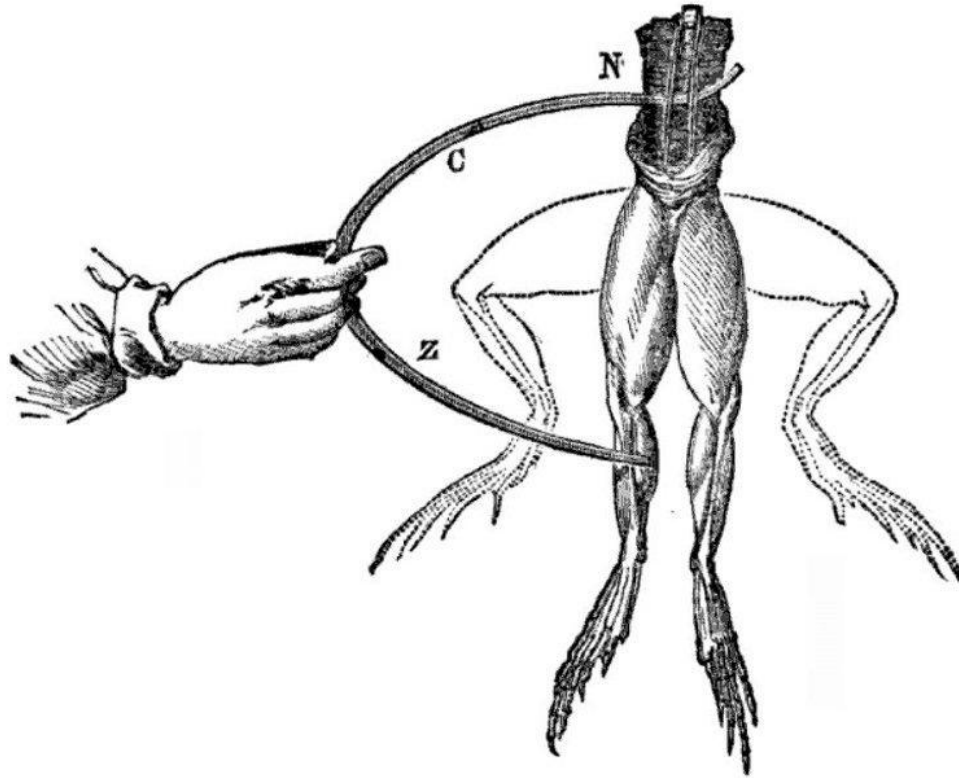


# Электричество и нервная система



Представления о том, что нервные импульсы живых существ имеют электрическую природу, восходят к исследованиям Луиджи Гальвани (1737—1798), который опубликовал результаты опытов в 1791 году. Используя ручную динамо-машину, Гальвани пропускал импульсы электрического тока через лягушачьи лапки и обнаружил, что ток заставляет мышцы сокращаться. Эти опыты дали начало исследованиям в области биоэлектрических явлений.

Первое убедительное доказательство электрической природы нервных импульсов было получено в 1850-е годы немецким физиологом Эмилем Дюбуа-Реймоном (Emil Heinrich du Bois-Reymond, 1818—1896), которому удалось впервые в истории науки измерить нервный импульс (также в ноге лягушки).

## Электричество и мозг



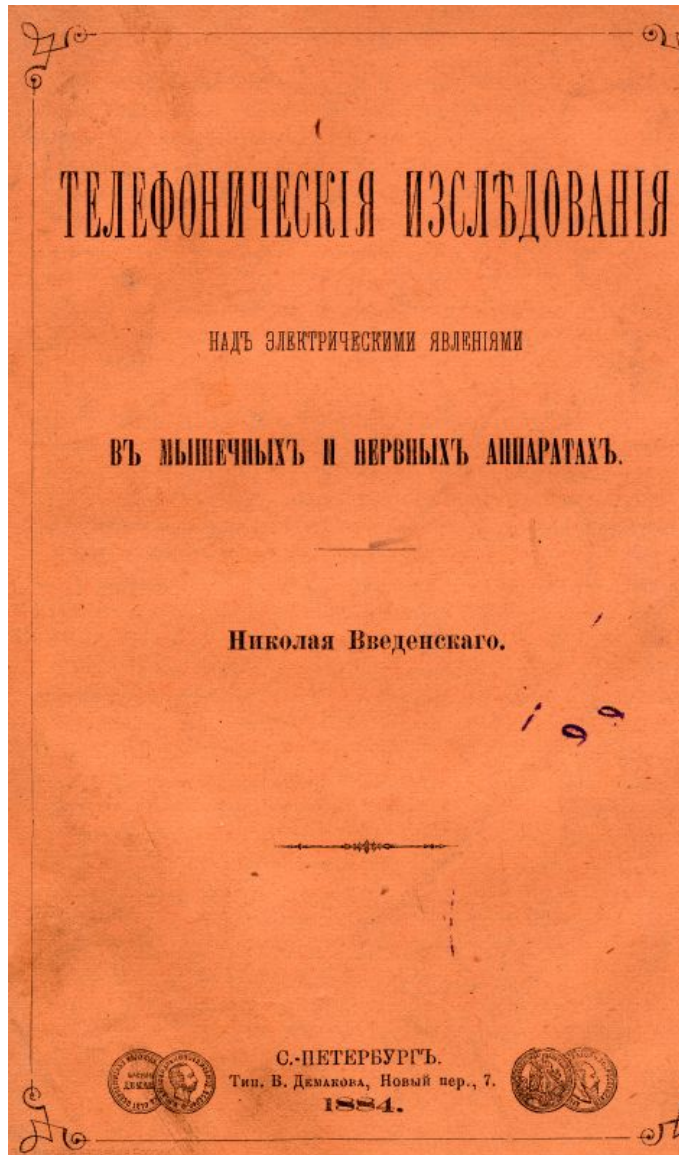
Ричард Катон (1842—1926) — английский физиолог и хирург, профессор, член Лондонского королевского общества, в 1875 году открыл факт генерации мозгом слабого электрического тока.

В своих опытах Катон использовал устройство, называемое отражающим гальванометром. Гальванометр состоял из провода и катушки, которые вибрировали при обнаружении слабых токов. Прибор также имел зеркало, прикреплённое к катушкам, и яркая кислородно-водородная лампа направляла на зеркало узкий луч света, который затем, отражаясь, попадал на изображённую на стене затемнённой комнаты шкалу длиной около полутора метров. Чем сильнее был сигнал, тем выше поднимался по шкале световой луч. Катон прикасался электродами своего инструмента к поверхности мозга во вскрытых черепах кроликов, кошек и обезьян. Катон обнаружил, что внешняя поверхность серого вещества имела положительный заряд по отношению к глубоким структурам мозга. Он также отметил, что электрические токи головного мозга, по-видимому, имеют отношение к основной функции: «Когда какая-либо часть серого вещества находится в состоянии функциональной активности, его электрический ток обычно демонстрирует изменения в отрицательную сторону».



Когда животное двигалось, жевало пищу или улавливало глазами свет, прибор регистрировал возрастание электрической активности. Мысли, заметил Катон, также порождали активность. Он подключил обезьяну к устройству и записывал ток, связанный с жеванием. «Когда я показал обезьяне изюм, но не дал ей его, произошло небольшое отрицательное изменение тока», — писал он.

