

Естественные науки. 2024. № 3 (16). С. 4–20.

Yestestvennyye nauki = Natural Sciences. 2024; no. 3 (16): 4–20 (In Russ.)

Научная статья

УДК [616-092.9:591.28]+591.18

doi 10.54398/2500-2805.2024.16.3.001

ФОТОСТИМУЛЯЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ВЫВОДА β-АМИЛОИДА ИЗ МОЗГА МЫШИ: НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

*Семячкина-Глушковская Оксана Валерьевна, Саранцева Елена
Ивановна, Искра Татьяна Дмитриевна*✉

Саратовский национальный исследовательский государственный уни-
верситет имени Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия
tata-isk@yandex.ru✉

Аннотация. Болезнь Альцгеймера — это возрастное нейродегенеративное заболевание, вызывающее снижение когнитивных функций, таких как память, интеллект, речь. Болезнь Альцгеймера является значимой медицинской проблемой современного общества ввиду имеющихся неэффективных терапевтических технологий. Необходимы новые стратегии для улучшения процессов очищения мозга от β-амилоидного белка. Фотобиомодуляция — это эффективный неинвазивный терапевтический способ, имеющий большие перспективы в лечении многих заболеваний мозга. Полученные данные пилотного исследования показали, что фотобиомодуляция безопасно ускоряет лимфатическое очищение мозга мышей 5xFADAD от β-амилоидного белка, стимулирует менингеальные лимфатические сосуды с определённой степенью специфичности в разных областях мозга, способствует улучшению когнитивных функций животных с болезнью Альцгеймера. Наши результаты свидетельствуют о том, что фотобиомодуляция обладает высоким потенциалом как эффективное терапевтическое средство при болезни Альцгеймера.


Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, фотобиомодуляция, заболевания головного мозга, лимфатическое очищение, β-амилоид, когнитивные функции

Для цитирования: Семячкина-Глушковская О. В., Саранцева Е. И., Искра Т. Д. Фотостимуляция лимфатического вывода β-амилоида из мозга мыши: новая стратегия терапии болезни Альцгеймера // Естественные науки. 2024. № 3 (16). С. 4–20. <https://doi.org/10.54398/2500-2805.2024.16.3.001>.

PHOTOSTIMULATION OF LYMPHATIC CLEARANCE OF β -AMYLOID FROM MOUSE BRAIN: NEW STRATEGY FOR THE THERAPY OF ALZHEIMER'S DISEASE

Semyachkina-Glushkovskaya Oksana V., Saranceva Elena I., Iskra Tatiana D. 

Saratov National Research State University named after N. G. Chernyshevsky, Saratov, Russia

tata-isk@yandex.ru 

Abstract. Alzheimer's disease is an age-related neurodegenerative disease that causes a decline in cognitive functions such as memory, intelligence, and speech. Alzheimer's disease is a significant medical problem in modern society, due to the ineffective available therapeutic technologies. New strategies are needed to improve brain clearance of β -amyloid protein. Photobiomodulation is an effective, non-invasive therapeutic modality that holds great promise in the treatment of many brain diseases. The data obtained from the pilot study showed that Photobiomodulation safely accelerates the lymphatic clearance of the brain of 5xFADAD mice from β -amyloid protein, stimulates the meningeal lymphatic vessels pathway, with a certain degree of specificity in different areas of the brain, and improves the cognitive functions of animals with Alzheimer's disease. Our results indicate that Photobiomodulation has high potential as an effective therapeutic agent for Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, photobiomodulation, brain diseases, lymphatic clearance, β -amyloid, cognitive functions

For citation: Semyachkina-Glushkovskaya O. V., Saranceva E. I., Iskra T. D. Photostimulation of lymphatic clearance of β -amyloid from mouse brain: new strategy for the therapy of Alzheimer's disease. *Yestestvennye nauki = Natural Sciences*. 2024; 3 (16): 4–20. <https://doi.org/10.54398/2500-2805.2024.16.3.001> (In Russ.).

Введение. В настоящее время болезнь Альцгеймера (БА) рассматривается как возрастное нейродегенеративное заболевание с прогрессирующим характером. Как правило, оно сопровождается снижением когнитивных функций человека, что ухудшает его способность выполнять повседневную работу, приводит к ухудшению качества жизни и даже смерти. Основным и решающим фактором патогенеза заболевания является отложение β -амилоидного белка ($A\beta$) в головном мозге. Отложение пептида $A\beta$ в тканях часто приводит к окислительному стрессу, нейровоспалению, потере нейронов и, как следствие, когнитивным расстройствам. Поэтому снижение уровня $A\beta$ в головном мозге с помощью неинвазивной физической терапии всё чаще появляется в медицине. В данном случае фотобиомодуляция может рассматриваться как возможная терапевтическая стратегия для лечения болезни Альцгеймера [1; 2].

Фотобиомодуляция (ФБМ), также известная как светотерапия низкого уровня, подразумевает применение световой волны слабой мощности (0,01–10 Вт/см²) и диапазона от красного до инфракрасного излучения (600–1300 нм) к клеткам и тканям с целью нейропротективного и поведенческого

улучшения [3–5]. ФБМ в последние годы часто используется при патологиях мозга, так как существуют данные, что фотобиомодуляция способствует снижению концентрации $A\beta$ и улучшению прохождения поведенческих тестов животных с болезнью Альцгеймера [6–9].

ФБМ может ускорять лимфатический клиренс экзогенного $A\beta$ из головного мозга в глубокие шейные лимфатические узлы (ГШЛУ) [10], что указывает на то, что эффекты ФБМ на БА могут также быть обусловлены стимуляцией менингеальных лимфатических сосудов (МЛС). Эти сосуды принимают непосредственное участие в обмене растворимыми компонентами между спинномозговой (СМЖ) и интерстициальной (ISF) жидкостями, которые являются ещё одним путём дренажа $A\beta$. Однако остаётся неясным, как различается отток $A\beta$ в разных областях мозга и как это сказывается на когнитивных способностях [11].

В данном пилотном исследовании были изучены терапевтические эффекты ФБМ с длиной волны 1267 нм на мышах 5xFAD (трансгенной модели животных с болезнью Альцгеймера, которая точно имитирует данную патологию).

Материалы и методы исследования. В начале эксперимента оценивалось влияние различных доз лазерного излучения на температуру поверхности коры головного мозга с целью определения безопасной терапевтической дозы. Эксперимент проводился по следующей схеме: в первую очередь необходимо было смоделировать болезнь Альцгеймера у мышей 5xFAD [12]. Далее была подобрана оптимально эффективная длина волны для проведения фотостимуляции в режиме «17 минут свечения и 5 минут паузы» (рис. 1).

