



DOI: 10.5862/JPM.225.8

УДК 577.35

М.В. Матвеев, А.И. Ерофеев, С.Г. Терехин,  
П.В. Плотникова, К.В. Воробьев, О.Л. Власова

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

## ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ УСТРОЙСТВА ДЛЯ ОПТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И СТИМУЛЯЦИИ ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ

Статья посвящена рассмотрению существующих в настоящее время имплантов, применяемых в оптогенетических экспериментах на лабораторных животных *in vivo*. Приведено краткое описание этапов оптогенетического исследования. Рассмотрены различные варианты исполнения имплантируемых устройств генерации и фиксации сигналов в возбудимых тканях. Отмечены особенности проведения управляющего сигнала вовнутрь живых тканей. Обсуждены медико-биологические возможности использования оптических световодов для стимуляции возбудимых тканей.

ОПТОГЕНЕТИКА, ИМПЛАНТИРУЕМЫЙ ОПТИКО-ЭЛЕКТРОДНЫЙ МАССИВ, НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ, ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ, СВЕТОВОД.

### Введение

К возбудимым тканям принято относить нервную, мышечную и железистую. Они способны воспринимать действие раздражителя и отвечать на него переходом в состояние возбуждения. Возбуждение — это генерация потенциала действия, а также его распространение и специфический ответ ткани на этот потенциал, например сокращение, выделение секрета, выделение кванта медиатора. Наиболее сложную из известных систем, способных к возбуждению, представляет собой мозг млекопитающих.

Мозг — это разветвленная сеть взаимосвязанных нейронов, где каждая ячейка работает как нелинейный элемент обработки информации. Расшифровка природных способов обработки сигнала в сложных структурных компонентах мозга требует универсальных методов нейростимуляции и последующей визуализации данных.

Принято считать, что каждая отдельная группа нейронов отвечает за выполнение конкретной элементарной функции. Именно взаимодействие данных системных единиц обеспечивает функционирование всей нейронной сети. До недавнего времени получение экспериментальных данных сводилось, в основном, к исследованию на-

рушений, появившихся при повреждении определенных участков головного мозга, или к фиксации мозговой активности при выполнении подопытными организмами стереотипных заданий [1].

С точки зрения терапевтического воздействия наиболее часто исследователи использовали электростимуляцию, а также фармакологические препараты [2]. Для активации различных участков мозга в них вживляли электроды. Однако в этом случае действие тока распространялось практически на все недифференцированные группы нейронов (электрод возбуждает все нервные ткани) и, как следствие, очень трудно было локализовать источник генерации той или иной функции. При использовании фармакологических препаратов, способных избирательно ингибировать нервные клетки определенной группы, действие химического вещества существенно отличалось в сторону увеличения длительности по сравнению с естественной стимуляцией [1].

Практическим воплощением принципов нового подхода к изучению функционирования нейронов головного мозга стала оптогенетика [3]. Это метод нейрофизиологического исследования, образовавшийся на стыке двух стремительно развивающихся научных направлений. Генетическая

составляющая оптогенетических экспериментов обеспечивает формирование светочувствительных ионных каналов в мембранах живых клеток, а оптические устройства и технические приспособления доставляют световое излучение с высокой точностью в заданную область мозга (эксперименты *in vivo*) и воздействуют на клеточные культуры *in vitro*. С течением времени оптогенетические подходы стали все больше применяться к изучению и стимуляции не только клеток мозга, но и других органов, образованных возбудимыми тканями (например, сердечной мышцы) [2].

В данной статье рассмотрены основные элементы технического оснащения оптогенетической лаборатории. Особое внимание уделено проведению светового излучения в глубь нервной ткани головного мозга при проведении длительных исследований на лабораторных животных. Обсуждаются также интересные подходы к имплантированию оптогенетических конструкций и стимуляции мышечной ткани.

### Оптогенетический метод исследований

Указанный метод обязательно включает в себя следующие этапы:

*Выделение светочувствительных белков (опсинов).* Для оптогенетики требуются в первую очередь опсины естественного происхождения или химически модифицированные. Они обеспечивают восприимчивость к световому излучению заданной длины волны и могут служить ионными каналами для поступления катионов или анионов в клетку.

*Доставка гена.* Гены, кодирующие заданные светочувствительные белки, могут быть доставлены в клетки-мишени путем трансфекции, вирусной трансдукции или создания трансгенных линий лабораторных животных. Использование вирусных векторов для доставки генов позволяет организовать адресную доставку в группу клеток без использования конкретных промоторов (например, в целевую популяцию нейронов), основываясь на их топологической связи [3].