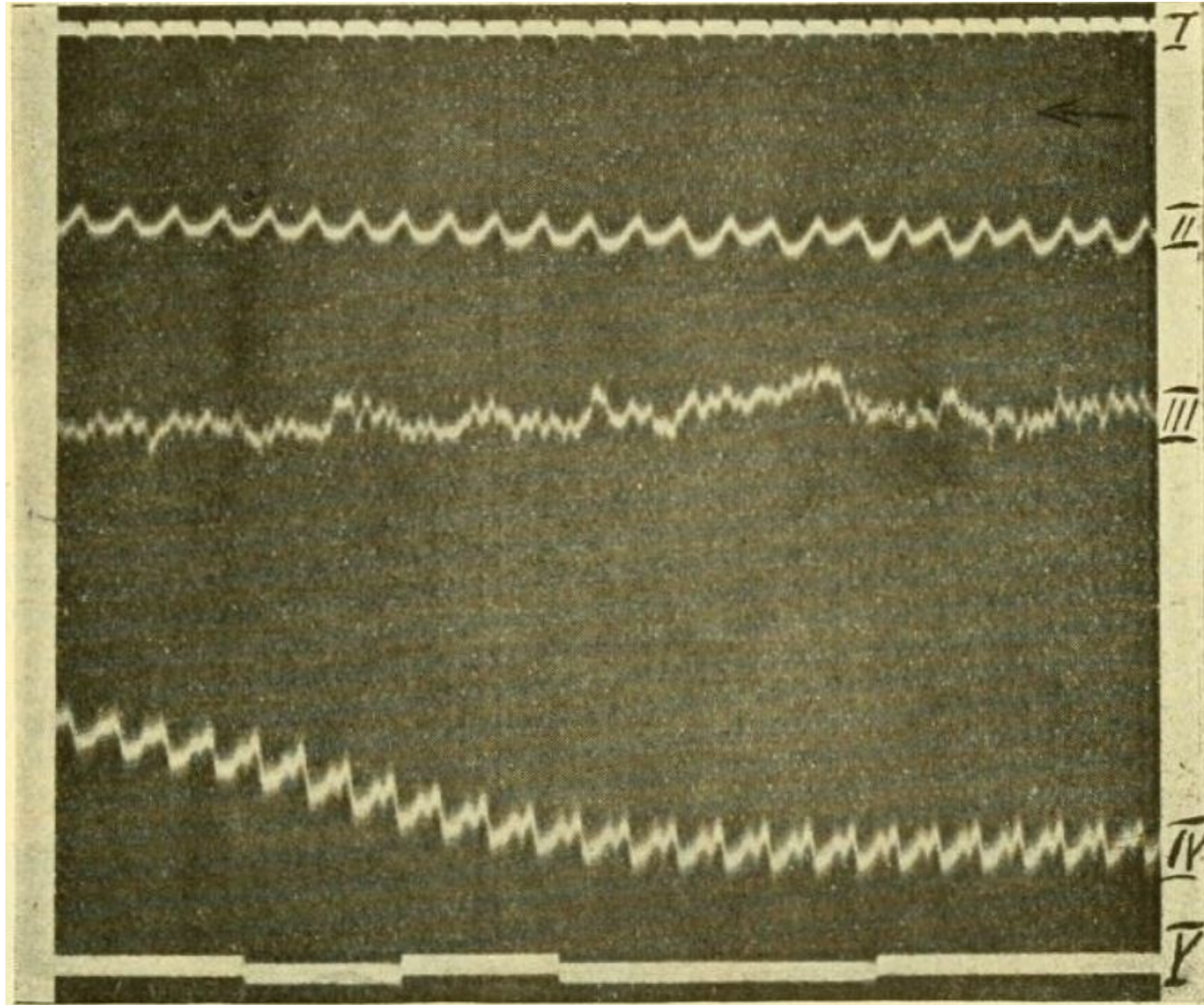
## После катона



Исследования электрической активности мозга на границе XIX и XX веков активно велись и на территории Российской империи. Василию Данилевскому (Василий Яковлевич Данилевский, 1852—1939) было всего 25 лет, когда он закончил диссертацию под названием «Исследования по физиологии мозга», написанную в Харьковском университете. Эта работа была основана на электростимуляции, а также на изучении спонтанной электрической активности мозга животных.

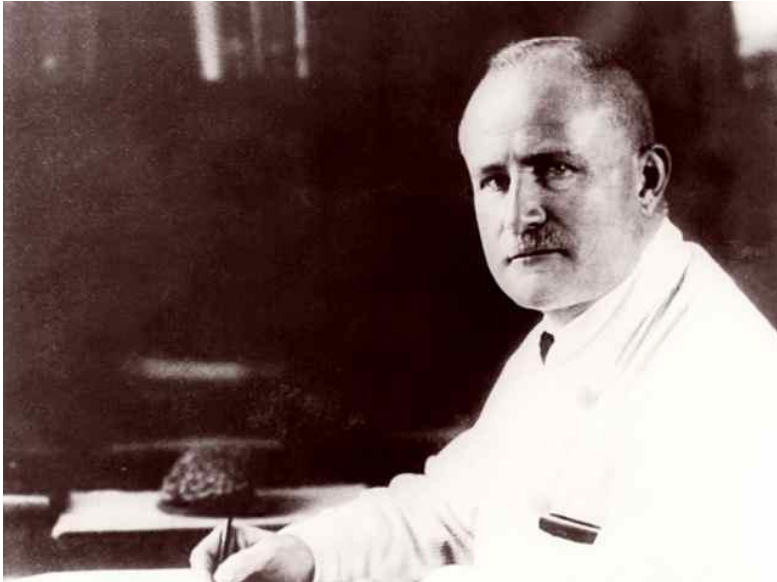
Три российских физиолога: Николай Введенский (Николай Евгеньевич Введенский, 1852—1922), Павел Кауфман (Павел Юрьевич Кауфман, 1877—1951) и Владимир Правдич-Неминский (Владимир Владимирович Правдич-Неминский, 1879—1952) продолжили исследования в этом направлении. Ученик самого Сеченова (Иван Михайлович Сеченов, 1829—1905), Введенский в 1884 году защитил магистерскую диссертацию по теме «Телефонические исследования над электрическими явлениями в мышечных и нервных аппаратах». В этой работе рассматривается, среди прочего, использование телефонного контура для регистрации нервных импульсов в обнажённых мозгах лягушек, кроликов и собак. Введенскому удалось подтвердить результаты, полученные его учителем с применением гальванометра.

# Электроцефрограмма

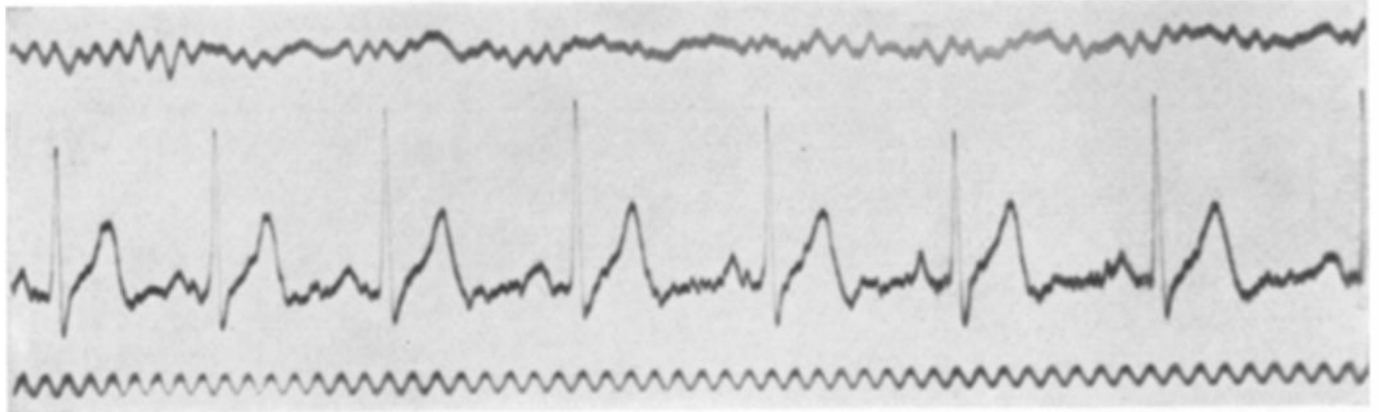


Правдич-Неминский регистрировал электрическую активность мозга животных при помощи струнного гальванометра . Его записи, выполненные в 1912 году и опубликованные годом позже в журнале *Zentralblatt für Physiologie* , являются первыми в истории электроэнцефалограммами (сам учёный использовал термин электроцефрограмма), то есть графическими представлениями электрической активности головного мозга. Правдич-Неминский записывал сигналы из мозга, твёрдой мозговой оболочки и на поверхности черепа собаки. Он описал ритм частотой от 12 до 14 колебаний в секунду в нормальных условиях и отметил его замедление при асфиксии.