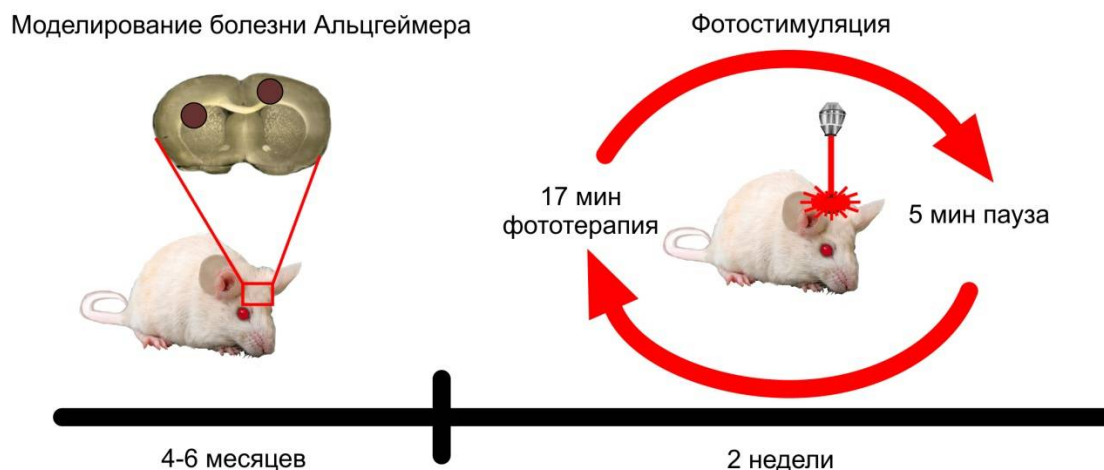


Рисунок 1 – Схема моделирования болезни Альцгеймера и фотодинамической терапии

Для сеансов облучения использовался коммерчески доступный лазерный диод (LD-1267-FBG-350, Innolume, Дортмунд, Германия), излучающий свет с длиной волны 1267 нм. Лазерное излучение фокусировалось в виде точки площадью $0,2 \text{ см}^2$ с помощью одномодового дистального волокна, оканчивающегося коллимационной оптикой. Луч лазера попадал транскраниально

в область сагиттального синуса. В данном исследовании использовались три лазерных луча мощностью 16, 32 и 64 Дж/см² [12; 13].

Нагрев поверхности ткани головного мозга, вызванный воздействием лазера, контролировался с помощью системы термодатчиков (CAIPUSEN, YET-620L, Китай). Для регистрации температуры во время применения фотостимуляции использовался регистратор данных термодатчика (PicoTechnology, USB TC-08, Кембридж, Великобритания).

Для изучения когнитивных способностей мышей использовались водный лабиринт Морриса [15–18] и тест распознавания новых объектов. Все тесты проводились по общепринятым методикам [19; 20].

Общий уровень белка в каждом образце определяли с помощью набора для анализа BCA (Thermo Scientific, Рокфорд, США). После переноса белков на мембрану из поливинилиденфторида (Millipore, Биллерика, США) её закрывали 5%-м обезжиренным молоком на 1,5 ч при комнатной температуре и инкубировали в течение 2 ч с первичными антителами: анти-A β (1 : 1000; D54D2, Cell Signaling Technology, США). После этого мембрану инкубировали с HRP-конъюгированным вторичным антителом при комнатной температуре в течение 1 ч и обрабатывали усовершенствованным набором хемилюминесцентных реагентов (Thermo Scientific, Рокфорд, США). Полосы были отсканированы и оцифрованы, плотность каждой полосы была определена количественно с помощью программного обеспечения FIJI и нормализована к значениям β -актина.

Мышей выводили из эксперимента с помощью газовой камеры. Далее получали глубокие шейные лимфатические узлы (ГШЛУ) и выделяли оболочки головного мозга. Затем полученные ткани предварительно фиксировались в 4%-м растворе формалина при температуре 4 °C в течение ночи.

Для визуализации лимфатической системы в мозговых оболочках их инкубировали в блокирующем растворе (смесь 0,2 % Triton-X-100 и 10 % обычной козьей сыворотки в ФБМ) в течение 4 ч с последующей инкубацией с Alexa Fluor 488-конъюгированным антителом против Lyve-1 (1 : 500; FAB2125G, R & D Systems, США) и кроличьим антителом к Prox-1 (1 : 500; ab101851, Abcam, Великобритания) в течение ночи при комнатной температуре. После промывания мозговые оболочки инкубировали с козьим антикроличьим IgG (H+L) AlexaFluor 561 (Invitrogen, США).

Чтобы визуализировать A β в ГШЛУ, их фиксировали в 2%-м растворе агарозы и нарезали на срезы толщиной 100 мкм с помощью вибратора (Leica VT1000, Германия). Затем срезы инкубировали в блокирующем растворе (смесь 0,2 % Triton-X-100 и 10 % обычной козьей сыворотки в PBS) в течение 1 ч с последующей инкубацией с AlexaFluor 488-конъюгированными антителами против Lyve-1 и кроличьими антителами против A β (1 : 500; D54D2, Cell Signaling Technology, США) в течение ночи при комнатной температуре. После промывки срезы инкубировали со вторичным антителом AlexaFluor 555 козы против IgG кролика.

Что касается головного мозга, то для полного иммуноокрашивания и очистки тканей был применён метод iDISCO+ [25]. После предварительной обработки метанолом мозг инкубировали в блокирующем растворе (смесь 0,2 % Triton-X-100 и 10 % обычной козьей сыворотки в PBS) в течение 2 ч с последующей инкубацией с антителом против A β (-1 : 500; D54D2, Cell Signaling Technology, США) в течение 7 дней при температуре 37 °С. После промывки мозг инкубировали с козым вторичным антителом Alexa Fluor 555 против кроличьего IgG (1 : 500; Invitrogen, США) в течение 7 дней при температуре 37 °С. Затем образцы обезвоживали градиентным метанолом (M116115, Aladdin, Китай), а затем переносили в дибензиловый эфир (108014, Sigma-Aldrich, США) до тех пор, пока они не становились прозрачными.

Анестезированных мышей фиксировали в стереотаксической установке, очищали череп и делали небольшое отверстие над правой боковой поверхностью (AP = -0,5 мм, ML = -1,06 мм) для введения 3 мкл 0,2 % раствора красителя Evans Blue (Sigma-Aldrich). Краситель вводили (0,5 мл/мин.) в правый боковой желудочек на глубину 2,5 мм и спустя 20 мин. выполняли продольный разрез в области шеи для обнажения глубоких шейных лимфатических узлов.

Для визуализации окрашенных мозговых оболочек, всего головного мозга, глубоких шейных лимфатических узлов и для мониторинга лимфодренажа головного мозга *in vivo* был использован конфокальный лазерный сканирующий микроскоп (Nikon A1R MP, Nikon Instruments Inc).

Все флуоресцентные изображения были проанализированы с использованием программного обеспечения FIJI (Bitplane AG, Швейцария).

Для количественной оценки A β в указанных областях мозга сначала использовали Clear Map [22] для регистрации в BrainAtlas. Поле деформации было получено путём сопоставления 10 мкм CCFv3 atlas с полученными изображениями спонтанной флуоресценции. Затем на atlas было нанесено поле деформации. Сигнал A β в определённых областях мозга был получен путём отображения сигнала канала A на различные области в соответствии с указанием сопоставленных областей. Затем плотность A β в указанных областях определяли с помощью FIJI.

Все данные были представлены в виде среднего значения \pm стандартного отклонения. Статистический анализ данных проводился в программе Prism 9 (Graph Pad). Значимые различия между тремя и двумя группами были проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа и t-критерия Манна – Уитни соответственно. Все значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе мы изучили влияние различных доз ФБМ на поверхности коры головного мозга с целью анализа изменения температуры на его поверхности, для чего использовались значения 16, 32 и 64 Дж/см². Повышение температуры поверхности мозга во время ФБМ мощностью 16, 32 и 64 Дж/см² составило 0,37, 0,42 и 1,52 °С соответственно (рис. 2а, в). Учитывая, что повышение

температуры коры головного мозга на $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ может вызвать необратимые термические повреждения, такие как вазогенный отёк мозговых оболочек и повреждение нейронов головного мозга [10; 15], в следующих экспериментах использовались только мощности 16 и 32 Дж/см².