*Контролируемое освещение.* Управление клеточной активностью с помощью оптогенетического метода зависит от качественно

ориентированного в пространстве источника излучения с выверенной по времени подачей света на исследуемый образец. Контроль за временной характеристикой излучения может быть осуществлен благодаря применению высокоскоростного затвора (для постоянного источника), мерцающего с заданной частотой светодиода, или однофотонного лазерного сканирующего микроскопа. В настоящее время применяются источники света в сочетании с оптоволоконным проведением и имплантацией с помощью канюли или миниатюрные светодиоды, погружаемые вовнутрь тканей [3].

*Оценка результата воздействия.* Эффект от воздействия на светочувствительные белки (опсины) необходимо фиксировать в клетках, тканях и на уровне всего организма в целом. Для снятия мембранного клеточного напряжения применяют имплантируемые погружные электроды. Также для снятия клеточных показателей может использоваться большое количество различных биосенсоров, в том числе генетически кодируемых, основанных на эффекте флуоресценции. Наконец, для оценки модуляции клеточной активности на организм животного в целом, можно применять поведенческие тесты [7].

Один из самых распространенных видов оптогенетических исследований – электрофизиологическая оценка изменения потенциала на мембране возбудимых клеток, так называемый «пэтч-кламп» (patch-clamp). Так, в нейронах деполяризация мембраны приводит к активации переходных электрических сигналов (потенциалов действия), которые являются основой нейронной связи. И наоборот, гиперполяризация мембраны нервной клетки приводит к ингибированию этих сигналов. Управление «переключателем», который запускает эти процессы, позволяет нейрофизиологам изучать, как нейроны функционально связаны друг с другом и с соседними группами клеток, а также как формируется нейронная схема управления поведением [3, 4].

Соответственно, при трансгенной экспрессии светочувствительных белков, изменяющих мембранный потенциал в нейронах, свет используется в качестве «переключателя», регулирующего включение,



т. е. запуск потенциала, и выключение-ингибирование возбуждения. Первый подход заключается в использовании химических модифицированных, так называемых «клеточных» лигандов, которые становятся активными после стимуляции световым излучением и формируют трансгенные световые рецепторы. Лиганды также могут быть привязаны к рецепторам с помощью светочувствительных соединений; последние действуют в качестве оптических переключателей. В обоих случаях растворимые или привязные лиганды должны быть введены в клетки или ткани, чтобы сделать их светочувствительными.

### Генерация и проведение светового излучения в нервные ткани

Изначально в ранних опытах свет от лазера или светодиодного источника передавался по оптическому волокну на клеточную культуру нейронов, отрезок ткани или непосредственно в головной мозг фиксированного или свободно движущегося животного (мыши, крысы или обезьяны) [3]. Со временем, по мере увеличения количества разноплановых экспериментов, эта простая оптическая линия превратилась в более сложную схему волоконно-оптических устройств.

Теперь эта развитая сеть, помимо источника излучения и оптического волокна, может включать в себя (в случае с экспериментами *in vivo*) оптические разветвители, сумматоры, поворотные шарниры для экспериментов со свободно перемещающимися лабораторными животными, различные в своем исполнении волоконно-оптические световоды, а также канюли, имплантируемые в ткани мозга. Все это определяет широкий круг задач и вариабельность оптогенетической методики [10].

Крайне важным преимуществом оптогенетического метода исследований является его избирательность в задаче воздействия на конкретную область мозга или группу нейронов, а также быстроедействие в задаче «стимул-результат». Временные разрешения с точностью до миллисекунд позволяют проводить эксперименты со скоростью биологического ответа живых клеток, например при определении роли конкретных действий

исследовательских моделей в нейронах [3].

Отставание даже на несколько тысячных секунды в режиме воздействия на нейрон может иногда полностью трансформировать ответный сигнал, действующий на остальную часть нервной системы. Оптогенетика обеспечила качественный скачок в отношении временной точности традиционных манипуляций, которые применяют для исследования роли конкретных генов в клетках для изолирования или усиления функций, ответственных за изменения в этих генах. Такие манипуляции протекают довольно медленно (от нескольких часов или дней до нескольких месяцев [7]).

Важным фактором следует также считать быстроедействие метода, которое идет в комплексе с оптическим управлением и снятием экспериментальных данных. Отличительным признаком оптогенетики является введение быстрых, легкоактивируемых каналов и ферментов, которые позволяют проводить точное манипулирование электрическими и биохимическими событиями в клетке [1].

В целом видеооптогенетический комплекс доставки светового излучения в ткани головного мозга лабораторного животного обеспечивает следующие функции:

генерация и управление световым излучением;

модификация/фильтрация светового излучения;

проведение светового излучения в ткани/клеточные культуры.

Пример блок-схемы оптогенетического комплекса представлен на рис. 1 (этот и три следующих рисунка созданы по данным работы [13]).

Оптогенетический метод использует свет для запуска активности генетически измененных, возбудимых светочувствительных клеток. Метод уже вышел из той ранней стадии, когда действие непрерывного излучения синего света, посланного по оптическому волокну в мозг мыши, вызывало широкий научный интерес. Теперь даже простейшие оптогенетические эксперименты требуют программируемых импульсных генераторов для модуляции светодиодного или лазерного излучения и создания высококачественного управляемого светового импульса [2].

