЕ

Применение электроэнцефалографии (ЭЭГ) у животных является одним из широко применяемых методов фундаментальной медицины для исследования функций головного мозга. Данный метод является одним из основных при оценке состояния мозга во время нарушений сна, травм головного и спинного мозга, эпилептических и ишемических явлений, психоэмоциональных нарушений т.е. подавляющего числа патологий центральной нервной системы.

Несмотря на широкую востребованность метода ЭЭГ для исследования функций мозга в доклинических исследованиях, не каждая лаборатория может позволить себе его применение. Данный метод требует использование электродов, представляющих собой винты из нержавеющей стали с припаянными гибкими проводниками из посеребренной проволоки. Стоимость такого винта составляет 10 \$ за единицу, которых требуется 4 на одно животное. Итоговая сумма для одного животного – 40 \$, учитывая то, что винты являются одноразовыми. По правилам статистики в эксперименте для получения достоверных результатов требуется выполнение одного опыта с применением 8-10 животных. Таким образом, стоимость эксперимента составляет 400 \$.

Винты для ЭЭГ исследований выпускаются зарубежными (преимущественно американскими) фирмами и с учетом флуктуации курса валют и сложностей с закупками научных технологий из-за рубежа, возникла острая потребность импорт замещения винтов для ЭЭГ для возможности дальнейшей работы российских ученых в области фундаментальной медицины с применением ЭЭГ.

Современные исследования в области экспериментальной физиологии требуют применения ЭЭГ совместно с другими технологиями, что существенно повышает качество результатов и позволяет проводить уникальные исследования одновременно нескольких параметров. Так, в последние годы популярно использование мультифотонной/конфокальной микроскопии совместно с ЭЭГ, благодаря чему стало возможным сделать открытия активации

процессов очищения тканей мозга от токсинов и метаболитов во время глубокого сна.

Однако, совмещение ЭЭГ с другими технологиями требует разработку беспроводного интерфейса ЭЭГ для того, чтобы сделать регистрацию ЭЭГ возможной при любых экспериментальных условиях (расположение животного под микроскопом и т.д.) и снизить стрессорную нагрузку на животное, тем самым максимально приблизив эксперимент к естественным условиям.

Таким образом, целью работы является: разработка отечественной системы ЭЭГ для мелких животных, включающая в себя электродную систему с аппаратным и программным комплексам, а также титановую платину для включения в систему дополнительных модулей, таких как фотоизлучение.

Были поставлены следующие задачи:

- 1) Разработать винты для ЭЭГ мониторинга и титановое крепление на голове мыши для возможности проведения *in vivo* экспериментов с применением дополнительных модулей, в частности, модуля для фотоизлучения;
- 2) Изучить на практике эффективность разработанных винтов для ЭЭГ для мониторинга стадий сна у мышей с применением функциональной модели активации лимфодренажной функции мозга во сне и при повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера;
- 3) Исследовать на практике эффективность совместного применения разработанных винтов ЭЭГ и титановой пластины с дополнительным модулем для фото-излучения на модели болезни Альцгеймера у мышей;
- 4) Разработать практические видео-протоколы для применения инновационной технологии мониторинга ЭЭГ у неанестезированных мышей с возможностью применения дополнительных модулей, включая фото-излучения, а также других модулей.

Исследования проводились на беспородных половозрелых самцах мышей (n=15), вес животных составлял 20-25 г. Животных содержали в стандартных лабораторных условиях, с доступом к пище и воде, без ограничений. Все

процедуры были выполнены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных». Протоколы эксперимента были одобрены Комиссией по биоэтике Саратовского государственного университета (Протокол № 7).

Мышам были имплантированы два серебряных электрода (диаметр наконечника: 2-3 мкм), они располагались на глубине 150 мкм в координатах (L: 2 мм и R: 2 мм) от брегмы по обе стороны от средней линии под ингаляционной анестезией 1% изофлураном (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США, со скоростью 1 л/мин N₂O/O₂ – в соотношении 70/30).

Далее устанавливалась головная пластина и просверливались небольшие отверстия для вывода проводной части. После этого провода ЭЭГ вставлялись в проделанные отверстия по одной стороне средней линии между черепом и нижележащей твердой мозговой оболочкой. Отведения ЭЭГ были закреплены стоматологическим акрилом (Zhermack SpA, Бадиа Полесине, Италия). В шейную мышцу вводился ЭМГ-проводник.