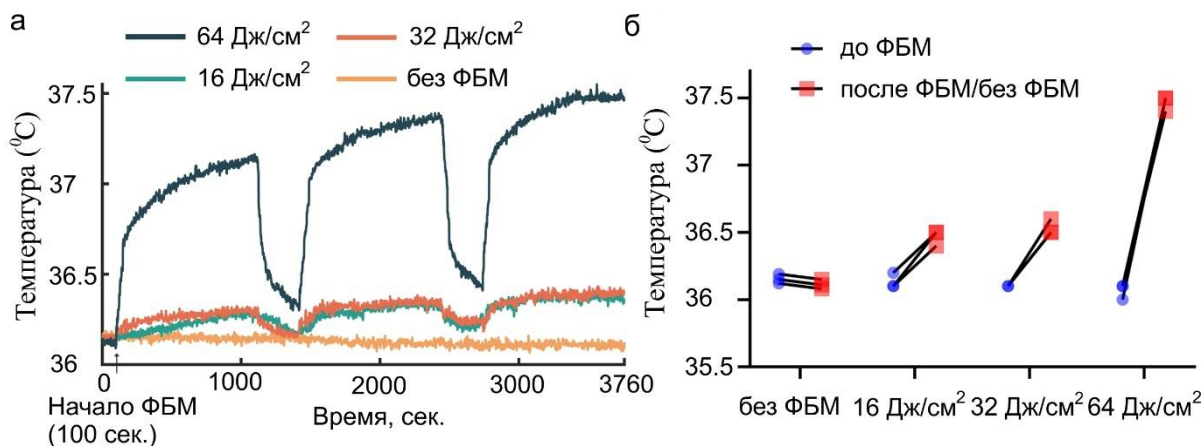


Рисунок 2 – Влияние различных доз ФБМ на изменение температуры поверхности коры головного мозга: а — среднее изменение температуры поверхности мозга при применении ФБМ в различных дозах; б — индивидуальные значения изменений температуры поверхности коры головного мозга во время ФБМ с различными дозами

На втором этапе мы исследовали влияние ФБМ на нейрокогнитивный статус мышей с болезнью Альцгеймера, используя следующие тесты: водный лабиринт Морриса и распознавание новых объектов. Во время тестирования не было выявлено существенной разницы в показателях распознавания новых объектов между четырьмя группами животных (рис. 3а). Однако в ходе тестирования индекс распознавания значительно снизился у мышей с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой. После проведения ФБМ с мощностью 32 Дж/см² (рис. 3б, в) когнитивные функции были успешно восстановлены. Поскольку доза лазера с 32 Дж/см² была более эффективной при выполнении теста на распознавание нового объекта для изучения пространственного обучения и памяти (рис. 3а-в), та же доза была использована для оценки теста «Водный лабиринт Морриса». На рисунке 3г-е показано, что мыши с болезнью Альцгеймера демонстрировали более длительный поиск платформы на 2, 3 и 4 дни по сравнению с мышами из контрольной группы.

В то же время ФБМ значительно улучшала поиск платформы, причём действие лазера с мощностью 32 Дж/см² показало более сильный терапевтический эффект, чем мощность 16 Дж/см² (рис. 3г). Более того, на 6-й день исследования платформу скрывали под водой, и мыши в группе с ФБМ мощностью 32 Дж/см² находили её лучше, преодолевая расстояние гораздо быстрее, чем мыши в группах БА и ФБМ с мощностью 16 Дж/см² (рис. 3д, е).

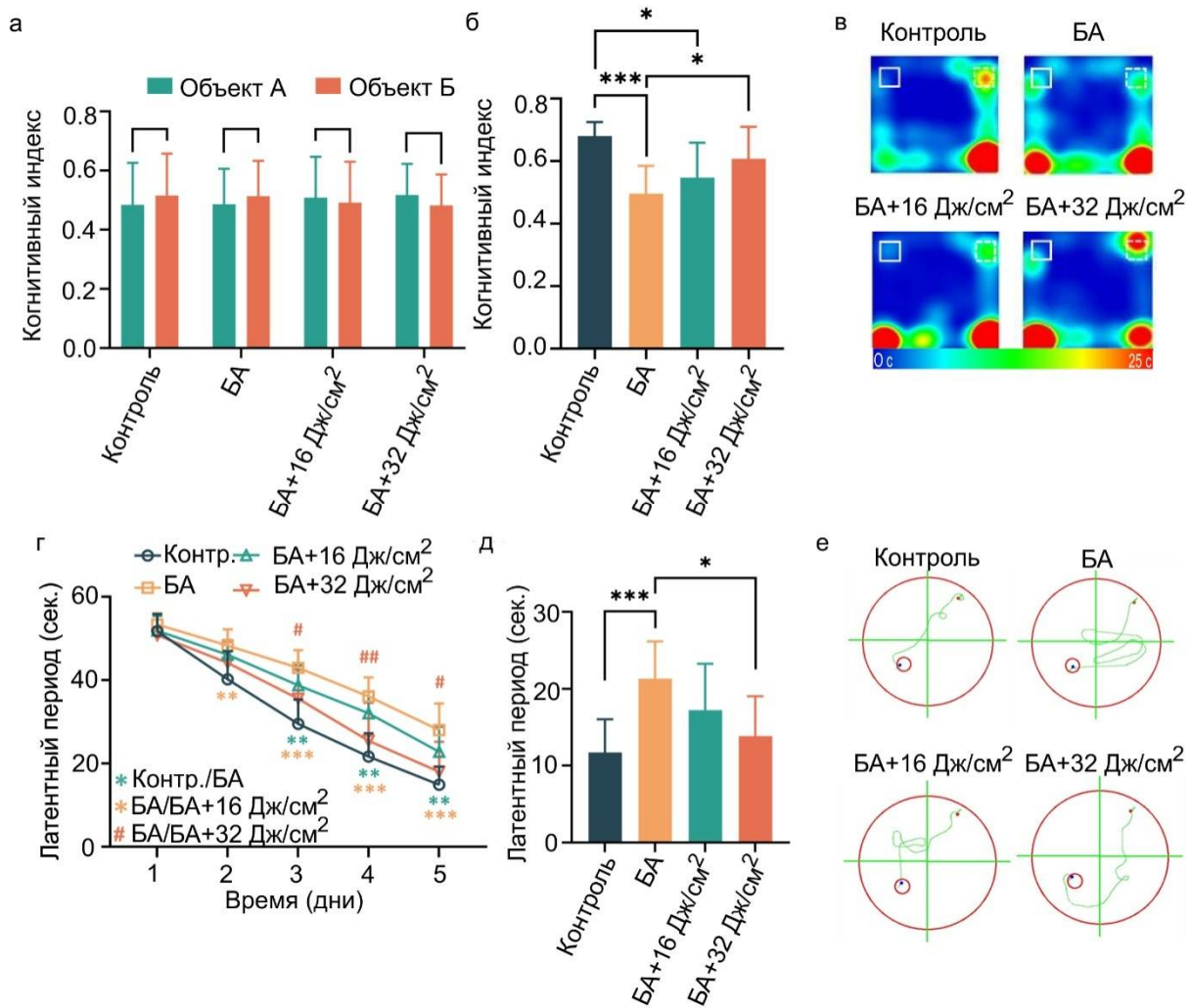


Рисунок 3 – Влияние различных доз ФБМ на когнитивные функции и уровень Аβ в мозге мышей: а — индекс распознавания объектов на тренировочных и б — тестовых сессиях; в — типичные траектории перемещения во время сеанса тестирования; г — латентный период плавания мышей во время тренировки до и после различных доз ФБМ; д — латентный период и е — типичный путь плавания в пробном исследовании на 6-й день тестирования в водном лабиринте Морриса (данные в пунктах а, б, г, д представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, $n = 8$; $*p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$)

Далее анализировали результаты вестерн-блоттинга, которые показали, что общий уровень Аβ во всём мозге мышей с болезнью Альцгеймера был снижен после применения фотостимуляции (рис. 4).

На следующем этапе мы изучили влияние ФБМ на клиренс Аβ в различных областях префронтальной коры и гиппокампа. В сочетании с технологиями визуализации оптической очистки тканей (iDISCO+), регистрации в Clear Map Brain atlas и сегментации областей мозга, мы исследовали клиренс Аβ в определённых областях префронтальной коры и гиппокампа (рис. 5).