## SCAN



Ханс Бергер (1873—1941) — немецкий физиолог и психиатр, создатель электроэнцефалографического метода регистрации мозговой активности. В 1924 ему удалось зафиксировать при помощи гальванометра на бумаге электрические сигналы от поверхности головы, генерируемые головным мозгом. Альфа-волны мозговой активности с частотой 8—12 Гц, получили название волн

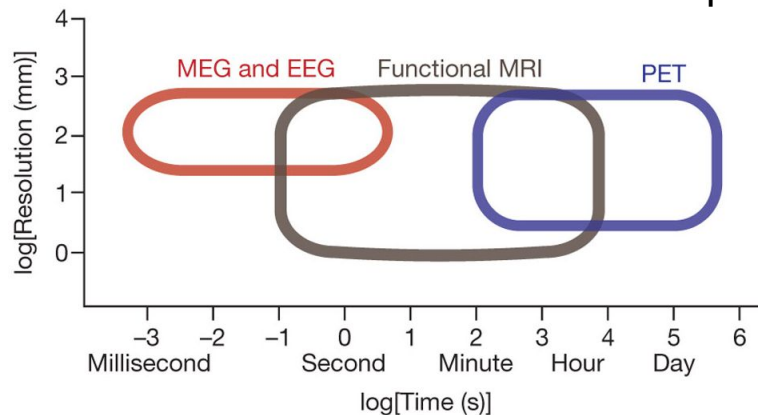
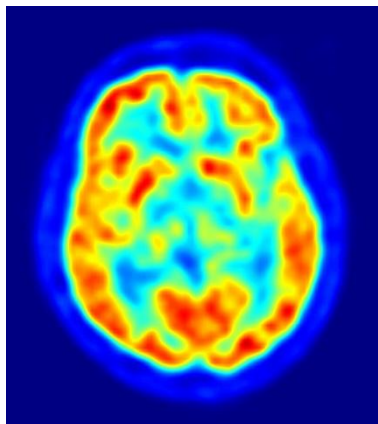


С 1902 по 1910 год Бергер изучал электрическую активность головного мозга собак с помощью капиллярного электрометра Липпмана (Gabriel Lippmann, 1845—1921) и результаты исследований были неудовлетворительными. С 1910 года Бергер переключается на использование струнных гальванометров. Сначала работает с конструкцией, предложенной основоположником электрокардиографии Эйнтховеном (Willem Einthoven, 1860—1927), затем с различными версиями гальванометра Эдельмана. В целях повышения чувствительности прибора серебряные электроды вводились под кожу черепа испытуемого.

6 июля 1924 года небольшой струнный гальванометр Эдельмана показал колебания, предположительно исходящие от мозга. В 1925 году Бергер пришёл к выводу, что дефекты черепа не обязательно являются преимуществом при получении записи из-за утолщения твердой мозговой оболочки, послеоперационных спаек и т.д. Он обнаружил, что записи могут быть сделаны столь же хорошо (или даже лучше) через неповреждённые череп и скальп.

# Получение карты электромагнитной активности

**Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ, PET), она же двухфотонная эмиссионная томография** — радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов. Метод основан на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами. Позитроны возникают при позитронном бета-распаде радионуклида, входящего в состав радиофармпрепарата, который вводится в организм перед исследованием. Пространственное разрешение: до 0,75 мм, временное разрешение: порядка 60—120 с.



**Функциональная магнитно-резонансная томография, функциональная (МРТ, фМРТ, MRI, fMRI)** — разновидность магнитно-резонансной томографии, которая проводится с целью измерения гемодинамических реакций (изменений в токе крови), вызванных нейронной активностью головного или спинного мозга. Этот метод основывается на том, что мозговой кровоток и активность нейронов связаны между собой. Когда область мозга активна, приток крови к этой области также увеличивается. Пространственное разрешение: до 1 мм, временное разрешение: порядка 0,1 с.



# Получение карты электромагнитной активности



**Магнитоэнцефалография (МЭГ)** — технология, позволяющая измерять и визуализировать магнитные поля, возникающие вследствие электрической активности мозга.

Временное разрешение: 1 мс, пространственное: 5 мм (регистрируемый сигнал генерирует группа из примерно 50 000 нейронов).

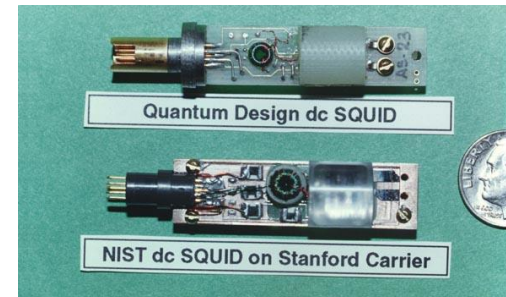
**SQUID (с 1964):**

чувствительность (уровни шума):  $3 \times 10^{-15}$  Тл Гц<sup>-1/2</sup>.

**SERF (с начала 2000-х):**

$10^{-15}$  Тл Гц<sup>-1/2</sup>

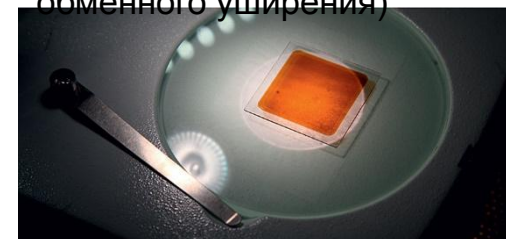
**Датчики на основе феррит-гранатовых мембран (с начала 2010-х):**  $10^{-13}$  Тл Гц<sup>-1/2</sup>



SQUID — сверхпроводящий квантовый интерферометр



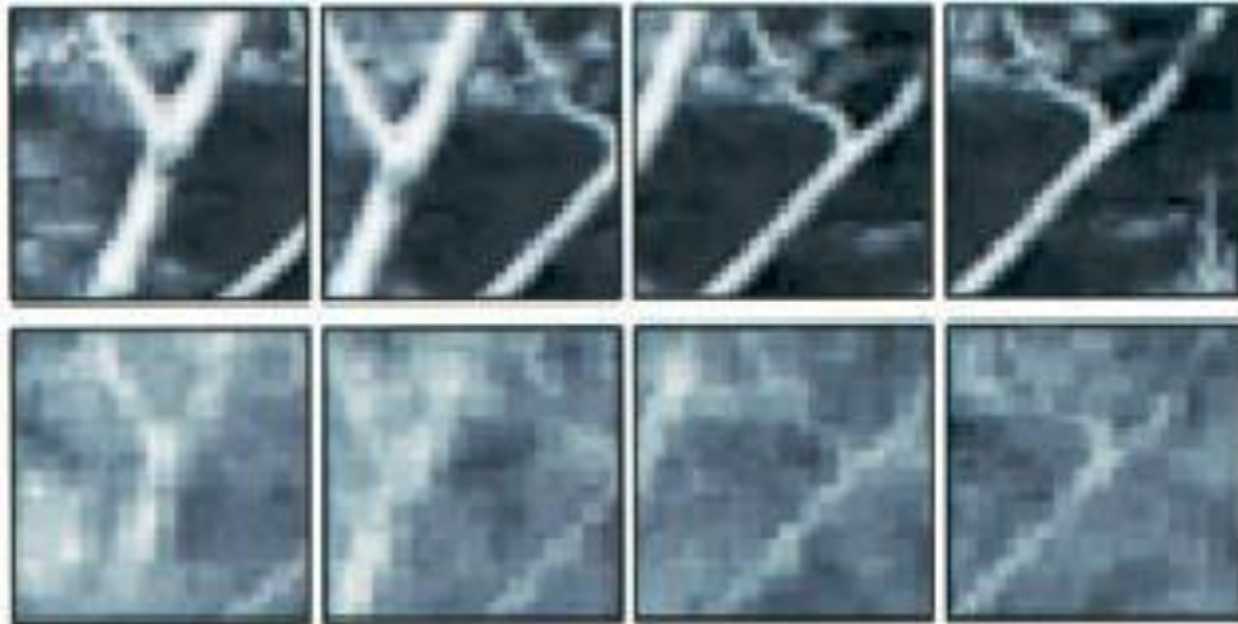
SERF-магнитометр (свободный от спин-обменного уширения)



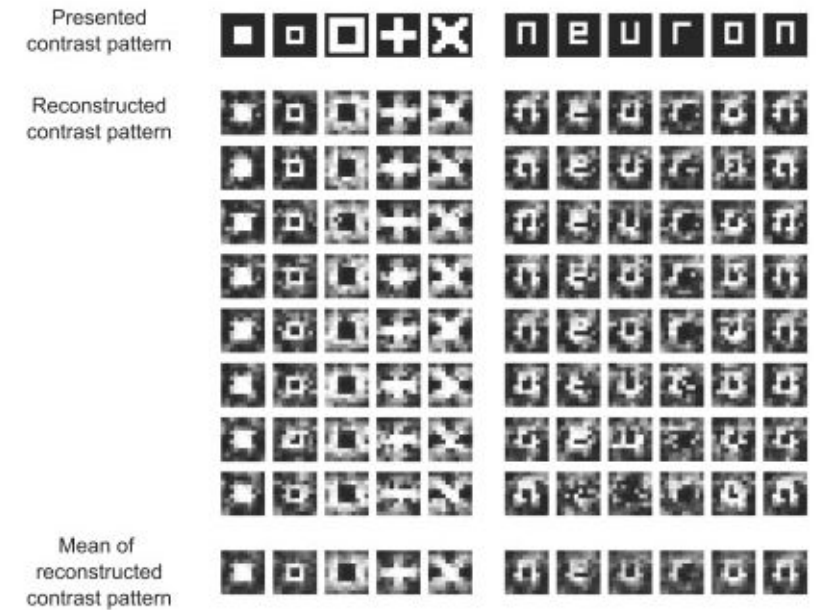
Феррит-гранатовая мембрана



# ИЗОБРАЖЕНИЯ ИЗ МОЗГА



Записи изображений, наблюдаемых кошкой, выполненные при помощи инвазивного нейроинтерфейса Янгом Даном и его коллегами из Калифорнийского университета в Беркли (1999). Имплантат получал информацию из латерального коленчатого тела, обрабатывающего сигналы, поступающие из сетчатки, и регистрировал активность 177 нейронов (верхний ряд: оригинальное изображение, нижний ряд — запись).