Активность ЭЭГ измерялась и сравнивалась у мышей в бодрствующем состоянии и во время сна. Бодрствование определяли, как десинхронизированное ЭЭГ с низкоамплитудной и высокочастотной динамикой (>10%, 8–12 Гц) и относительно высокоамплитудной электромиографией (ЭМГ).

Изготовление электродов и контактных площадок для электроэнцефалографии мелких животных проведено по технологии собственной разработки.

Выпускная квалификационная работа состоит из 3-х глав: обзор литературы, материалы и методы и результаты.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Применение электроэнцефалограммы в экспериментальной физиологии. Электроэнцефалография (ЭЭГ) – это диагностическое измерение электрических полей мозга, позволяющее оценить состояние нервной системы. Электроды регистрируют потенциалы напряжения, возникающие в результате протекания тока в нейронах и вокруг них.

ЭЭГ мониторинг играет важную роль в диагностике состояний сна. При этом, ЭЭГ может одновременно являться и многообещающим кандидатом для измерения лимфодренажной функции мозга во время сна. Существует гипотеза что низкая частота паттернов ЭЭГ может быть биомаркером активации лимфодренажной системы мозга. Медленные колебания сети коры головного мозга (дельта-волны) могут способствовать эффективному притоку жидкости в паренхиму головного мозга и клиренсу отходов из мозга.

Так же метод ЭЭГ применяется при диагностике комы и других нарушений сознания. В течение последних двух десятилетий были разработаны парадигмы для выявления сознания с помощью магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии и ЭЭГ. Для диагностирования сознания, пациентов просят выполнять различные когнитивные задачи, ЭЭГ является одним из основных методов диагностики ответных реакций на эти задачи. В доклинических исследованиях ЭЭГ применяют для создания моделей комы на экспериментальных животных. Модель на грызунах, дает состояние, подобное коме, с кортикальной ЭЭГ частотой менее 1 Гц, аналогичные показатели наблюдались и у людей в коме.

ЭЭГ – это ключевой инструмент для неинвазивной диагностики эпилепсии. Длительный ЭЭГ мониторинг при хронической эпилепсии модели грызунов стал важным инструментом в доклинической разработке лекарств для новых методов лечения, в частности, для противоэпилептогенеза, модификации заболевания и лечения лекарственно-устойчивой эпилепсии.

Таким образом ЭЭГ играет важную роль в неврологической характеристике животных моделей нейropsychиатрических и нейродегенеративных заболеваний,

а также эпилепсии, предоставляя ценную информацию о лежащих в их основе патофизиологических механизмах и тем самым способствуя разработке новых трансляционных подходов.

Электроэнцефалограмма для анализа дренажной функции мозга и проницаемости гематоэнцефалического барьера. Недавние открытие лимфатических сосудов в оболочке головного мозга полностью перевернуло представление о функционировании ЦНС. Важность существования менингеальной лимфатики для обеспечения нормального функционирования мозга уже сложно оспаривать.

Лимфодренажную систему головного мозга (ЛСГМ) составляют периваскулярные пути на основе базальной мембраны, лимфатические пути и пути оттока спинномозговой жидкости (ликвора), включающие в себя связанные с синусом менингеальные лимфатические сосуды и обонятельные/шейные лимфатические пути.

Показано, что менингеальные лимфатические сосуды мозга помогают поддерживать водный и ионный баланс интерстициальной жидкости и реабсорбцию высокомолекулярных растворенных веществ, участвуют в выведении продуктов жизнедеятельности из ЦНС, т.к. они функционируют как путь дренажа интерстициальной жидкости из паренхимы головного мозга в близлежащие лимфатические узлы. Помимо этого, МЛС выполняют функцию связи мозга с иммунной системой, модулируя защитные реакции.

Основным фактором риска многих неврологических патологий является старение, но механизмы возникновения патологий остаются неясными. Сразу несколько исследовательских групп связали нейродегенеративные возрастные состояния с работой МЛС и показали, что дренаж ликвора через сеть менингеальных лимфатических сосудов нарушается с возрастом.

Естественным механизмом очищения тканей головного мозга от метаболитов и токсинов по-видимому является сон. Современные методы позволили показать, что естественный сон или анестезия связаны с увеличением

интерстициального пространства на 60%, что приводит к увеличению конвективного обмена спинномозговой жидкости с интерстициальной.