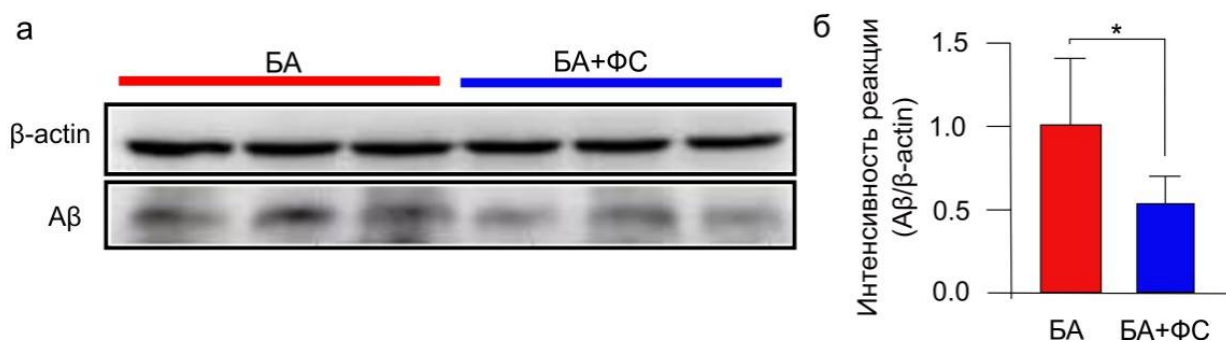


Рисунок 4 – Вестерн-блоттинг анализ: а — изображение Aβ методом вестерн-блоттинга; б — количественный анализ Aβ в головном мозге мыши (данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, $n = 10$; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

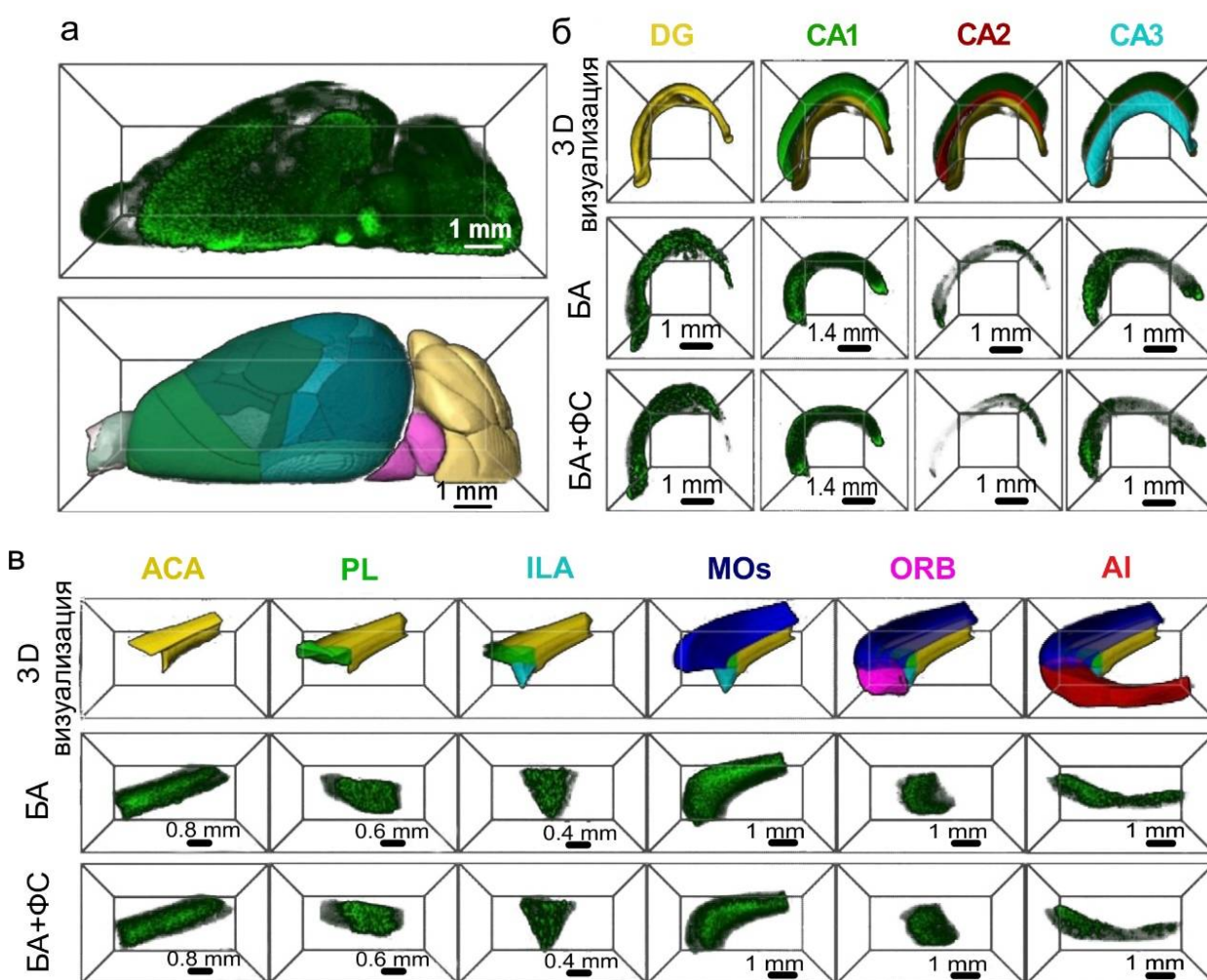


Рисунок 5 – 3D визуализация областей мозга и фотостимуляция лимфатического выведения Aβ из префронтальной коры и гиппокампа: а — 3D изображения накопления Aβ в полушарии после маркировки ткани и сегментации; б — репрезентативные трёхмерные флуоресцентные изображения Aβ в гиппокампе DG, CA1, CA2 и CA3; в — трёхмерные флуоресцентные изображения Aβ в префронтальной коре ACA, PL, ILA, MOs, ORB и AI

Анализ показал, что плотность бляшек А β снизилась во всех субрегионах префронтальной коры и гиппокампа со специфичностью в разных областях (рис. 5б, в). В частности, после фотостимуляции уменьшилось количество бляшек А β в гиппокампе СА1, СА2, СА3 и DG на 37, 34, 51 и 36 % соответственно (рис. 6). Эти области мозга обеспечивают долговременную, социальную, пространственную память и распознавание сходных воспоминаний.



Рисунок 6 – Скорость выведения А β из префронтальной коры и гиппокампа (%)

В целом после фотостимуляции отложение А β в головном мозге было значительно снижено. Трёхмерные данные показали, что плотность бляшек А β в префронтальной коре и субрегионах гиппокампа, связанных с памятью и когнитивными функциями, была уменьшена в разной степени.

Медиальная префронтальная кора, включая АСА, PL, ILA и MOs, играет решающую роль в когнитивных процессах и регуляции эмоций. Плотность бляшек А β в вышеуказанных четырёх областях мозга была снижена на 36, 26, 48 и 31 % после терапии (рис. 6). Латеральная префронтальная кора, включающая области ORB и AI, отвечает за чувства, когнитивные функции, социальное поведение и принятие решений. Фотобиомодуляция уменьшила количество бляшек А β на 42 и 49 % в вышеуказанных двух областях мозга соответственно.

Плотность бляшек А β в префронтальной коре была выше, чем в гиппокампе у мышей. После проведения фотостимуляции плотность А β заметно снизилась, и это снижение было статистически сходным между префронтальной корой и гиппокампом (префронтальная кора: скорость уменьшения — 39 %; гиппокамп: скорость уменьшения — 36 %; рис. 6).