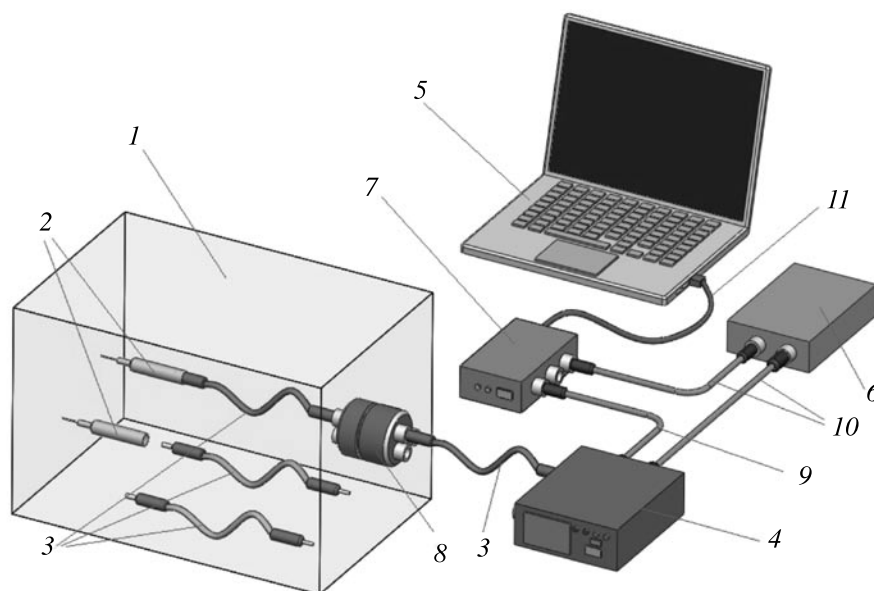


Рис. 1. Пример блок-схемы оптогенетического комплекса генерации и подачи светового излучения:

1 – бокс для лабораторных животных, 2 – имплантируемые канюли, 3 – световоды, 4 – светодиодный источник излучения, 5 – компьютер со специализированным программным обеспечением, 6 – блок питания, 7 – драйвер управления светодиодами, 8 – ротационный узел сопряжения световодов, 9 – 11 – кабели подачи питания, сопряжения с компьютером (USB) и соединительный

Параметры последовательности импульсов и их генерация контролируются с помощью графического интерфейса компьютера либо ручным переключением режимов.

Программируемые драйверы управления светодиодами обеспечивают настройку значений постоянного тока для одного или нескольких отдельных светодиодов либо кластера, состоящего из нескольких диодов, объединенных в одном выходном волокне. Каждый канал управляется автономно (вручную в режимах CW-, внешней TTL- или аналоговой типов модуляции) либо посредством программного обеспечения, установленного на компьютер.

Такие источники, как светодиоды или лазерные диоды, хорошо подходят для прямой модуляции светового импульса, в то время как твердотельные лазеры с диодной накачкой требуют внешней модуляции через механические затворы (с программным управлением) или акустооптические модуляторы (вследствие дифракции светового излучения на решетке, в результате пространственной модуляции показателя преломления акустической волной) [4].

### Проведение светового излучения в ткани

Изучение функций мозга требует нейронных интерфейсов, которые могут записывать и стимулировать мозг с высокой пространственно-временной точностью. Большинство исследователей, применяющих в своих экспериментах оптогенетическую методику в лабораторных условиях на животных *in vivo*, в настоящее время используют оптическое волокно, направляемое через имплантируемую канюлю. Однако существуют ограничения данного способа, значительно влияющие на ход эксперимента: повреждение ткани головного мозга при повторном введении оптического волокна, потенциальное повреждение волокна внутри имплантата и точность позиционирования канюли внутри головного мозга животного. На рис. 2,а показано схематическое изображение такого имплантата с оптоволоконным световодом [7, 13].

Имплантируемые световоды могут иметь тупой либо заостренный наконечник. Конусовидные наконечники облегчают проникновение в ткани, обеспечивая сферическое