Таким образом, восстановительная функция сна может быть следствием усиленного удаления потенциально нейротоксичных продуктов жизнедеятельности, которые накапливаются в бодрствующем состоянии в тканях ЦНС. Увеличение клиренса происходит особенно сильно в стадии глубоко сна.

Сегодня мы знаем, что существуют способы намеренной активации лимфатической системы головного мозга, что показано в последних пионерских исследованиях. Показано, что открытие ГЭБ сопровождается увеличением просвета менингеальных лимфатических сосудов. Причем увеличение диаметра сосудов эквивалентно интенсивности разрушения ГЭБ и накоплению ликвора в большой цистерне.

Таким образом, сон и ОГЭБ могут стать важной платформой для разработки инновационных методов диагностики ЛСГМ. Многообещающий кандидат для оценки состояния ЛСГМ во время сна и открытого ГЭБ может быть электроэнцефалография.

Сразу несколько исследовательских групп обнаружили что, как глубокий сон, так и ОГЭБ характеризуются сходными изменениями электрической активности мозга в виде низкой частоты динамики ЭЭГ. Это в свою очередь дает возможность предположить, что низкочастотный паттерн ЭЭГ может быть биомаркером активации ЛСГМ.

Фотодинамическая терапия болезни Альцгеймера с использованием электроэнцефалограммы. Болезнь Альцгеймера – прогрессирующее заболевание головного мозга, начинающееся с потери памяти и приводящее к проблемам с мышлением, речью, дезориентацией и поведением. С 1990 по 2019 год заболеваемость БА увеличилась на 147%.

Клинически болезнь Альцгеймера в основном характеризуется комплексной деменцией, включая расстройство памяти, когнитивное расстройство, исполнительную дисфункцию, а также изменения личности и

поведения, у многих пациентов встречаются симптомы психического расстройства. Хотя эти симптомы можно временно облегчить с помощью приема лекарств, конкретных мер по предотвращению или излечению болезни Альцгеймера не существует.

Существующая гипотеза прогрессии болезни Альцгеймера утверждает, что каскадное накопление β -амилоида ($A\beta$) в головном мозге инициирует развитие нейродегенеративных процессов. Пептид $A\beta$ образуется в результате метаболизма белка-предшественника амилоида (APP).

Современные методы лечения БА являются симптоматическими и не влияют на прогрессирование заболевания. Несмотря на развитие понимания патофизиологии болезни и многочисленные крупномасштабные исследования новых лекарств, за последние 15 лет ни одно не было одобрено.

Недавно было обнаружено, что фотодинамическая терапия эффективно стимулирует лимфатическое выведение отходов и токсинов, включая $A\beta$, из головного мозга. Фотобиомодуляция – это немедикаментозный подход, основанный на использовании красного или ближнего инфракрасного света, который показал очень многообещающие результаты в терапии БА в пилотных клинических исследованиях и исследованиях на животных.

ФДТ предполагает использование видимого света, фотоактивного вещества – фотосенсибилизатор (ФС), и молекулярного кислорода для уничтожения злокачественных клеток. ФС диссеминируют непосредственно на очаг опухоли, либо внутривенно, в зависимости от патологии ткани или перорально для достижения оптимальной концентрации ФС в тканях. Затем за распространением и локализацией ФС следует облучение светом определенной длины волны, что приводит к возбуждению ФС из его основного состояния в возбужденное синглетное состояние. При продолжении облучения ФС претерпевает интеркомбинационный переход из возбужденного синглетного состояния в возбужденное триплетное состояние и к образованию других молекул активных форм кислорода.

ФДТ может улучшить лимфатические функции головного мозга после повреждения менингеальных лимфатических сосудов.

Было показано, что фотодинамическая терапия снижает накопление β -амилоида в мозге и улучшает когнитивное поведение мышей с болезнью Альцгеймера более эффективно во время сна, чем во время бодрствования. Кроме того, ФДТ при применении к здоровым мышам приводит к значительно более быстрому выведению β -амилоида из боковых желудочков головного мозга в глубокие шейные лимфатические узлы ночью, чем днем.

Для регистрации бодрствования и сна у объектов исследования используется электроэнцефалография (ЭЭГ). Бодрствование, сон с медленными движениями глаз (NREM) и сон с быстрыми движениями глаз (REM) визуально оценивается в 10-секундных периодах.