Реконструкция наблюдаемых человеком объектов на основе данных fMRI, продемонстрированная в работе компании ATR Labs (журнал «Neuron», 2008) (верхний ряд: оригинальное изображение; нижний: реконструкция на основе усреднения полученных сигналов).

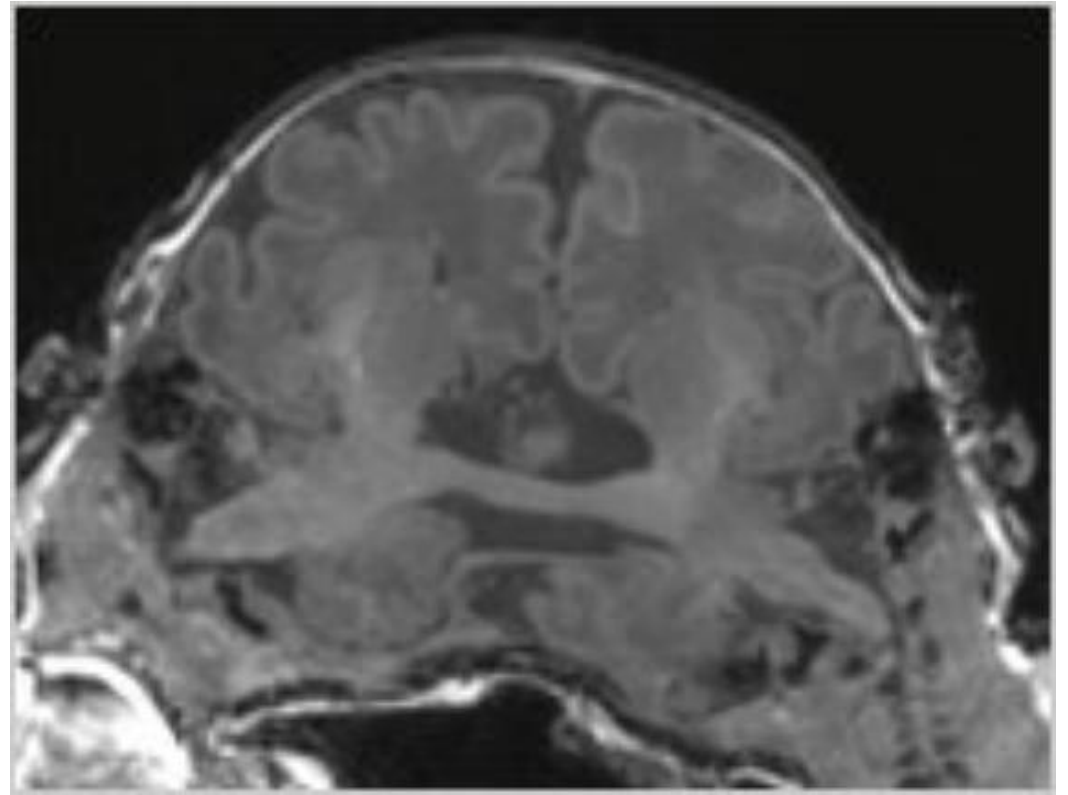
**ONCE UPON A TIME...**



FLOURENS. — D'après une photographie de M. Ch. Reutlinger.



## ПЕРЕДАЧА данных из МОЗГа в мозг



Криста и Татьяна Хоган. В утробе матери они срослись головами. **Краниопаги**, то есть сиамские близнецы, соединенные в районе головы — явление крайне редкое, 1 случай на 6 млн рождений. Криста и Татьяна уникальны даже среди краниопагов: мозг одной сестры соединен с мозгом другой. Нейрохирурги обнаружили, что у них связаны глубокие области мозга, таламусы. Через таламус проходит информация от органов чувств и распределяется дальше в кору. У девочек образовалась уникальная структура — **«таламический мост»**, толстый канал из нейронных отростков, который отчетливо виден на сканах. Нервные сигналы от ствола головного мозга Кристи могут поступать в мозг Татьяны, и наоборот.

# Звук

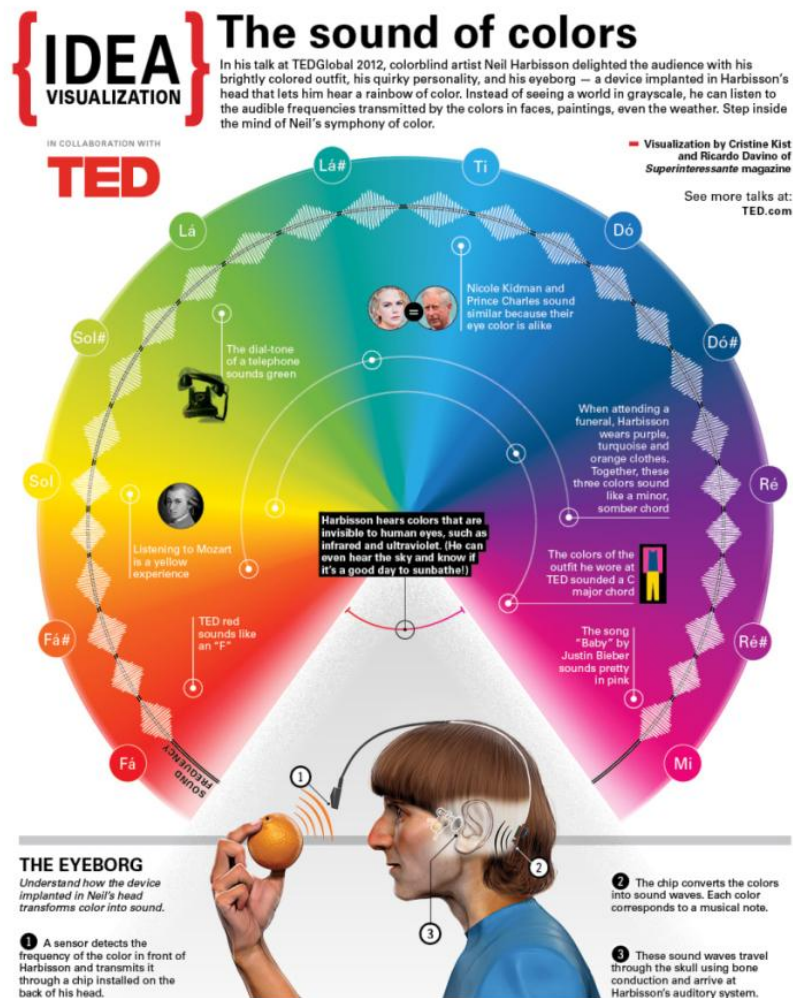


Кохлеарный имплантат — медицинский прибор, протез, позволяющий компенсировать потерю слуха некоторым пациентам с выраженной или тяжёлой степенью нейросенсорной (сенсоневральной) тугоухости.

**СЛУХ**



# ПЕРЕДАЧА ИЗОБРАЖЕНИЯ В МОЗГ



Нил Харбиссон — британский деятель современного искусства, музыкант, художник и «киборг-активист», известный тем, что расширил свои способности по восприятию цветов путём остеоинтеграции специальной антенны. По утверждениям некоторых людей, после появления его фотографии с данной антенной на паспорте он может считаться также первым официально признанным киборгом в мире. В 2010 году Харбиссон основал «Cyborg Foundation» — международную организацию, целью которой провозглашено помочь всем желающим людям стать киборгами.



# ПЕРЕДАЧА ИЗОБРАЖЕНИЯ В МОЗГ

Одним из первых учёных, создавших зрительный протез, стал частный исследователь Уильям Добелл.

Первый прототип Добелл был имплантирован в 1978 году «Джерри», мужчине, потерявшему зрение в зрелом возрасте. Однослойный массив из 68 электродов был имплантирован в визуальную кору Джерри и был способен передавать в мозг изображение в тонах серого цвета в ограниченной области зрения с низкой частотой кадров.