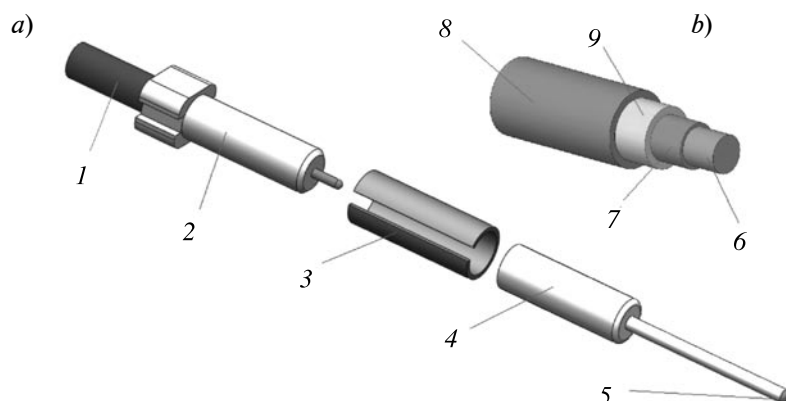


Рис. 2. Схематическое изображение имплантируемой канюли (a) и оптического волокна (b, 1): 2 – соединительный штекер; 3 – фиксирующее кольцо; 4 – оптическая канюля; 5 – имплантируемый наконечник; 6, 7 – жила и оболочка световода; 8 – буфер; 9 – рубашка

свечение высокой интенсивности. Несколько световодов могут быть объединены в одной канюле в виде массива выходных имплантируемых наконечников, каждый из которых имеет возможность отдельной подачи излучения заданных параметров [13].

Световое излучение подается через оптическое волокно (рис. 2, b) в зону имплантации. Используются как одно-, так и многомодовые световоды.

Может также применяться Y-образный волоконно-оптический кабель для одновременной световой стимуляции двух зон головного мозга подопытного животного.

Оптический кабель подключен к выходному каналу источника излучения и входному порту поворотного шарнира. Две ветви волокна заканчиваются циркониевыми наконечниками для подключения к волокну канюли, имплантируемой в голову животного. Эксперименты на свободно перемещающихся лабораторных животных сопряжены с серьезными требованиями к поддержанию целостности оптического волокна. Для этого применяются соединительные поворотные шарниры. Вращение шарнира обеспечивается высокоточными подшипниками, а передача излучения от соединяемых световодов за счет системы линз. Дополнительная фиксация ограничивает изгиб и скручивание оптоволокон. Шарниры также позволяют соединение и отведение нескольких кабелей согласно требованиям эксперимента. Также возмож-

но разделение излучения по интенсивности или длине волны от одного входного волокна к нескольким отведениям [7].

Встречаются гибридные поворотные устройства, фиксирующие не только оптическое волокно, но и электрический кабель, применяемый в электрофизиологической стимуляции или при снятии ответного сигнала, а также трубки для подачи фармакологических растворов.

### Гибридные имплантируемые канюли

Одним из преимуществ метода имплантации оптического волокна в экспериментах *in vivo* является возможность беспрепятственного сочетания оптогенетического метода с другими видами исследований. При комбинации различных методов мониторинга деятельности возбудимых клеток очевидна необходимость объединения имплантируемых наконечников в компактном исполнении. Помимо одновременного применения группы световодов с разными параметрами излучения и имплантируемых устройств снятия экспериментальных данных, оптогенетический метод позволяет также выполнять электростимуляцию тканей мозга, введение фармакологических препаратов и жидкостей, забор исследовательского материала.

Так например, некоторые оптогенетические эксперименты требуют введения вирусного материала для процесса формирования светочувствительных белков

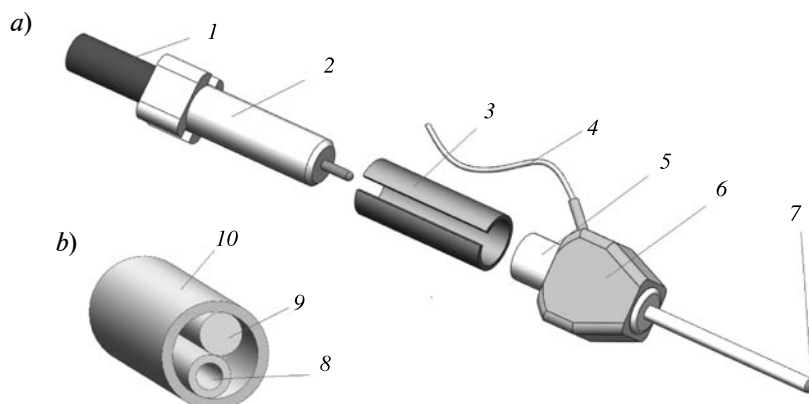


Рис. 3. Схематическое изображение имплантируемой канюли сочетанной подачи жидкости и светового излучения в зону исследования (а), а также изображение имплантируемого наконечника (б, 7):

1, 9 – оптические волокна, 2 – соединительный штекер, 3 – фиксирующее кольцо, 4 – трубка подачи жидкости, 5 – оптическая канюля, 6 – втулка-объединитель, 8 – трубка подвода жидкости, 10 – рубашка

в целевых клетках и последующее освещение через наконечник оптического волокна. Если это реализовывать как двухэтапный процесс с применением двух различных имплантируемых устройств, то точность эксперимента может быть нарушена. В этом случае широко применяют гибридные канюли, проводящие оптическое волокно совместно с трубкой подачи жидкости (рис. 3), что обеспечивает большую вероятность освещения инфицированных клеток [2].