Также есть данные, которые показывают, что восстановление памяти у мышей с БА было более эффективным после курса ФДТ во время сна, чем во время бодрствования. Фотодинамическая терапия увеличивает проницаемость лимфатического эндотелия за счет увеличения выработки оксида азота в эндотелиальных клетках. Таким образом, опосредованное ФДТ усиление функций лимфатической системы головного мозга может быть решающим механизмом, ответственным за терапевтические эффекты фототерапии при БА посредством увеличения удаления $A\beta$ из мозга с помощью МЛС.

Воздействие ФДТ на лимфатические сосуды головного мозга во время сна открывает новую нишу в изучении восстановительных функций сна, а также является важной информационной платформой для разработки инновационных технологий интеллектуального сна для терапии БА. Фотобиомодуляция как неинвазивный и безопасный подход имеет высокие перспективы для внедрения в клиническую практику при лечении заболеваний головного мозга, связанных с лимфатическими нарушениями, таких как БА, болезнь Паркинсона, глиома, черепно-мозговая травма, внутричерепные кровоизлияния.

Результаты. Разработка ЭЭГ для мелких животных. В рамках стартап проекта были разработаны электроды и контактная площадка для электроэнцефалографии мелких животных. Они были изготовлены по технологии собственной разработки на основе отечественных материалов.

Преимуществом разработанных ЭЭГ электродов является их доступность для российского рынка, а также относительно не дорогая стоимость по сравнению с зарубежными аналогами. В настоящее время с учетом санкционных ограничений, возможность приобретения зарубежного аналога полностью исключена.

Сегодня в экспериментальной физиологии остро стоит проблема минимизации воздействия на экспериментальное животное для изучения нормальных физиологических процессов. Для нивелирования воздействия на экспериментальное животное, а также получения возможности непрерывной записи ЭЭГ как в состоянии сна, так и бодрствования в естественных для объекта условиях в рамках проекта была также разработана проводная система ЭЭГ.

На следующем этапе проекта была разработана мультифункциональная платформа, позволяющая совмещать ЭЭГ с другими высокими технологиями. Эта разработка дает возможность проводить уникальные исследования, в которых могут фиксироваться сразу несколько физиологических параметров одновременно.

Мультифункциональная платформа является патентуемой моделью. Ее уникальность состоит в комбинаторике методов за счет встраиваемых модулей, которые могут подбираться отдельно под запросы конкретного эксперимента. Эти модули могут быть использованы как одновременно, так и по отдельности в зависимости от целей исследования.

Диагностика состояний мозга с использованием электроэнцефалограммы. На первом этапе исследования была проверена гипотеза о том, являются ли глубокий сон и ОГЭБ показателями состояния ЛСГМ.

Животные были разделены на 3 группы: 1) открытый ГЭБ; 2) сон; 3) бодрствование. Для каждого животного регистрировали двухканальный кортикальный ЭЭГ/одноканальную электромиограмму (ЭМГ). Серебряные электроды были установлены симметрично в левом и правом полушариях. В экспериментах *in vivo* ЭЭГ сигналы регистрировались в течение 3 ч после заполнения ЛСГМ FITC-декстраном, введенным в правый боковой желудочек, и его лимфатического удаления в глубокие шейные лимфатические узлы в тестируемых группах. Результаты экспериментов были использованы для дальнейшего нелинейного анализа ЭЭГ-характеристик активации ЛСГМ.

Двухфотонный мониторинг в реальном времени индуцированного музыкой открытия ГЭБ к голубому Эванса показал увеличение выхода красителя в течение 1 ч у крыс в состоянии бодрствования с одновременной записью ЭЭГ. В экспериментах *ex vivo* спектрофлуориметрический анализ выявил высокий уровень ГЭ в тканях головного мозга крыс с ОГЭБ по сравнению с интактным ГЭБ ($n = 7$ в каждой группе).

Конфокальная визуализация ОГЭБ с использованием маркеров перицитов и астроцитов продемонстрировала проникновение ГЭ за эндотелиальную стенку микрососудов головного мозга и его распределение между концевыми ножками астроцитов.

Группы сна и ОГЭБ продемонстрировали более высокое распространение индикатора по сравнению с группой бодрствования, которое было более выражено на вентральной, чем на дорсальной стороне мозга, через 3 ч после введения красителя в желудочек. Эти данные отражают направление движения FITC-декстрана от желудочка к базальным менингеальным лимфатическим сосудам, расположенным в вентральной части мозга и играющим важную роль в дренаже жидкости и очищении мозга. ГШЛУ являются первой анатомической станцией выхода ликвора с ненужными мозгу веществами. Поэтому мы также изучили накопление FITC-декстрана в ГШЛУ в трех тестируемых группах.