На основании полученных данных концентраций Аβ в префронтальной коре и гиппокампе был проведён статистический анализ. Как показано на рисунке 7б, в гиппокампе наблюдается более усиленное снижение концентрации Аβ в области СА1, а наименьшее выведение — в СА2 и DG. В префронтальной коре наибольший клиренс был замечен в области ILA, а наименьший — в PL.

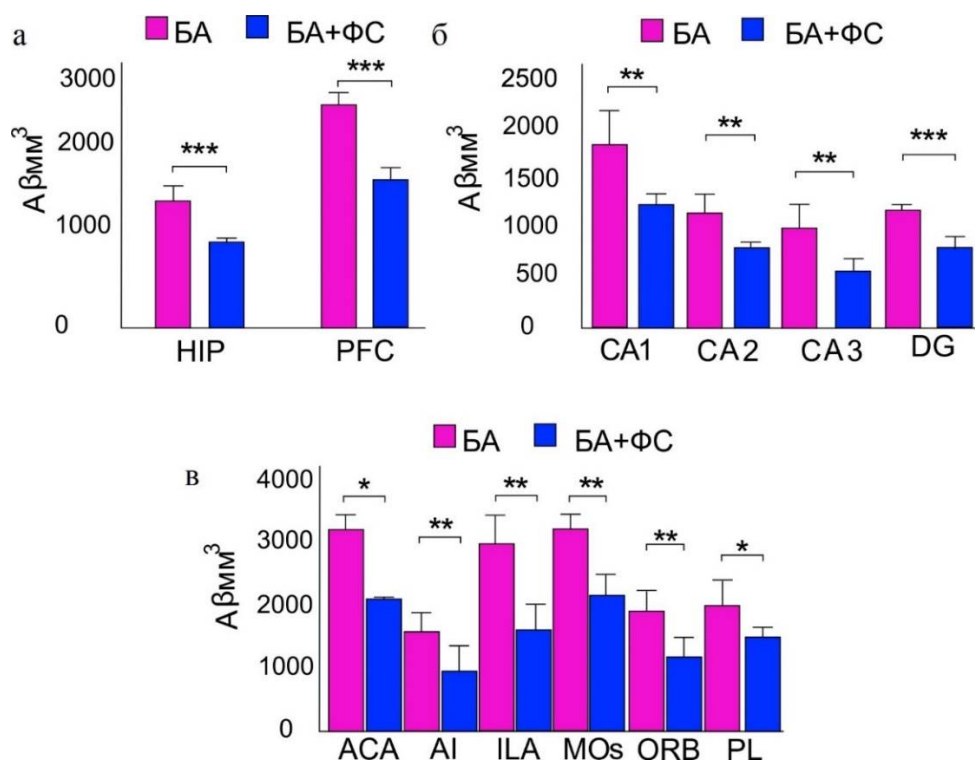


Рисунок 7 – Данные количества Аβ в префронтальной коре и гиппокампе до и после фотостимуляции: а — количество бляшек Аβ в префронтальной коре головного мозга и гиппокампе до и после фотостимуляции; б — количество бляшек Аβ в DG, CA1, CA2 и CA3 до и после фотостимуляции; в — количество бляшек Аβ в ACA, PL, ILA, MOs, ORB и AI до и после фотостимуляции

Приведённые выше результаты показывают, что ФБМ снижала нагрузку Аβ на головной мозг мышей с Альцгеймером.

Менингеальные лимфатические сосуды и глубокие шейные лимфатические узлы являются важными путями выведения метаболитов и токсинов из головного мозга. В результате исследований было выявлено, что фотостимуляция может способствовать выведению Аβ у мышей. Поэтому большое внимание уделялось влиянию ФБМ на стимуляцию лимфатического выведения красителя Evans Blue из мозга, имитируя путь выведения Аβ. На рисунке 8 показано, что болезнь Альцгеймера сопровождается уменьшением лимфооттока с Evans Blue из головного мозга и накоплением красителя в глубоких шейных лимфатических узлах.

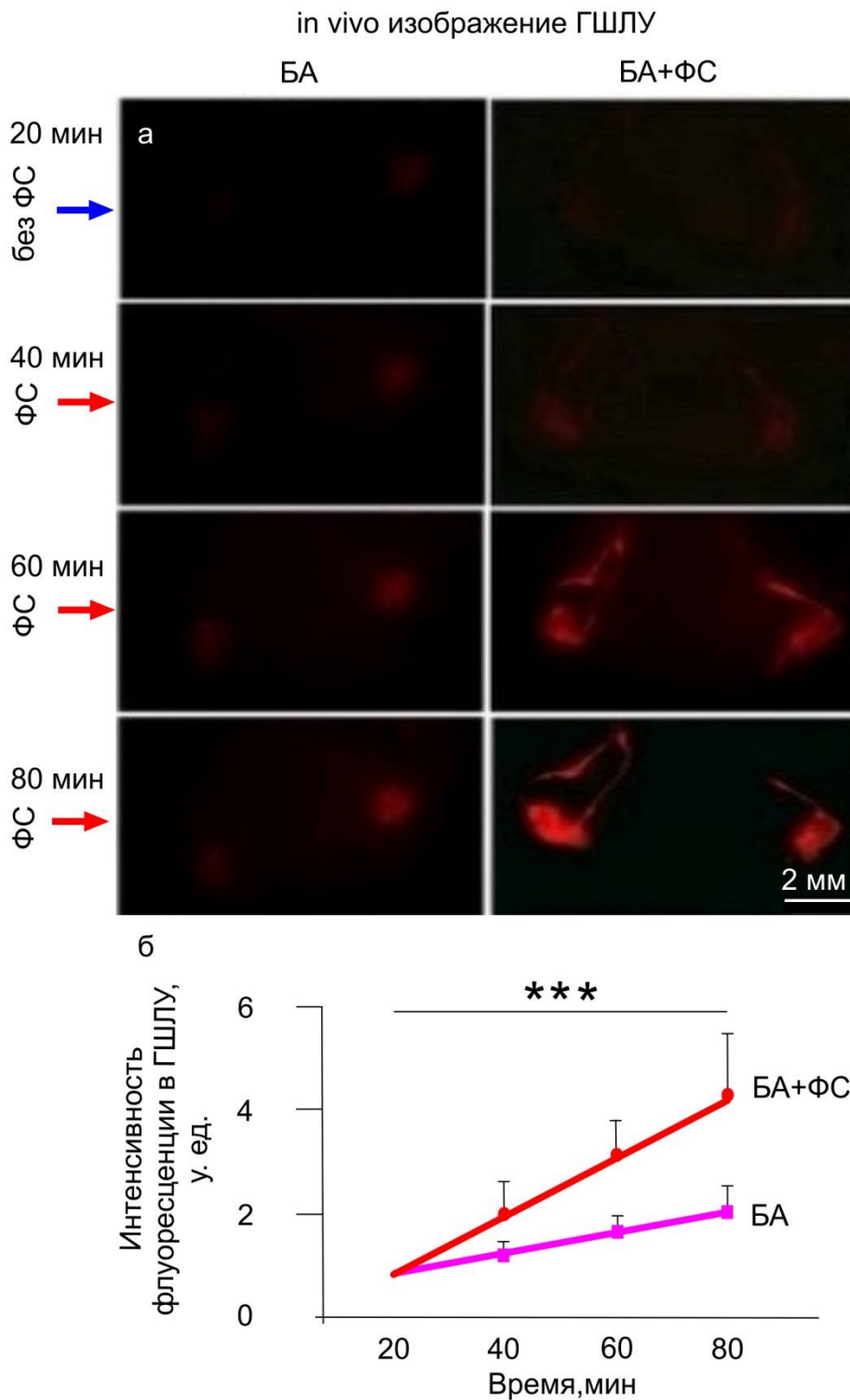


Рисунок 8 — Флуоресцентные изображения клиренса Evans Blue из правого бокового желудочка в глубоких шейных лимфатических узлах в группах БА и БА + ФС. Количественный анализ интенсивности флуоресценции Evans Blue в ГШЛУ в группах БА и БА + ФС. Масштабная линейка — 2 мм (данные представлены в виде среднего значения \pm стандартного отклонения, $n = 3$; $***p < 0,001$)

Эти данные указывают, что после фотостимуляции лимфатический клиренс Evans Blue значительно улучшился (БА против БА + ФС, 60 мин.: $p = 0,029$; 80 мин.: $p = 0,036$).