В 2002 году Дженс Науманн стал первым в серии из 16 пациентов, получившим зрительный протез на коммерческой основе. В 2004 году Добелл умер, оставив большую часть работ недокументированной.

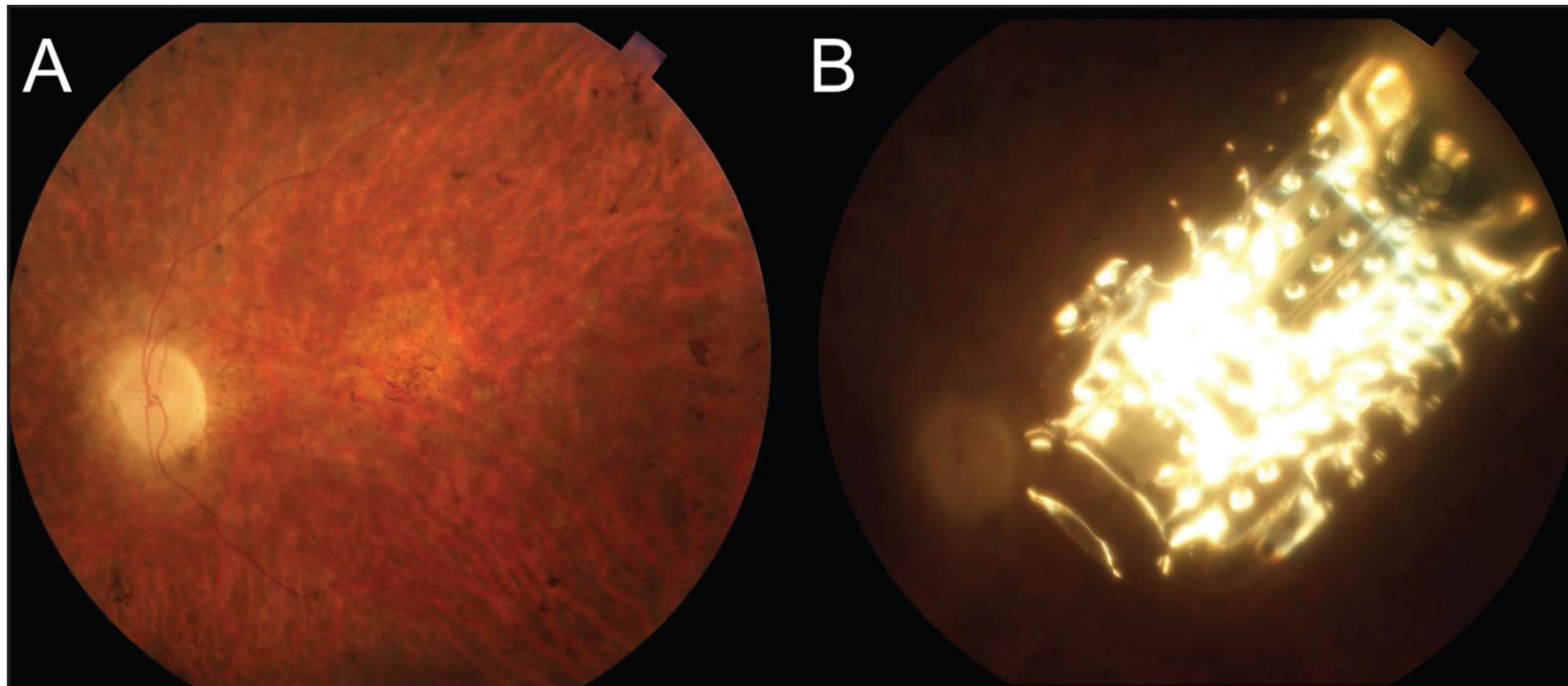


# ПЕРЕДАЧА ИЗОБРАЖЕНИЯ В МОЗГ





## ПЕРЕДАЧА ИЗОБРАЖЕНИЯ В МОЗГ



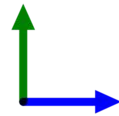
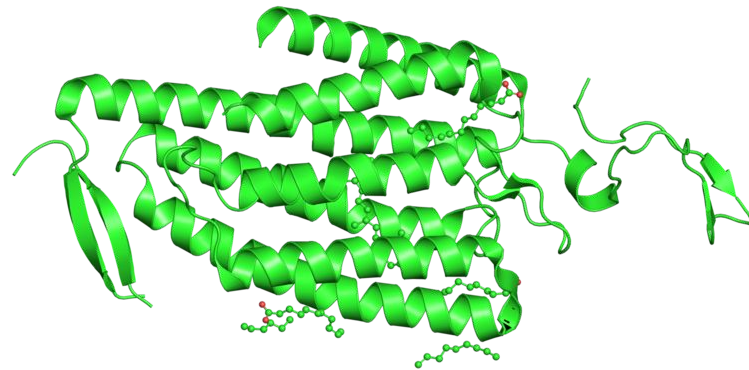
30 июня 2017 года в НИЦ офтальмологии ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, созданном на базе Научно-клинического центра оториноларингологии ФМБА Минздрава РФ, была проведена операция по имплантации киберсетчатки, являющейся частью системы бионического зрения. 59-летний житель Челябинска, который потерял зрение много лет назад из-за наследственного дегенеративного заболевания глаз, снова смог видеть.

22 декабря 2017 года в НИЦ офтальмологии ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова была проведена вторая операция по вживлению бионического имплантата Argus II. Пациентом стала 57-летняя женщина из Челябинска с дефектами слуха и зрения.

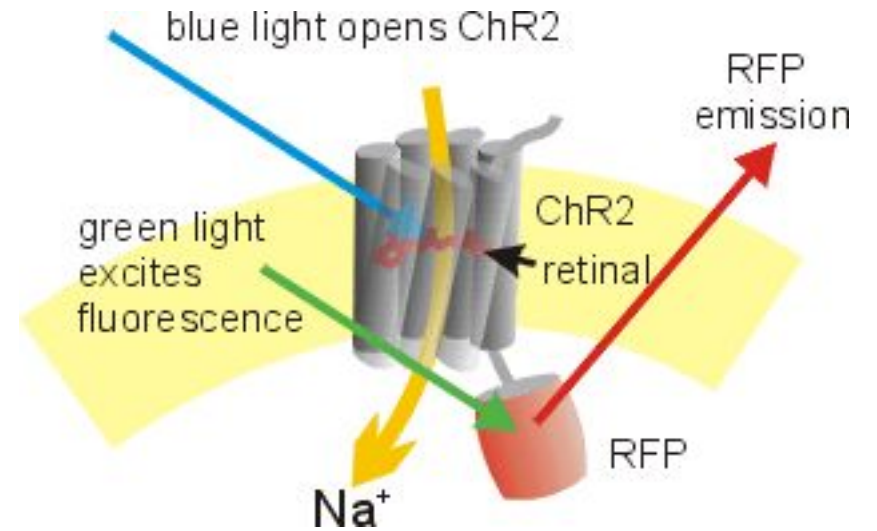
# Оптогенетика



Борис Земельман (род. 1967) — Американский нейробиолог, основатель оптогенетики.



Трёхмерная структура каналродопсина в закрытом состоянии (PDB 3ug9). Опсины — это группа светочувствительных связанных с мембраной рецепторов семейства ретинолидных белков



Под воздействием синего света ChR2 открывает доступ притоку  $\text{Na}^+$  в клетку, а связанный с опсином на внутриклеточной стороне флуоресцентный белок светится под воздействием зелёного света, позволяя визуализировать ChR2-экспрессирующие клетки.

Оптогенетика — методика исследования работы нервных клеток, основанная на внедрении в их мембрану специальных каналов — опсинов, реагирующих на возбуждение светом. Для экспрессии каналов используются методы генной инженерии, для последующей активации либо ингибирования нейронов и их сетей используются лазеры, оптоволокно и другая оптическая аппаратура.

# Оптогенетика

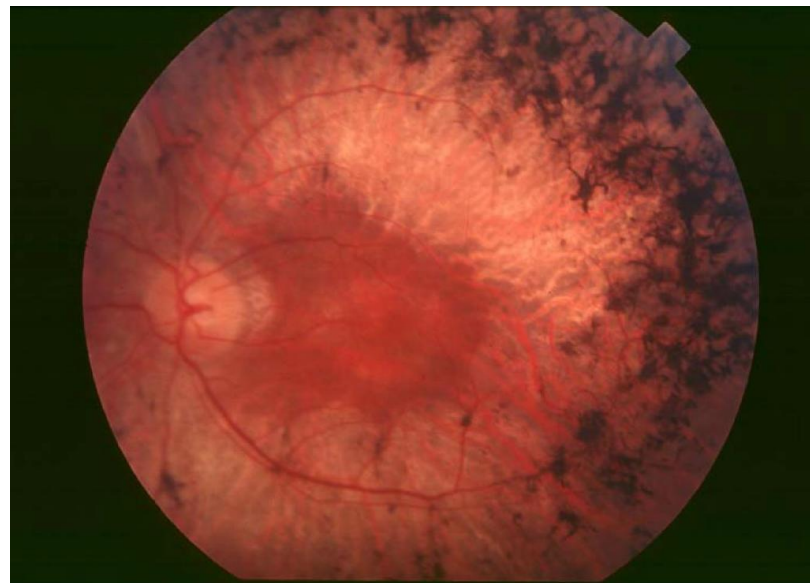
**2015, август** — FDA выдало разрешение компании **Retrosense** на испытание на людях препарата RST-001 для лечения пигментного ретинита.