Интенсивность воздействия красителя в ГШЛУ была выше в группах сна и ОГЭБ по сравнению с группой бодрствования.

Используя экспериментальные *in vivo* модели для изучения активации ЛСГМ, мы сравнили динамику ЭЭГ в группах сна, ОГЭБ и бодрствования, используя спектральный анализ, оценку функции когерентности и индекс максимальной диагональной линии (МДЛ), рассчитанный с помощью перекрестного рекуррентного анализа (ПРА).

Функция когерентности была рассчитана между парой отведений ЭЭГ для каждого животного. Наши результаты показали, что активность ЭЭГ в θ -ритме (4-8 Гц) очень схожа между сном и ОГЭБ (Рисунок 7а). Как ОГЭБ, так и сон достоверно отличались от бодрствования. Таким образом, анализ когерентности динамики ЭЭГ установил, что θ -полоса, опосредованная ОГЭБ, в активности ЭЭГ похожа на сон.

На следующем этапе, используя спектральный анализ, мы проанализировали характеристики ЭЭГ в низкочастотной активности δ -диапазона (0,1–0,5 Гц). Группа ОГЭБ сопровождалась значительным увеличением мощности спектра, которое было менее выражено в группах сна и бодрствования. Таким образом, эти результаты демонстрируют, что низкочастотная активность ЭЭГ (0,1 Гц) отражает динамику типичную для ОГЭБ.

Результаты демонстрируют, что в θ -диапазоне индекс МДЛ для сна очень близок к индексу МДЛ для ОГЭБ. Как сон, так и ОГЭБ значимо отличались от бодрствования.

Кроме того, индекс МДЛ в δ -диапазоне также был эффективен для извлечения информации об активации ЛСГМ в состоянии ОГЭБ. Индекс МДЛ для δ -ритма выявил значительные различия между тремя состояниями и позволил четко идентифицировать активацию ЛСГМ во время ОГЭБ, которая имеет более высокий индекс МДЛ по сравнению со сном и бодрствованием.

Таким образом, результаты индекса МДЛ, согласуются со спектральным анализом и анализом когерентности динамики ЭЭГ. Они демонстрируют два ЭЭГ-маркера активации ЛСГМ: θ -активность, которая одинакова как для сна, так

и для ОГЭБ и специфические изменения низкой активности ЭЭГ в δ -диапазоне (0,1 Гц), что характерно только для ОГЭБ.

Фотобиомодуляция болезни Альцгеймера мышей с использованием электроэнцефалографии. На первом этапе мы ответили на вопрос, может ли ФБМ ускорить восстановление лимфодренажа головного мозга после повреждения МЛС.

Фото-абляция МЛС сопровождалась значительным подавлением распределения FA β в ликворной системе мозга по сравнению с контролем. Интенсивность флуоресцентного сигнала от FA β была в 17,11 раза меньше в группе «5-ALA+лазер» (фото-повреждение лимфатических сосудов), по сравнению с группой, получавшей только лазерное воздействие и был в 19,22 раза меньше в группе 5-ALA+лазер по сравнению с группой с 5-ALA.

7-дневный курс ФБМ улучшил распространение FA β в жидкостях головного мозга, что было более выражено в группе «ФБМ во время сна» по сравнению с группой «ФБМ во время бодрствования». Так, после ФБМ интенсивность флуоресцентного сигнала от FA β была в 7,43 раза выше в группе «ФБМ во время сна» по сравнению с контрольной группой «5-ALA+лазер» и составил 3,52-раза больше в группе «ФБМ во время бодрствования» по сравнению с группой «5-ALA+лазер». Таким образом, лимфоотток головного мозга был в 2,11 раза выше у мышей после курса ФБМ во время сна по сравнению с бодрствованием.

В целом, эти результаты подтверждают, что повреждение МЛС связано со значительным снижением лимфодренажа головного мозга.

Мы также проанализировали влияние 7-дневного курса фото-модуляции во время сна и бодрствования на присутствие FA β в мозговых оболочках как важного пути удаления A β из головного мозга. Присутствие FA β в просвете МЛС, что позволяет предположить, что МЛС являются путями удаления FA β из головного мозга.