Для смешанных оптогенетических опытов с применением хронической электрофизиологической стимуляции на свободно

перемещающихся лабораторных животных используются имплантируемые канюли, объединяющие оптическое волокно и вживляемый электрод. Данная конфигурация обеспечивает одномоментный и точечный подвод воздействующих рабочих органов в зону эксперимента [8]. Простейший вариант подобной канюли представлен на рис. 4.

Оптическое волокно и провод объединяются с помощью соединительной втулки 8 в единый имплантируемый наконечник 9. Оптический (2) и электрический (3) контакты с соответствующими цели эксперимента выходными параметрами подводятся

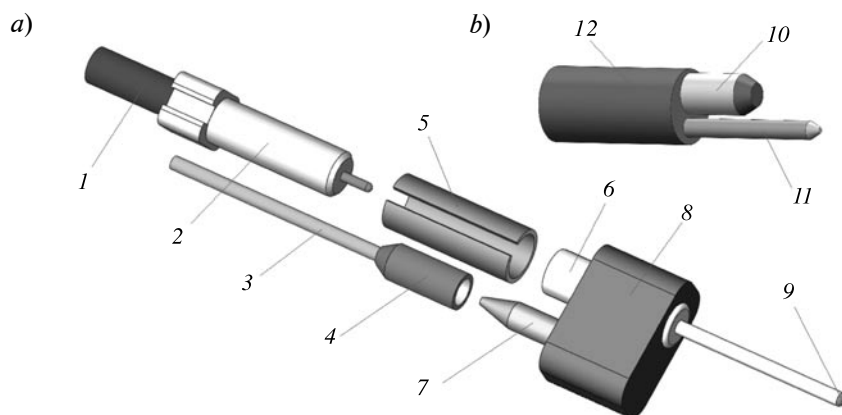


Рис. 4. Схематическое изображение имплантируемой канюли оптической и электрофизиологической стимуляции нервных клеток (а), а также изображение имплантируемого наконечника (б, 9):

1, 10 – оптические волокна; 2 – соединительный штекер; 3 – провод электрический; 4 – фиксатор провода электрода; 5 – фиксирующее кольцо; 6 – оптическая канюля; 7, 11 – электроды; 8 – соединительная втулка; 12 – рубашка

к втулке и фиксируются на ней прижимными кольцами 4, 5. Наконечник 9 устройства вводится в ткани головного мозга лабораторного животного.

### Имплантируемые оптико-электродные массивы

Интересен также механизм одновременной подачи светового излучения и считывание данных с использованием так называемого оптрода – устройства, заключающего в себе оптический стимулятор (стеклянный световод диаметром 100 – 120 мкм) и изолированный стеклом платиновый или вольфрамовый микроэлектрод (диаметром 60 – 80 мкм). Оptrод позволяет производить регистрацию электрической активности в оптогенетических экспериментах. Подобная комбинация с несколькими микроэлектродами позволяет регистрировать активность сразу нескольких нейронов в зоне воздействия источника света. При этом минимизирован эффект от светорассеяния внутри ткани и рассогласование положений источника света и детектора, фиксирующего показатели возбуждения/ингибирования нейронов [1].

Совершенствование конструкции имплантируемых канюль и электродов, их минимизация и объединение в едином устройстве позволили обеспечить снятие пространственно-временного «рисунка»

световой активации, или ингибирования группы нейронов. При этом устройство может быть помещено в специфические области коры или подкорковых структур головного мозга свободно передвигающегося животного в опытах *in vivo* [9].

Имплантат состоит из конического коаксиального оптического волновода (оптрода), интегрированного вовнутрь имплантируемого массива электродов (Multi-Electrode Array – MEA) для снятия экспериментальных данных (рис. 5) [9, 11,12].

Важной функцией оптоэлектродного массива является возможность изучения пространственно-временного распространения оптически сгенерированной волны возбуждения [12].

Наконечник световода и электродов скошен для меньшей травматизации нейронов в зоне имплантации. Конфигурация электродного массива, а также количество оптических световодов и их параметры могут меняться согласно условиям эксперимента.