**2015, сентябрь** — начало клинических испытаний (первичная дата завершения 28 августа 2019). Испытания — Phase I/IIa, Open-Label, Dose-Escalation Study of Safety and Tolerability of Intravitreal RST-001 in Patients With Advanced Retinitis Pigmentosa (RP) — предполагают интравитреальные инъекции препарата 21 добровольцу.

**2016, август** — были осуществлены инъекции пациентам из малодозной когорты. Воспаления и других побочных эффектов не наблюдалось.

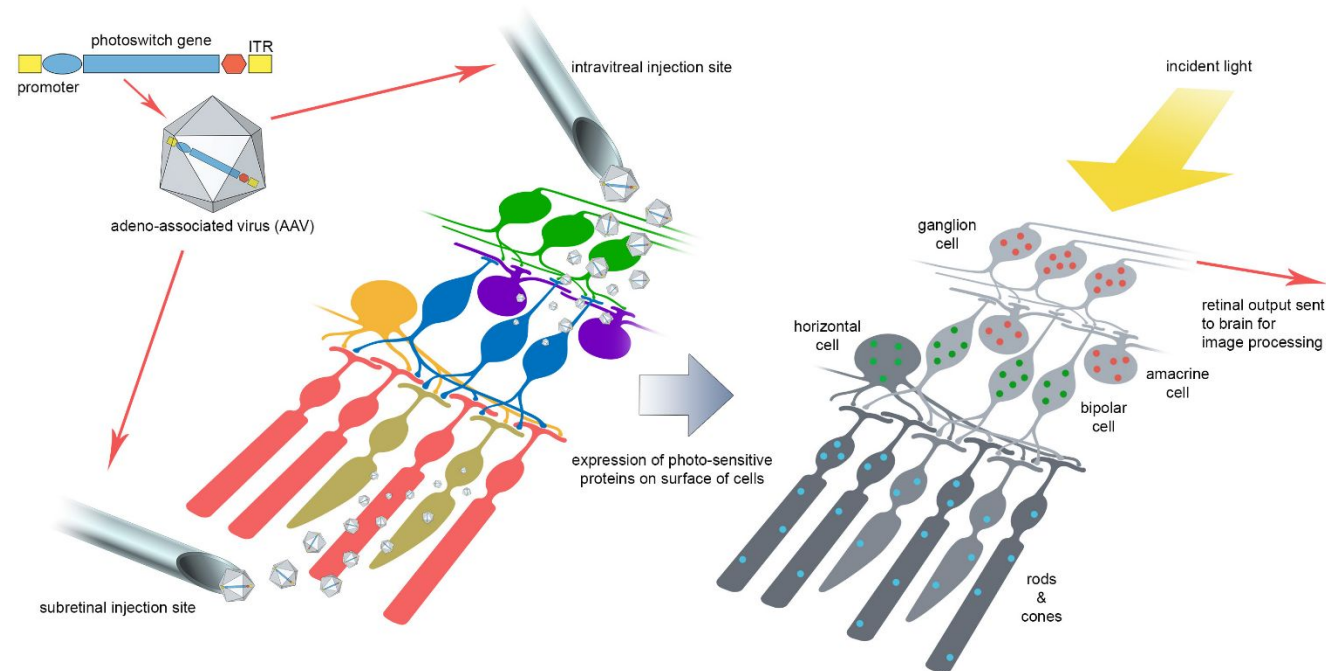
**2016, сентябрь** — компания **Allergan** приобрела **Retrosense** за \$60 млн.

**2017, октябрь** — компания **GenSight Biologics** начинает клинические испытания своего препарата GS030-DP и медицинского устройства GS030-MD. Исследования предполагают интравитреальные инъекции препарата 18 добровольцам и последующую стимуляцию глаз при помощи специального устройства.



Пигментный ретинит (retinitis pigmentosa, RP) — наследственное, дегенеративное заболевание глаз, которое вызывает сильное ухудшение зрения и часто слепоту. Прогрессирование RP не является последовательным. Люди с RP имеют периферийное зрение менее 90 градусов. Как форма дистрофии сетчатки, RP вызвана аномалиями фоторецепторов или пигментного эпителия сетчатки, ведущими к прогрессирующей потере зрения. Пострадавшие люди могут испытывать дефектную адаптацию от светлого к тёмному, от тёмного к светлому или никталопию (ночную слепоту), в результате дегенерации периферического поля зрения (так называемое туннельное зрение). Иногда раньше теряется центральное зрение.

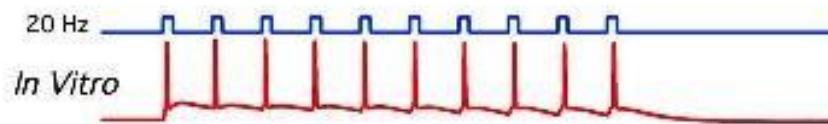
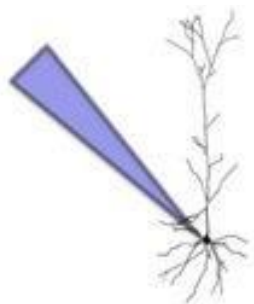
# Оптогенетика



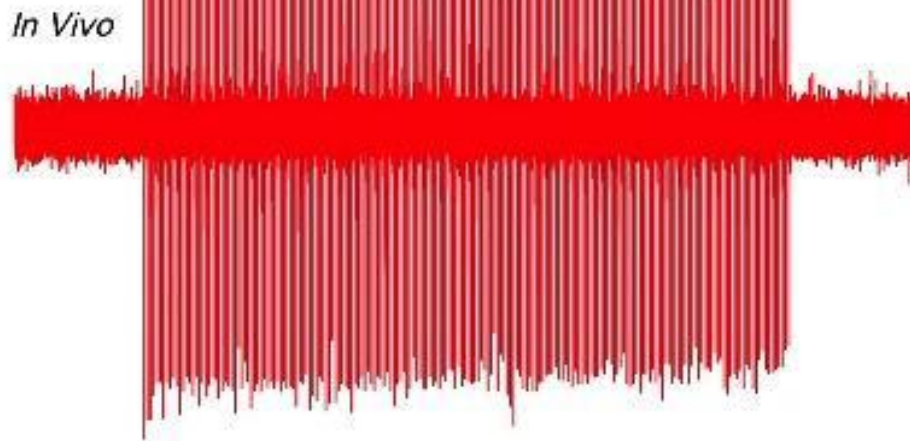
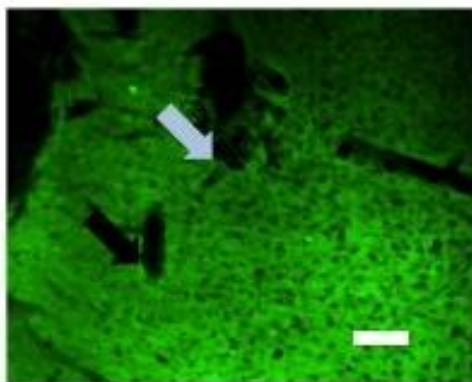
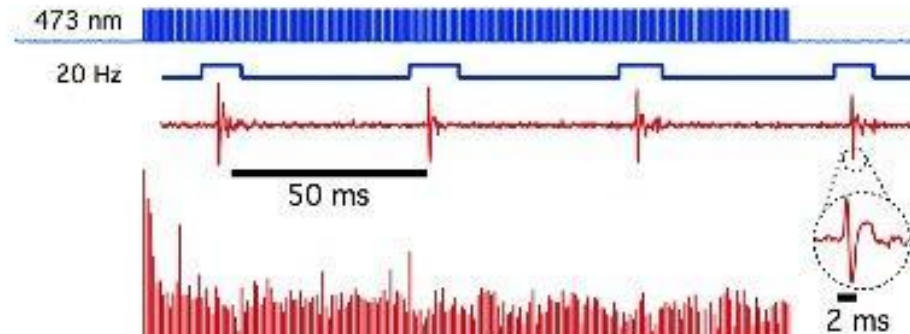
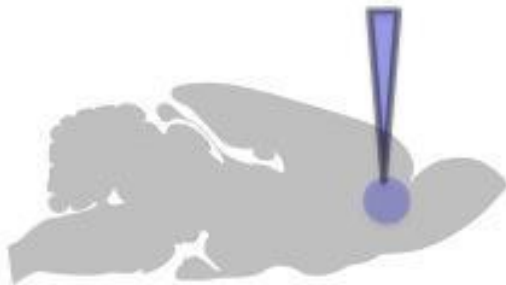
Существующая концепция предполагает использование аденоассоциированного вируса (AAV) серотипа 2 (либо его мутантной версии) для доставки в сетчатку гена, кодирующего фотопереклюаемый белок, например, каналродопсин-2 или халородопсин. Интравитреальный подход (предполагающий инъекцию в стекловидное тело глаза) является наиболее предпочтительным в случаях, когда мишенью являются клетки внутренних слоёв сетчатки, а субретинальный — для внешних слоёв сетчатки. Изучается также возможность использования клеточно-специфических промоторов для дальнейшего улучшения экспрессии фотопереклюаемых белков в выбранных типах клеток (обозначены точками различных цветов внутри клеток). В большинстве случаев фотопереклюаемые белки экспрессируются на клеточной мембране, в результате чего попадание света на сетчатку приводит к открытию белкового канала, обеспечивая поток ионов через клеточную мембрану, приводящий к деполяризации или гиперполяризации клетки сетчатки и передаче визуального импульса в зрительную кору мозга через оптический нерв.