Более того, было выявлено, что фотобиомодуляционная терапия может увеличивать диаметр базальных менингеальных лимфатических сосудов (БА против БА + ФБМ, $p = 0,007$), как показано на рисунке 9.

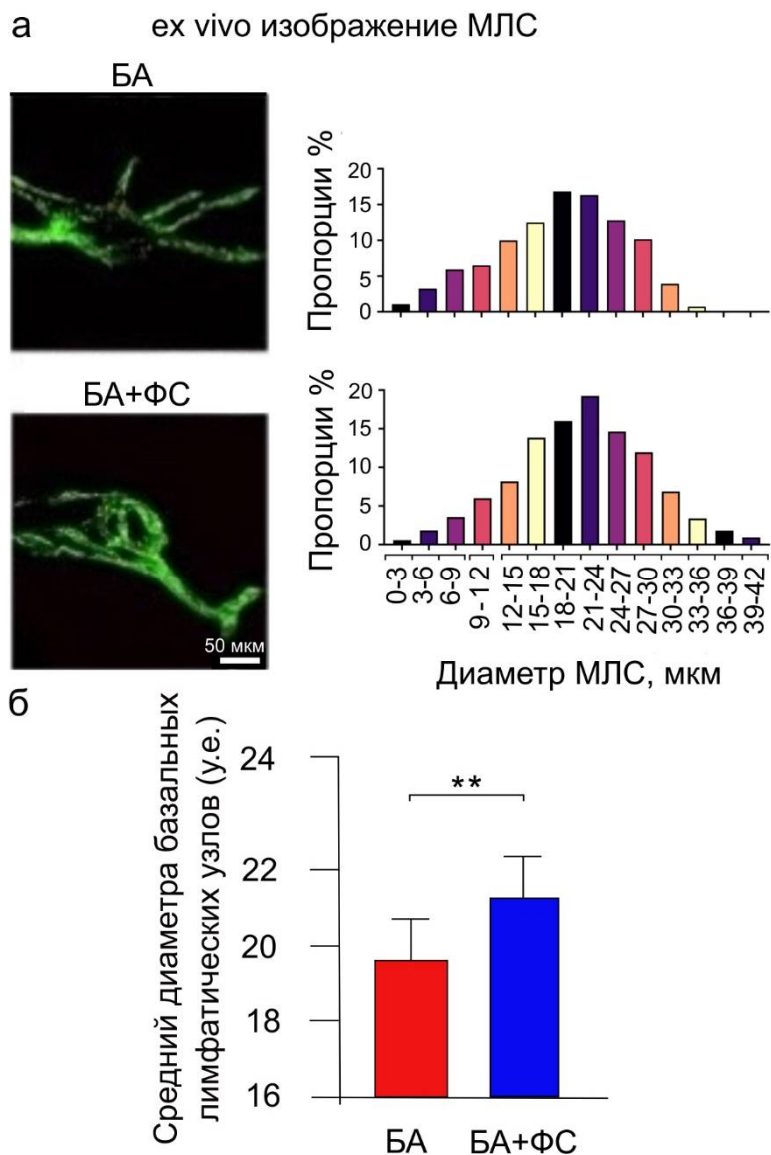


Рисунок 9 — Флуоресцентные изображения и распределение по диаметру базальных менингеальных лимфатических сосудов (помеченных анти-LYVE-1 и анти-PROX-1) в группах БА и БА + ФС. Количественный анализ среднего диаметра МЛС. Масштабная линейка — 50 мкм (данные представлены в виде среднего значения \pm стандартного отклонения, $n = 10$; $**p < 0,01$)

Таким образом, приведённые выше результаты свидетельствуют о том, что фотостимуляция может улучшить лимфодренаж посредством модуляции тонуса менингеальных лимфатических сосудов, способствуя выведению А β из головного мозга в глубокие шейные лимфатические узлы у мышей с болезнью Альцгеймера.

Заключение. В настоящем исследовании мы демонстрируем, что ФБМ с длиной волны 1267 нм, мощностью 32 Дж/см² может значительно улучшить когнитивные способности у мышей 5xFAD без критического повышения температуры поверхности головного мозга. Кроме того, мы предполагаем, что 1267 нм ФБМ может улучшить лимфодренаж, способствуя выведению Аβ из тканей мозга в глубокие шейные лимфатические узлы. Более того, трёхмерные результаты показывают, что плотность бляшек Аβ снижается во всех областях префронтальной коры и гиппокампе. Наши данные ясно демонстрируют, что 1267 нм ФБМ может быть многообещающей терапевтической стратегией для лечения болезни Альцгеймера.

Амилоидоз является одной из причин нейродегенерации когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера [23; 24]. Следовательно, определение пространственного распределения Аβ может выявить патогенетический механизм, проиллюстрировать патологические проявления этого заболевания, а также быть удобным для скрининга и изучения эффективности терапевтических методов. Наши данные показывают, что применение ФБМ значительно уменьшает количество бляшек Аβ в областях СА1 и СА3 на 37 и 51 % соответственно, что соответствует результатам теста лабиринта Морриса. Кроме того, плотность Аβ бляшек в области гиппокампа DG, которая отвечает за кодирование, поиск и распознавание сходных объектов, была значительно снижена (36 %), что согласуется с результатами теста на распознавание новых объектов. Наши данные свидетельствуют о том, что после ФБМ плотность бляшек Аβ в шести областях префронтальной коры, которые участвуют во внимании, памяти, речи и других когнитивных процессах, была также значительно снижена. Такие результаты могут свидетельствовать о том, что ФБМ может улучшить соответствующие функции.

Система лимфатических сосудов является эффективным каналом выведения Аβ из головного мозга [25; 26]. Наши результаты доказывают, что ФБМ эффективно способствует выведению эндогенно продуцируемого Аβ из головного мозга по лимфатическому пути [27]. Эти результаты согласуются с нашими предыдущими данными, свидетельствующими о том, что ФБМ может модулировать тонус лимфатических сосудов, способствуя лимфатическому оттоку жидкости из головного мозга мышей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями [28].

Таким образом, фотобиомодуляция с длиной волны 1267 нм является неинвазивным и эффективным терапевтическим подходом для снижения церебральной нагрузки Аβ и улучшения когнитивных функций у мышей с болезнью Альцгеймера. Опосредованная стимуляция выведения Аβ из головного мозга по лимфатическому пути может быть ключевым механизмом терапевтического действия ФБМ при болезни Альцгеймера.