### Другие медико-биологические возможности использования оптических световодов для стимуляции возбудимых тканей

Скелетные мышцы функционируют как моторные единицы, каждая из которых состоит из отдельного нервного волокна и иннервируемых им мышечных волокон. Подобная система нейромышечных компар-

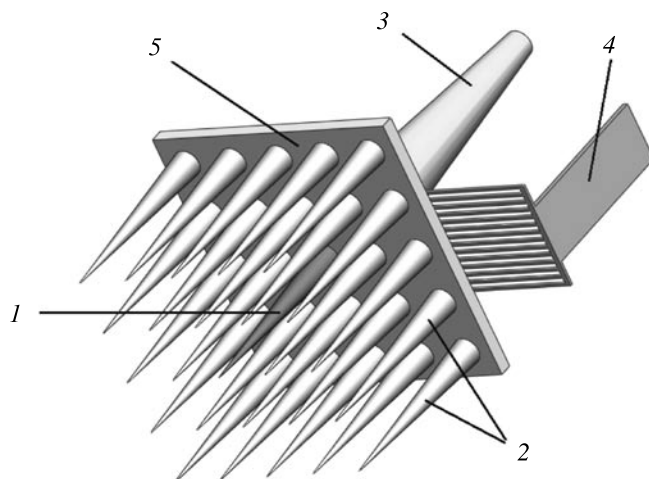


Рис. 5. Схематическое изображение имплантируемого оптико-электродного массива: 1 – интегрированный оптрод, 2 – зубцы электродов, 3 – оптогенетический управляющий сигнал, 4 – многоканальная электрическая запись данных, 5 – тело массива

тментов обеспечивает высокую степень защищенности всей системы и, в то же время, дает исследователям возможность использовать эту относительную автономность единиц для научных и диагностических целей.

Подобные единицы могут иметь разные размеры: от отдельных тонких нервных волокон, иннервирующих несколько мышечных волокон, до толстых, которые могут иннервировать несколько тысяч мышечных волокон. Быстро сокращающиеся волокна необходимы для мощных атлетических движений, таких как бег, но они быстро устают, так как питаются ограниченными запасами первичного топлива — гликогена. Их более миниатюрные, медленно сокращающиеся аналоги, медленно «сжигающие свое топливо», имеют решающее значение для тонких движений, таких как шитье или рисование, а также для точно настраиваемых, более мощных движений.

При травмах или инфекционных нервно-мышечных поражениях огромное значение имеют попытки восстановить потерянную двигательную функцию. Для этого обычно используют программируемые последовательности электрических импульсов. Более крупные нервные волокна более чувствительны к электрической стимуляции, и поэтому мышцы имеют тенденцию сокращаться в неправильном порядке: сначала крупные, быстро сокращающиеся волокна, а затем мелкие, медленно сокращающиеся. Это приводит к судорожным движениям, вследствие чего быстро наступает усталость. Использование оптических методов стимуляции, в частности имплантируемых оптико-электродных массивов, описанных выше, создает возможность для глубокого проникновения света в нерв и гарантирует, что все волокна, составляющие нерв, будут получать адекватную стимуляцию короткими импульсами от светодиодов. Таким образом, данная стимуляция будет приводить к правильному порядку сокращения мышечных волокон, включая сокращения, подобные тем, которые происходят в нормальных условиях [5].

В долгосрочной перспективе этот метод может найти клиническое применение, если будет найден безопасный способ вве-

дения в геном человека генов, кодирующих светочувствительные белки, которые будут находиться на поверхности нервов.

Представляется перспективным разработка тест-системы, включающей нервно-мышечные тканевые блоки, культивируемые *in vitro*, которые позволят оценить степень иннервации мышечной группы при оптической стимуляции оптико-электродными массивами. При этом наибольший интерес в таком случае вызывает возможность перехода от 2D-картирования, которое обеспечивается площадью используемого массива электродов, к 3D-картированию образца ткани. Такой метод возможен при использовании зафиксированных на подложке живых образцов ткани и нескольких оптико-электродных массивов, присоединенных к разным участкам исследуемого фрагмента.

Представляет также большой интерес возможность трансфекции генов, кодирующих опсины, в клетки поперечнополосатой мышечной ткани. Это позволит непосредственно возбуждать клетки мышц, минуя стимуляцию нервных клеток. Существенная сложность в данном направлении связана с тем, что у позвоночных животных ретиналь отделяется от опсина и диффундирует в другие клетки, например в клетки эпителия сетчатки глаза. У беспозвоночных особей иначе: у них хромофор остается на месте и способен к повторным трансформациям из цис- в трансформу, не отделяясь от опсина. Интересной моделью в данном случае может служить южноафриканская шпорцевая лягушка (*Xenopus laevis*), ее меланопсин напоминает в этом отношении опсин беспозвоночных и в большей степени подходит для экспериментов [6].

### Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить качественный рост технического обеспечения оптогенетических исследований и терапевтических воздействий. Широкое распространение метода, вызванное его отличительной простотой и универсальностью, позволяет надеяться на последующее совершенствование аппаратной составляющей оптогенетики. Публикуются статьи с описаниями модификаций



оборудования под конкретные исследовательские и клинические задачи. Также довольно широко представлены компании, производящие необходимые оптические установки, программное обеспечение, отдельные узлы и комплектующие для модульного оснащения лабораторий.