# Оптогенетика

a



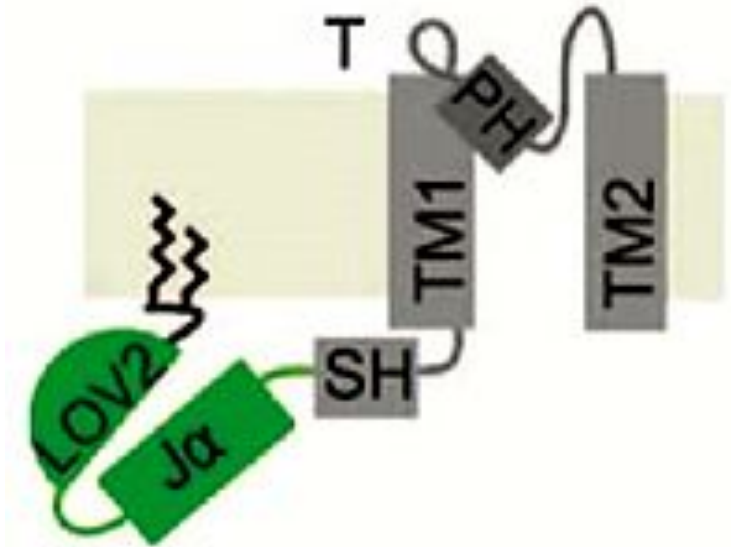
b



# Оптогенетика



Изначально для оптогенетических манипуляций использовали управляемые светом *натриевые* каналы, с помощью которых можно было активировать нервные клетки. В 2015 году совместной группе швейцарских и немецких исследователей (Michiel van Wyk, Justyna Pielecka-Fortuna, Siegrid Löwel и Sonja Kleinlogel) удалось создать управляемый светом *калиевый* канал, с помощью которого можно, наоборот, сбрасывать потенциал на мембранах нейронов и других клеток.



Схематическое изображение управляемого светом калиевого канала. На синий свет реагирует часть чувствительного белка, позаимствованная у овса (LOV2, light-oxygen-voltage-sensing domain 2). Она изменяет конформацию и открывает калиевый канал, природный хозяин которого — хлоровирус PBCV. Буквами обозначены различные домены белков (TM1 и TM2 — трансмембранные).

# Оптогенетика



# Оптогенетика

Объём глобального оптогенетического рынка в 2016 году составил \$19.36 млн и к 2022 году планируется его рост до \$50,30 млн с совокупным среднегодовым темпом роста 17,25% за период прогноза — такие выводы содержатся в исследовании агентства Business Wire. На рынке лидируют США, второе место занимает Европа.

Компании, упоминающиеся в докладе:

**Allergan**

**Applied Genetic Technologies Corporation**

**Bionic Sight**

**Boehringer Ingelheim**

**Bruker**

**Circuit therapeutic**

**Coherent, Inc.**

**GenSight Biologics S.A.**

**Jackson Laboratory**

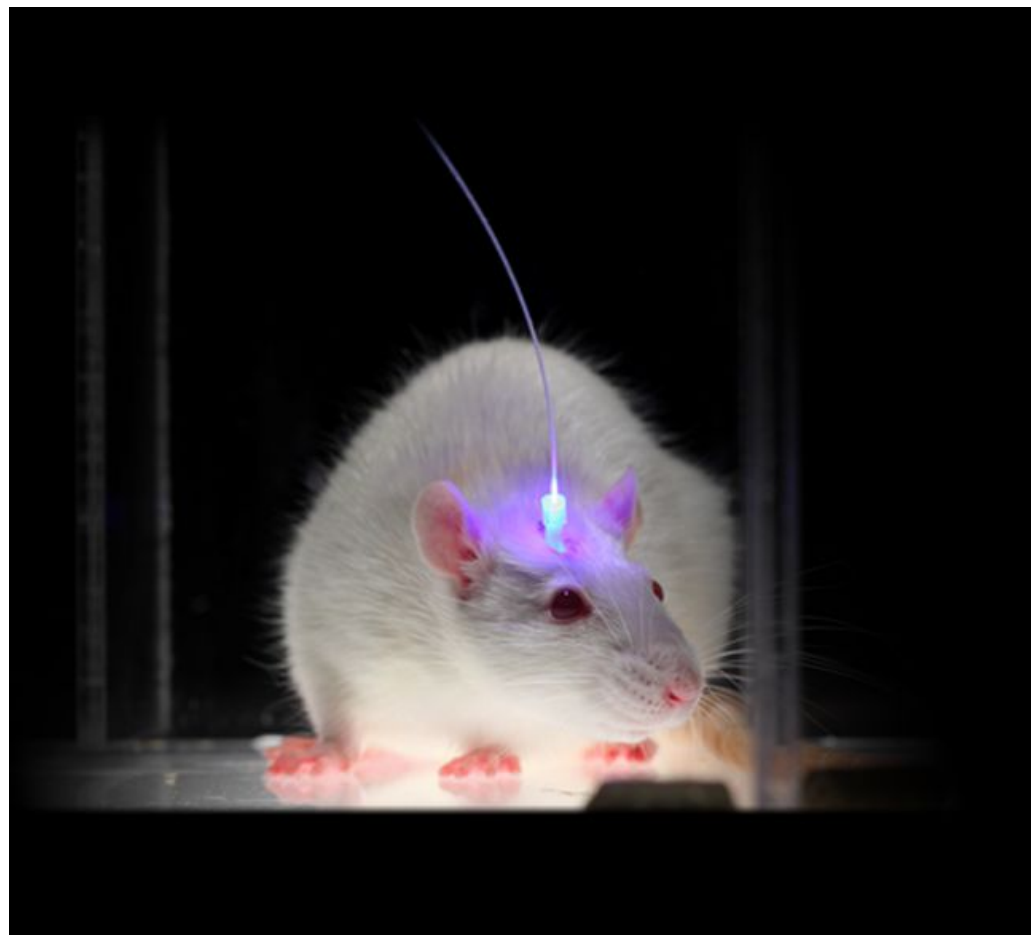
**Laserglow Technologies**

**Noldus Information technology**

**Regenexbio, Inc.**

**RetroSense Therapeutics**

**Thorlabs, Inc**





# Искусственный гиппокамп

Исследователи из университета Южной Калифорнии (USC) уже не первый год работают над созданием искусственного гиппокампа. В последней работе им помогли коллеги из университета Уэйк Форест (WFU).

Два рычага (показаны зелёным и красным), нажимая которые животное получало вознаграждение, позволили учёным записать, как работает гиппокамп в процессе обучения грызуна.

В первой части эксперимента исследователи показали, что крыс можно научить нажимать левый либо правый рычаг для получения вознаграждения. Учёные вживили в мозг животных электроды, которые записывали взаимодействие участков гиппокампа, условно называемых CA3 и CA1.