Результаты количественного и качественного анализа эффектов ФБМ показывают, что фото-абляция значительно подавляла выведение FA β из

гиппокампа. Удаление восстанавливалось после 7-дневного курса фототерапии более эффективно, когда ФБМ применялся во время сна, чем во время бодрствования. Интенсивность сигнала от FAβ в мозговых оболочках была в 4,6 раза меньше в группе «5-ALA+лазер» по сравнению с контрольной группой «Лазер» и в 4,2 раза меньше в группе «5-ALA+лазер» по сравнению с «5-ALA».

Эти данные свидетельствуют о значительном ухудшении выведения Aβ из головного мозга через сосуды мозговых оболочек после повреждения МЛС.

В то же время интенсивность FAβ была в 3,00 раза выше в группе «ФБМ во время сна» по сравнению с контрольной группой «5-ALA+лазер» и была в 1,8 раза выше в группе «ФБМ во время бодрствования» по сравнению с группой «5-ALA+лазер». Интенсивность FAβ в мозговых оболочках была в 1,7 раза выше в группе «ФБМ во время сна», чем «ФБМ во время бодрствования».

Таким образом, фототерапия во время сна спровоцировала более эффективное выведение Aβ через сосуды мозговых оболочек, чем фототерапия в состоянии бодрствования.

На заключительном этапе мы изучили выведение FAβ из гиппокампа, до и после повреждения МЛС, а также после фототерапии во время сна и бодрствования. Фото-абляция МЛС подавляла выведение FAβ из гиппокампа. Так, уровень FAβ в гиппокампе был в 6,7 и 8,8 раза выше у мышей с поврежденными МЛС по сравнению с контрольными группами, включая группы «5-ALA» и «Лазер», соответственно.

Оба курса фото-модуляции как во время сна, так и во время бодрствования обеспечивали восстановление элиминации FAβ из гиппокампа. Действительно, интенсивность сигнала от FAβ в гиппокампе была в 3,04 раза и в 1,31 раза меньше в группах «ФБМ во время сна» и «ФБМ во время бодрствования» по сравнению с контрольной группой «5-ALA+лазер». Однако уровень FAβ в гиппокампе после курса фототерапии во время сна был в 2,3 раза ниже, чем после курса ФБМ во время бодрствования.

Таким образом, эта серия экспериментов показывает, что фото-модуляция стимулирует выведение FАβ из гиппокампа более эффективно во время сна по сравнению с терапией во время бодрствования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты экспериментов с применением винтов для ЭЭГ мониторинга в исследованиях по изучению дренажной функции мозга подтверждает высокую эффективность полученных ЭЭГ сигналов для детекции стадий сна у мышей. В эксперименте с применением уникальной технологии мониторинга сна у неанестезированных мышей впервые установили, что именно глубокий (NREM) сон сопровождается активацией лимфодренажных процессов в головном мозге, приводя к выведению из его тканей различных соединений, в том числе, попадающих в ЦНС через открытый ГЭБ;
2. Результаты исследования совместного применения винтов для ЭЭГ и титановой пластины с дополнительным модулем для фото-излучения позволили заключить, что данная технология является эффективной для проведения фото-сон терапии болезни Альцгеймера в естественных условиях домашней клетки, что существенно повышает качество и достоверность полученных экспериментальных данных. Применение инновационной технологии фототерапии во время ЭЭГ-детекции глубокого (NREM) сна сопровождается более значительным выведением β -амилоида из головного мозга у мышей по сравнению с фототерапией во время бодрствования;
3. Разработанные винты для ЭЭГ позволяют проводить качественные записи ЭЭГ сигналов для эффективной детекции стадий сна. Их цена составляет 100 руб. за одну штуку, что существенно ниже аналогов, стоимость которых составляет 400\$. Таким образом, разработанные винты представляют собой продукт импортозамещения;
4. Технология одновременно ЭЭГ мониторинга с титановой площадкой для применения дополнительных моделей, в частности, для фотомодуляции у неанестезированных мышей, не имеет аналогов в мире и является пионерской. Это позволяет проводить фототерапию и различные другие

виды воздействия под ЭЭГ контролем. Применение данной технологии существенно повышает качество проводимых исследований поскольку животное в процессе исследования находится без анестезии и в условиях домашней клетки. Это также открывает новые исследовательские возможности, позволяющие изучать сценарии спящего мозга с применением оптических технологий и разрабатывать перспективные методы лечения заболеваний мозга во сне.