Список литературы

1. Cheng, Y. Peripheral clearance of brain-derived A β in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic perspectives / Y. Cheng, D. Y. Tian, Y. J. Wang // *Translational Neurodegeneration*. — 2020. — Vol. 9, № 16. — P. 1–11.
2. Photobiomodulation suppresses JNK3 by activation of ERK/MKP7 to attenuate AMPA receptor endocytosis in Alzheimer's disease / Q. Shen [et al.] // *Aging Cell*. — 2020. — Vol. 20, № 1. — P. 1–18.
3. Salehpour, F. Photobiomodulation Therapy and the Glymphatic System: Promising Applications for Augmenting the Brain Lymphatic Drainage System / F. Salehpour, M. Khademi, D. E. Bragin, J. O. DiDuro // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2022. — Vol. 23 (6). — 2975.
4. Farivar, S. Biological effects of low level laser therapy / S. Farivar, T. Malekshahabi, R. Shiari // *Journal of Lasers in Medical Sciences*. — 2014. — Vol. 5 (2). P. 58–62.
5. Photobiomodulation suppresses JNK3 by activation of ERK/MKP7 to attenuate AMPA receptor endocytosis in Alzheimer's disease / Q. Shen [et al.] // *Aging Cell*. — 2020. — Vol. 20, № 1. — P. 1–18.
6. Low-level laser therapy for beta amyloid toxicity in rat hippocampus / Y. Lu [et al.] // *Neurobiology of Aging*. — 2017. — Vol. 49, № 1. — P. 165–182.
7. Non-invasive infra-red therapy (1072 m) reduces-amyloid protein levels in the brain of an Alzheimer's disease mouse model, TASTPM / S. L. Grillo [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. — 2013. — Vol. 123, № 1. — P. 13–22.
8. Emotional responses and memory performance of middle-age CDI mice in a 3D maze: effects of low infrared light / S. Michalikova [et al.] // *Neurobiology of learning and memory*. — 2008. — Vol. 89, № 1. — P. 480–488.
9. Low power laser irradiation inhibiting A β 25-35-induced PC12 cell apoptosis viaPKC activation / L. Zhang [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. — 2008. — Vol. 22, № 4. — P. 215–222.
10. Hu, X. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity / X. Hu, Q. Deng, L. Ma, Q. Li, Y. Chen, Y. Liao, F. Zhou, C. Zhang, L. Shao, J. Feng, T. He, W. Ning, Y. Kong, Y. Huo, A. He, B. Liu, J. Zhang, R. Adams, Y. He, F. Tang, X. Bian, J. Luo // *Cell Research*. — 2020. — Vol. 30 (3). — P. 229–243.
11. Alzheimer's Disease / A. Burns [et al.] // *The human memory*. — 2022. — Vol. 1, № 1. — P. 7–15.
12. Oakley, H. Intraneuronal β -Amyloid Aggregates, Neurodegeneration, and Neuron Loss in Transgenic Mice with Five Familial Alzheimer's Disease Mutations: Potential Factors in Amyloid Plaque Formation / H. Oakley, S. L. Cole, S. Logan, E. Maus, P. Shao, J. Craft, A. Guillozet-Bongaarts, M. Ohno, J. Disterhoft, L. V. Eldik, R. Berry, R. Vassar // *Journal of Neuroscience*. — 2006. — Vol. 26 (40). — P. 10129–10140.
13. Li, D. Photostimulation of lymphatic clearance of red blood cells from the mouse brain after intraventricular hemorrhage / D. Li, S. Liu, T. Yu, Z. Liu, S. Sun, D. Bragin, N. Navolokin, J. Kurths, O. Glushkovskaya-Semyachkina, D. Zhu. — URL: <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.384149>.
14. Liu, S. Transcranial photobiomodulation improves insulin therapy in diabetic mice: modulation of microglia and the brain drainage system / S. Liu, D. Li, T. Yu, J. Zhu, O. Semyachkina-Glushkovskaya, D. Zhu. — URL: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2607673/v1>.
15. Morris, R. G. M. Spatial localization does not require the presence of local cues / R. G. M. Morris // *Learning and Motivation*. — 1981. — Vol. 12 (2). — P. 239–260.
16. Morris, R. G. M. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat / R. G. M. Morris // *Journal of Neuroscience Methods*. — 1984. — Vol. 11 (1). — P. 47–60.

17. Morris, R. G. M. An attempt to dissociate ‘spatial-mapping’ and ‘working-memory’ theories of hippocampal function / R. G. M. Morris // *Neurobiology of the Hippocampus* / ed. W. Seifert. — New York : Academic Press, 1993. — P. 405–432.

18. Lindner, M. D. Short forms of the “reference-” and “workingmemory” Morris water maze for assessing age-related deficits / M. D. Lindner, A. H. Balch, C. P. VanderMaelen. *Behavioral and Neural Biology*. — 1992. — Vol. 58 (2). — P. 94–102.

19. Flierl, M. A. Mouse closed head injury model induced by a weight-drop device / A. Flierl, P. F. Stahel, K. M. Beauchamp, S. J. Morgan, W. R. Smith, E. Shohami // *Nature Protocols*. — 2009. — Vol. 4 (9). — P. 1328–1337. — doi: 10.1038/nprot.2009.148.

20. Lueptow, L. M. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice / L. M. Lueptow // *Journal of Visualized Experiments*. — 2017. Vol. 126. — 55718. — doi:10.3791/55718.

21. Renier, N. Mapping of brain activity by automated volume analysis of immediate early genes / N. Renier, E. L. Adams, C. Kirst, Z. Wu, R. Azevedo, J. Kohl, A. E. Autry, L. Kadiri, K. U. Venkataraju, Y. Zhou // *Cell*. — 2016. — Vol. 165 (7). — P. 1789–1802.

22. Renier, N. Mapping of Brain Activity by Automated Volume Analysis of Immediate Early Genes / N. Renier, E. L. Adams, C. Kirst, Z. Wu, R. Azevedo, J. Kohl, A. E. Autry, L. Kadiri, K. Umadevi Venkataraju, Y. Zhou, V. X. Wang, C. Y. Tang, O. Olsen, C. Dulac, P. Osten, M. Tessier-Lavigne // *Cell*. — 2016. — Vol. 165 (7). — P. 1789–1802.

23. Liang, X. Optical Tissue Clearing: Illuminating Brain Function and Dysfunction / X. Liang, H. Luo // *Theranostics*. — 2021. — Vol. 11 (7). — P. 3035–3051.

24. Ossenkoppele, R. Associations between tau, A β , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease / R. Ossenkoppele, R. Smith, T. Ohlsson, O. Strandberg, N. Mattsson, P. S. Insel, S. Palmqvist, O. Hansson // *Neurology*. — 2019. — Vol. 92 (6). — P. 601–612.

25. Tao, L. Microglia modulation with 1070-nm light attenuates A β burden and cognitive impairment in Alzheimer’s disease mouse model / L. Tao, Q. Liu, F. Zhang, Y. Fu, X. Zhu, X. Weng, H. Han, Y. Huang, Y. Suo, L. Chen, X. Gao, X. Wei // *Light: Science and Applications*. — 2021. — Vol. 10 (1). — P. 179.

26. Yang, L. Non-invasive photobiomodulation treatment in an Alzheimer Disease-like transgenic rat model / L. Yang, C. Wu, E. Parker, Y. Li, Y. Dong, L. Tucker, D. W. Brann, H. W. Lin, Q. Zhang // *Theranostics*. — 2022. — Vol. 12 (5). — P. 2205–2231.

27. Zinchenko, E. Pilot study of transcranial photobiomodulation of lymphatic clearance of beta-amyloid from the mouse brain: breakthrough strategies for non-pharmacologic therapy of Alzheimer’s disease / E. Zinchenko, N. Navolokin, A. Shirokov, B. Khlebtsov, A. Dubrovsky, E. Saranceva, A. Abdurashitov, A. Khorovodov, A. Terskov, A. Mamedova, M. Klimova, I. Agranovich, D. Martinov, V. Tuchin, O. Semyachkina-Glushkovskaya, J. Kurts // *Biomedical Optics Express*. — 2019. — Vol. 10 (8). — P. 4003–4017.

28. Li, D. Photostimulation of lymphatic clearance of red blood cells from the mouse brain after intraventricular hemorrhage / D. Li, S. Liu, T. Yu, Z. Liu, S. Sun, D. Bragin, N. Navolokin, J. Kurths, O. Glushkovskaya-Semyachkina, D. Zhu. — URL: <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.384149>.