Животное запоминает, какое действие приносит ожидаемый результат, благодаря взаимодействию этих отделов. В процессе обучения мозг трансформирует кратковременные воспоминания в долговременную память. Однако стоит медикаментозными способами отключить гиппокамп, как эта связь пропадает. У натренированных крыс остаётся только кратковременная память. Дальнейшие опыты показали, что новую информацию они запомнить не в состоянии. «Они по-прежнему знали, что надо нажимать на рычаги, но о том, какой из них уже был нажат, они помнили лишь 5—10 секунд», — рассказывает профессор Бергер. Затем по модели, записанной электродами, учёные создали электронный протез гиппокампа, копирующий взаимодействие CA3 и CA1. Вторая часть эксперимента показала, что когда грызунам внедрили устройство, в их мозге снова начала формироваться долговременная память.

Дополнительные исследования принесли ещё более поразительный результат: способности крыс с нормально работающим гиппокампом возрастали, когда в их мозг встраивали чип.

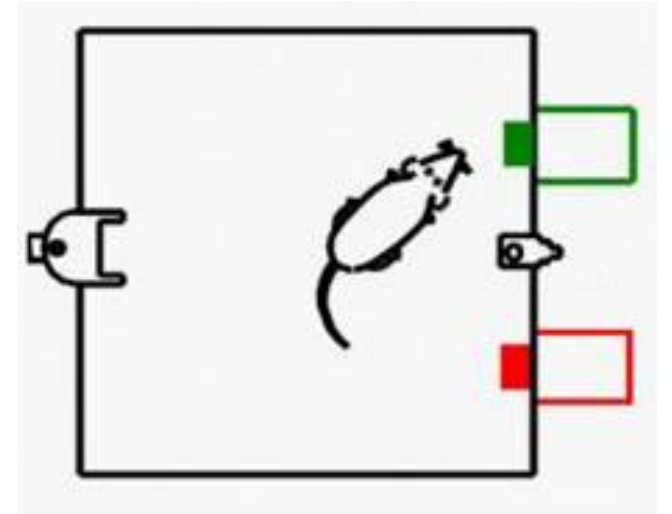


Иллюстрация к опыту



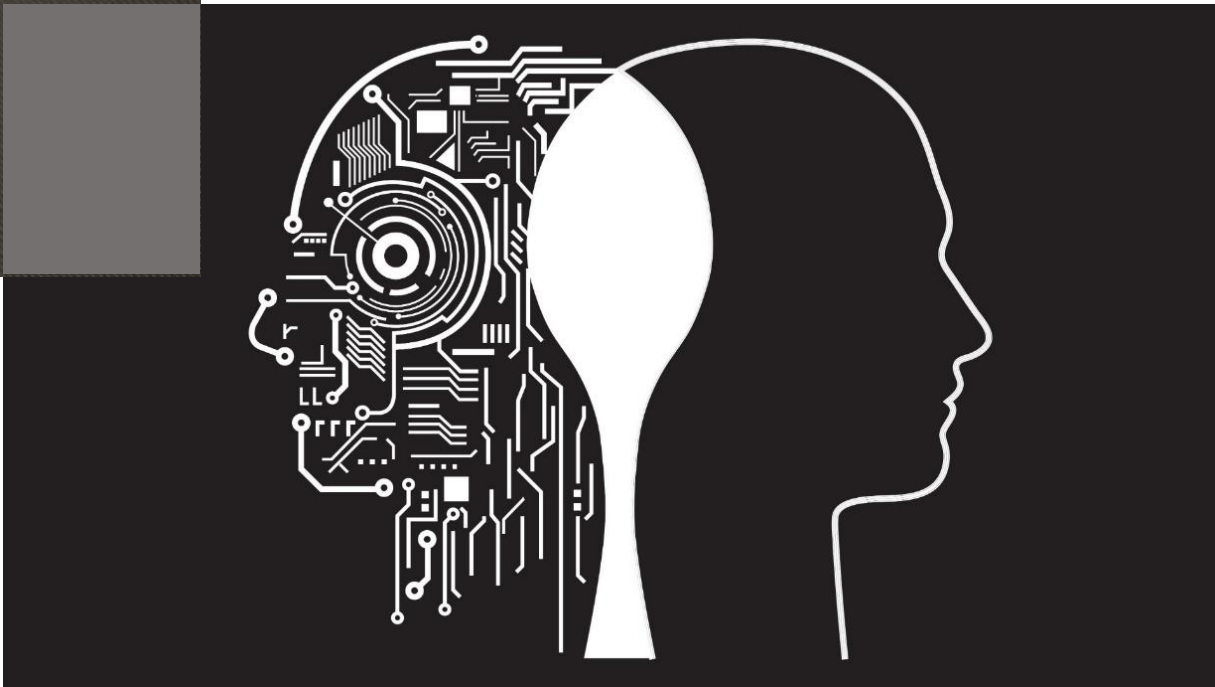
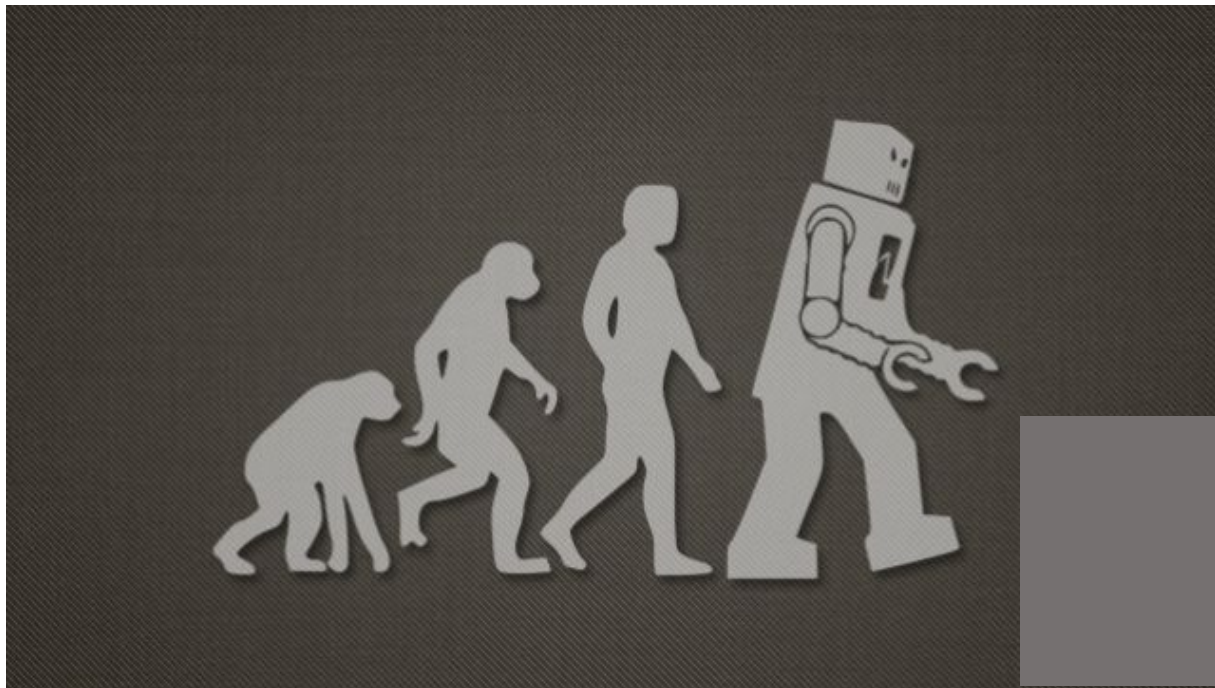
Профессор Теодор Бергер

# BLUE BRAIN & HUMAN BRAIN PROJECT



- ❑ **2005:** завершение работ по созданию первой клеточной модели.
- ❑ **Ноябрь 2007:** завершение первой фазы, включавшей в себя разработку процесса создания на основе собираемого массива данных модели единичной колонки неокортекса, её валидации и исследования.
- ❑ **2008:** первая искусственная колонка неокортекса (10 000 клеток).
- ❑ **Июль 2011:** первое мезозамыкание 100 колонок неокортекса (1 000 000 клеток).
- ❑ **2014:** планировалось получить полную модель крысиного мозга, данные пока не опубликованы (100 мезозамыканий, 100 000 000 клеток).
- ❑ **2015:** учёные из École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) разработали численную модель ранее неизвестной связи между глиальными астроцитами и нейронами. Эта модель описывает энергетический обмен в мозге через нейро-глиальные васкулярные модули (NGV). В настоящий момент эта вторичная сеть интегрируется в Blue Brain.
- ❑ **2023:** оценочное время появления первой модели человеческого мозга (эквивалент 1000 мозгов крысы).

# альтернативы



**Спасибо за  
внимание!**

# Литература