В данной статье кратко изложены основные особенности генерации и проведения светового излучения в возбудимые ткани исследуемых лабораторных животных. На сегодняшний день нет единого решения проблемы обеспечения точности имплантации и подачи света в глубь тканей. Действительно, данная операция, если учитывать сравнительно небольшое поле введения имплантата и широкий круг задач экспериментальных вмешательств, требует как применения несколь-

ких рабочих имплантатов, так и точности их позиционирования в тканях. Решение подобных задач и является предметом дальнейших научных поисков коллектива авторов статьи.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией молекулярной нейродегенерации (ЛМН), доктору биологических наук, именному профессору им. Карла и Гортензии Томсен в области исследования болезни Альцгеймера, профессору И.Б. Безпрозванному, а также всему коллективу ЛМН СПбПУ за консультации и помощь в проведении исследований.

Работа в части постановки и отработки оптогенетических методик поддержана грантом Российского научного фонда № 14-25-0024.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] **Pastrana E.** Optogenetics: controlling cell function with light// Nature Methods. 2011. Vol. 8. No. 1. Pp. 24–25.

[2] **Deisseroth K.** Optogenetics // Nature Methods. 2011. Vol. 8. No. 1. Pp. 26–29.

[3] **Sparta D.R., Stamatakis A.M., Phillips J.L., et al.** Construction of implantable optical fibers for long-term optogenetic manipulation of neural circuits// Nature Protocols. 2012. Vol. 7. No. 1. Pp. 12–23.

[4] **Deisseroth K., Schnitzer M.J.** Engineering approaches to illuminating brain structure and dynamics// Neuron. 2013. Vol. 30. Pp. 568–577.

[5] **Aravanis A.M., Wang L.P., Zhang F., et al.** An optical neural interface: in vivo control of rodent motor cortex with integrated fiberoptic and optogenetic technology// Neural Eng. 2007. Vol. 4. No. 1. Pp. 143–156.

[6] **Yizhar O., Fenno L.E., Davidson T.J., et al.** Optogenetics in neural systems: neuron primer // Neuron. 2011. Vol. 72. No. 1. Pp. 9 – 34.

[7] Optogenetic hardware catalog // Каталог лабораторного оборудования. 2014. № 8.3. 74 с. URL: [http://lymyth.com/Resources/Lymyth\\_Doric\\_Optogenetics-83.pdf](http://lymyth.com/Resources/Lymyth_Doric_Optogenetics-83.pdf) (дата обращения 22.06.2015).

[8] **Anikeeva P., Andalman A.S., Witten I.,**

**et al.** Optetrode: a multichannel readout for optogenetic control in freely moving mice// Nature Neuroscience. 2012. Vol. 15. No.1. Pp. 163–170.

[9] **Wang J., Wagner F., Borton D.A., et al.** Integrated device for combined optical neuromodulation and electrical recording for chronic in vivo applications// Neural Eng. 2012. Vol. 9. No.1. Pp. 1–14.

[10] **Zhang F., Gradinaru V., Adamantidis A.R., et al.** Optogenetic interrogation of neural circuits: technology for probing mammalian brain structures// Nature Protocols. 2010. Vol. 5. No. 3. Pp. 439–456.

[11] **Zhang J., Laiwalla F., Kim J.A., et al.** Integrated device for optical stimulation and spatiotemporal electrical recording of neural activity in light-sensitized brain tissue // Neural Eng. 2009. Vol. 5. No. 1. Pp. 1–13.

[12] **Llewellyn M.E., Thompson K.R., Deisseroth K., Delp S.L.** Orderly recruitment of motor units under optical control in vivo// Nature Medicine. 2010. Vol. 16. No. 10. Pp. 1161–1165.

[13] **Newman L.A., Walker M.T., Brown R.L., et al.** Melanopsin forms a functional short-wavelength photopigment // Biochemistry. 2003. Vol. 42. No.1. Pp. 34–38.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**МАТВЕЕВ Максим Валерьевич** – аспирант кафедры медицинской физики Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
m.v.matveev@bk.ru

**ЕРОФЕЕВ Александр Игоревич** — аспирант кафедры медицинской физики, лаборант лаборатории молекулярной нейродегенерации Научно-образовательного центра «Фундаментальные основы медицинских и биомедицинских технологий» (НОЦ ФОМБТ) Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
alexandr.erofeew@gmail.com

**ТЕРЕХИН Станислав Георгиевич** — магистрант кафедры медицинской физики, лаборант лаборатории молекулярной нейродегенерации НОЦ ФОМБТ Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
Stasok32@yandex.ru

**ПЛОТНИКОВА Полина Владимировна** — кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной нейродегенерации НОЦ ФОМБТ Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
plopolina@yandex.ru

**ВОРОБЬЕВ Константин Владимирович** — доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской физики Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
landl4@ya.ru

**ВЛАСОВА Ольга Леонардовна** — доктор физико-математических наук, профессор кафедры медицинской физики, директор НОЦ ФОМБТ Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
olvlasova@yandex.ru

---

*Matveev M.V., Erofeev A.I., Terekhin S.G., Plotnikova P.V., Vorobyov K.V., Vlasova O.L.* IMPLANABLE DEVICES FOR OPTOGENETIC STUDIES AND STIMULATION OF EXCITABLE TISSUE.