References

1. Cheng, Y., Tian, D. Y., Wang, Y. J. Peripheral clearance of brain-derived A β in Alzheimer’s disease: pathophysiology and therapeutic perspectives. *Translational Neurodegeneration*. 2020; 9 (16): 1–11.

2. Shen, Q. [et al.]. Photobiomodulation suppresses JNK3 by activation of ERK/MKP7 to attenuate AMPA receptor endocytosis in Alzheimer’s disease. *Aging Cell*. 2020; 20 (1): 1–18.

3. Salehpour, F., Khademi, M., Bragin, D. E., DiDuro, J. O. Photobiomodulation Therapy and the Glymphatic System: Promising Applications for Augmenting the Brain Lymphatic Drainage System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (6): 2975.

4. Farivar, S., Malekshahabi, T., Shiari, R. Biological effects of low level laser therapy. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2014; 5 (2): 58–62.
5. Shen, Q. [et al.]. Photobiomodulation suppresses JNK3 by activation of ERK/MKP7 to attenuate AMPA receptor endocytosis in Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2020; 20 (1): 1–18.
6. Lu Y. [et al.]. Low-level laser therapy for beta amyloid toxicity in rat hippocampus. *Neurobiology of Aging*. 2017; 49 (1): 165–182.
7. Grillo, S. L. [et al.]. Non-invasive infra-red therapy (1072 m) reduces-amyloid protein levels in the brain of an Alzheimer's disease mouse model, TASTPM. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2013; 123 (1): 13–22.
8. Michalikova, S. [et al.]. Emotional responses and memory performance of middle-age CDI mice in a 3D maze: effects of low infrared light. *Neurobiology of learning and memory*. 2008; 89 (1): 480–488.
9. Zhang, L. [et al.]. Low power laser irradiation inhibiting A β 25-35-induced PC12 cell apoptosis viaPKC activation. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2008; 22 (4): 215–222.
10. Hu, X., Deng, Q., Ma, L., Li, Q., Chen, Y., Liao, Y., Zhou, F., Zhang, C., Shao, L., Feng, J., He, T., Ning, W., Kong, Y., Huo, Y., He, A., Liu, B., Zhang, J., Adams, R., He, Y., Tang, F., Bian, X., Luo, J. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity. *Cell Research*. 2020; 30 (3): 229–243.
11. Burns, A. [et al.]. Alzheimer's Disease. *The human memory*. 2022; 1 (1): 7–15.
12. Oakley, H., Cole, S. L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., Ohno, M., Disterhoft, J., Eldik, L. V., Berry, R., Vassar, R. Intraneuronal β -Amyloid Aggregates, Neurodegeneration, and Neuron Loss in Transgenic Mice with Five Familial Alzheimer's Disease Mutations: Potential Factors in Amyloid Plaque Formation. *Journal of Neuroscience*. 2006; 26 (40): 10129–10140.
13. Li, D., Liu, S., Yu, T., Liu, Z., Sun, S., Bragin, D., Navolokin, N., Kurths, J., Glushkovskaya-Semyachkina, O., Zhu, D. Photostimulation of lymphatic clearance of red blood cells from the mouse brain after intraventricular hemorrhage. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.384149>.
14. Liu, S., Li, D., Yu, T., Zhu, J., Semyachkina-Glushkovskaya, O., Zhu, D. Transcranial photobiomodulation improves insulin therapy in diabetic mice: modulation of microglia and the brain drainage system. *Communications Biology*. Available at: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2607673/v1>.
15. Morris, R. G. M. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*. 1981; 12 (2): 239–260.
16. Morris, R. G. M. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*. 1984; 11 (1): 47–60.
17. Morris, R. G. M. An attempt to dissociate 'spatial-mapping' and 'working-memory' theories of hippocampal function. *Neurobiology of the Hippocampus*. Ed. by W. Seifert. New York Academic Press; 1993: 405–432.
18. Lindner, M. D., Balch, A. H., VanderMaelen, C. P. Short forms of the "reference-" and "workingmemory" Morris water maze for assessing age-related deficits. *Behavioral and Neural Biology*. 1992; 58 (2): 94–102.
19. Flierl, M. A., Stahel, P. F., Beauchamp, K. M., Morgan, S. J., Smith, W. R., Shohami, E. Mouse closed head injury model induced by a weight-drop device. *Nature Protocols*. 2009; 4 (9): 1328–1337. doi: 10.1038/nprot.2009.148.
20. Lueptow, L. M. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2017; 126: 55718. doi:10.3791/55718.
21. Renier, N., Adams, E. L., Kirst, C., Wu, Z., Azevedo, R., Kohl, J., Autry, A. E., Kadiri, L., Venkataraju, K. U., Zhou, Y. Mapping of brain activity by automated volume analysis of immediate early genes. *Cell*. 2016; 165 (7): 1789–1802.

22. Renier, N., Adams, E. L., Kirst, C., Wu, Z., Azevedo, R., Kohl, J., Autry, A. E., Kadiri, L., Umadevi Venkataraju, K., Zhou, Y., Wang, V. X., Tang, C. Y., Olsen, O., Dulac, C., Osten, P., Tessier-Lavigne, M. Mapping of Brain Activity by Automated Volume Analysis of Immediate Early Genes. *Cell*. 2016; 165 (7): 1789–1802.

23. Liang, X., Luo, H. Optical Tissue Clearing: Illuminating Brain Function and Dysfunction. *Theranostics*. 2021; 11 (7): 3035–3051.

24. Ossenkoppele, R., Smith, R., Ohlsson, T., Strandberg, O., Mattsson, N., Insel, P. S., Palmqvist, S., Hansson, O. Associations between tau, A β , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease. *Neurology*. 2019; 92 (6): 601–612.

25. Tao, L., Liu, Q., Zhang, F., Fu, Y., Zhu, X., Weng, X., Han, H., Huang, Y., Suo, Y., Chen, L., Gao, X., Wei, X. Microglia modulation with 1070-nm light attenuates A β burden and cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model. *Light: Science and Applications*. 2021; 10 (1): 179.

26. Yang, L., Wu, C., Parker, E., Li, Y., Dong, Y., Tucker, L., Brann, D. W., Lin, H. W., Zhang, Q. Non-invasive photobiomodulation treatment in an Alzheimer Disease-like transgenic rat model. *Theranostics*. 2022; 12 (5): 2205–2231.

27. Zinchenko, E., Navolokin, N., Shirokov, A., Khlebtsov, B., Dubrovsky, A., Saranceva, E., Abdurashitov, A., Khorovodov, A., Terskov, A., Mamedova, A., Klimova, M., Agranovich, I., Martinov, D., Tuchin, V., Semyachkina-Glushkovskaya, O., Kurts, J. Pilot study of transcranial photobiomodulation of lymphatic clearance of beta-amyloid from the mouse brain: breakthrough strategies for non-pharmacologic therapy of Alzheimer's disease. *Biomedical Optics Express*. 2019; 10 (8): 4003–4017.

28. Li, D., Liu, S., Yu, T., Liu, Z., Sun, S., Bragin, D., Navolokin, N., Kurths, J., Glushkovskaya-Semyachkina, O., Zhu, D. Photostimulation of lymphatic clearance of red blood cells from the mouse brain after intraventricular hemorrhage. URL: <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.384149>.

Информация об авторах

Семячкина-Глушковская О. В. — доктор биологических наук, доцент, профессор;
Саранцева Е. И. — кандидат биологических наук;
Искра Т. Д. — кандидат биологических наук, доцент.

Information about authors

Semyachkina-Glushkovskaya O. V. – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor;

Saranceva E. I. – Candidate of Biological Sciences;

Iskra T. D. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors

All authors have made equivalent contributions to publications.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 26.08.2024; одобрена после рецензирования 30.08.2024; принята к публикации 05.09.2024.

The article was submitted 26.08.2024; approved after reviewing 30.08.2024; accepted for publication 05.09.2024.