The article deals with currently available implants used in optogenetic experiments on laboratory animals in vivo. We present a brief description of the optogenetic investigation stages. Various types of the implantable devices generating and recording signals in excitable tissues have been considered. The features of the control signal transduction inside living tissues were analyzed. We discussed the possibility of medical and biological use of optical fibers to excitable tissues stimulation. Then we proposed a device of an implantable optical electrode system for scanning and controlling the bioelectric parameters. The device can be used in medical diagnostics, prosthetics, myostimulation, neurostimulation and cardioacceleration, for instance, at the neurological and rehabilitation medical institutions. With this in mind an attempt will be made to make special combined microelectrode arrays to implant them into living tissue. The arrays should be able to change their profile according to the implantation-area contour and biophysical features of the substrate surface. It is necessary to provide a point generation and layer-by-layer scanning of excitation pulse through integration of individual microelectrode arrays into a single test-system.

OPTOGENETICS, IMPLANABLE OPTOELECTRODE ARRAY, NEUROSTIMULATION, ACTION POTENTIAL, OPTICAL FIBER.

#### REFERENCES

- [1] E. Pastrana, Optogenetics: controlling cell function with light, *Nature Methods*. 8 (2011) 24–25. [2] K. Deisseroth, Optogenetics, *Nature Methods*. 8 (1) (2011) 26–29. [3] D.R. Sparta, A.M. Stamatakis, J.L. Phillips, et al., Construction of implantable optical fibers

for long-term optogenetic manipulation of neural circuits, *Nature Protocols*. 7(1) (2012) 12–23.

[4] **K. Deisseroth, M.J. Schnitzer**, Engineering Approaches to Illuminating Brain Structure and Dynamics, *Neuron*. 30(1) (2013) 568–577.

[5] **A.M. Aravanis, L.P. Wang, F. Zhang, et al.**, An optical neural interface: in vivo control of rodent motor cortex with integrated fiberoptic and optogenetic technology, *Neural Eng.* 4(1) (2007) 143–156.

[6] **O. Yizhar, L.E. Fenno, T.J. Davidson**, Optogenetics in Neural Systems: *Neuron Primer*, *Neuron*. 72 (1) (2011) 9–34.

[7] Optogenetic hardware catalog // Laboratory devices. 2014. № 8.3. 74 pp. [Internet resource] URL: [http://lymyth.com/Resources/Lymyth\\_Doric\\_Optogenetics-83.pdf](http://lymyth.com/Resources/Lymyth_Doric_Optogenetics-83.pdf) (data of review 22.06.2015).

[8] **P. Anikeeva, A.S. Andalman, I. Witten, et al.**, Optetrode: a multichannel readout for optogenetic control in freely moving mice, *Nature Neuroscience*. 15(1) (2011) 163–170.

[9] **J. Wang, F. Wagner, D. Borton A., et al.**, Integrated device for combined optical neuromodulation and electrical recording for chronic in vivo applications, *Neural Eng.* 9(1) (2012) 1–14.

[10] **F. Zhang, V. Gradinaru, A.R. Adamantidis, et al.**, Optogenetic interrogation of neural circuits: technology for probing mammalian brain structures, *Nature Protoc.* 5(3) (2010) 439–456.

[11] **J. Zhang, F. Laiwalla, J.A. Kim, et al.**, Integrated device for optical stimulation and spatiotemporal electrical recording of neural activity in light-sensitized brain tissue, *Neural Eng.* 5(1) (2009) 1–13.

[12] **M.E. Llewellyn, K.R. Thompson, K. Deisseroth, S.L. Delp**, Orderly recruitment of motor units under optical control in vivo, *Nature Medicine*. 16(1) (2011) 1161–1165.

[13] **L.A. Newman, M.T. Walker, R.L. Brown, et al.**, Melanopsin informs a functional short-wavelength photopigment, *Biochemistry*. 42(44) (2003) 34–38.

#### THE AUTHORS

##### **MATVEEV Maxim V.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politekhnikeskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
m.v.matveev@bk.ru

##### **EROFEEV Alexander I.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politekhnikeskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
alexandr.erofeew@gmail.com

##### **TEREKHIN Stanislav G.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politekhnikeskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation Stasok32@yandex.ru

##### **PLOTNIKOVA Polina V.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politekhnikeskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation plopolina@yandex.ru

##### **VOROBYOV Konstantin V.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politekhnikeskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
landl4@ya.ru

##### **VLASOVA Olga L.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politekhnikeskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation  
olvlasova@yandex.ru