

**Санкт-Петербургский политехнический университет
Петра Великого
Институт Физики, Нанотехнологий и Телекоммуникаций**

На правах рукописи

Матвеев Максим Валерьевич

**Разработка контроллера с адаптивной обратной связью для опто-
электродной системы нейростимуляции**

Направление подготовки 03.06.01 «Физика и астрономия»

Код и наименование

Направленность 03.06.01_12 «Биофизика»

Код и наименование

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

об основных результатах научно-квалификационной работы (диссертации)

Автор работы: Матвеев Максим
Валерьевич

Научный руководитель: д.ф.-м.н.,
доцент, Власова Ольга Леонардовна

Санкт Петербург – 2018

Научно-квалификационная работа выполнена на кафедре Института физики, нанотехнологий и телекоммуникаций федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»

Зав. кафедрой: – *Власова Ольга Леонардовна* –
доц, д.ф.-м.н.

Научный руководитель: – *Власова Ольга Леонардовна* –
доц, д.ф.-м.н.

Рецензент: – *Буров Геннадий Николаевич* –
к.т.н., руководитель научного
направления Института
протезирования и ортезирования,
ФГБУ ФНЦРИ им. Г. А.
Альбрехта Минтруда России

ВВЕДЕНИЕ

Практическим воплощением принципиально нового подхода к изучению функционирования нейронов головного мозга стала оптогенетика [Deisseroth et al., 2013]. 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).

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 [Sparta et al., 2012].

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 [Sparta et al., 2012].

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 [Zhang et al., 2009].

Общий вид экспериментальной оптогенетической установки для проведения экспериментов на свободно передвигающихся животных представлен на рис.1.

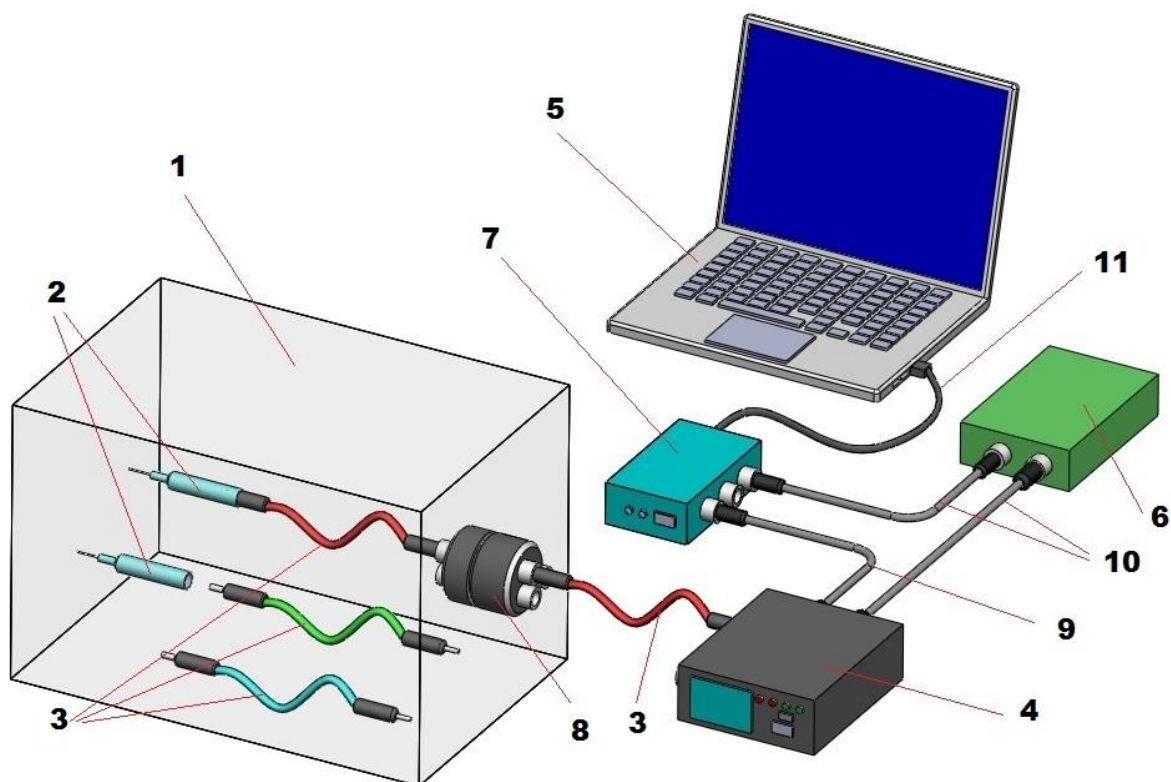


Рис. 1. Пример блок-схемы оптогенетического комплекса генерации и подачи светового излучения:

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

Современное положение оптогенетических исследований, прошедших десятилетний этап становления и развития, предполагает применение алгоритмов воздействия, максимально приближенных к естественным. Крайне важным преимуществом оптогенетического метода исследований является его избирательность при воздействии на конкретную область мозга или группу нейронов, а также быстрое действие в задаче «стимул-результат». Благодаря применению специфических промоторов и опсинов возможно контролировать активность в конкретных популяциях нейронов, что определяет высокую селективность метода [Deisseroth et al., 2013]. Временные разрешения с точностью до миллисекунд позволяют проводить эксперименты со скоростью биологического ответа живых клеток.

Отставание даже на несколько тысячных секунды в режиме воздействия на нейрон может иногда полностью трансформировать ответный сигнал, действующий на остальную часть нейронной сети [Sparta et al., 2012].

В сочетании с межклеточным методом регистрации биопотенциалов оптогенетические исследования приобретают возможность онлайн-мониторинга состояния зоны имплантации. За счёт применения мультиэлектродных массивов регистрируется нейрональная активность в области введения **оптрода** - комбинированного оптико-электродного имплантируемого зонда. Слово «оптрод» было введено для описания интегрированного устройства оптической стимуляции и записи ответного сигнала [Anikееva et al., 2011].

Потенциальная польза нейроростимуляции при изучении клеток головного мозга была продемонстрирована еще в 1870 году, когда Фритш и Хитзиг зафиксировали мышечные сокращения в ответ на электростимуляцию моторной коры у собаки. Терапевтическое применение хронической электростимуляции для лечения пациентов началось значительно позже. Например, использование хронической стимуляции для облегчения моторных расстройств, впервые было проведено в 1972 г. [Laxton et al., 2010]. На сегодняшний день использование электрической стимуляции расширилось и включает лечение многих нарушений движения, хронической боли, эпилепсии, нейродегенеративных и психических заболеваний. Однако, несмотря на широкое использование, последствия электростимуляции остаются плохо изученными, а сама методика исключает избирательную активацию и ингибирование групп нейронов [Низаметдинова и др., 2016].

Оптическая стимуляция в отличие от электрической свободна от артефактов: отсутствует распространение возбуждения во всей зоне имплантации и ответный сигнал не сливается с активирующим, что позволяет обеспечить одновременное воздействие и запись данных [Матвеев и др., 2015]. А использование микрооптоволокна, проводящего свет с

различной длиной волны, обеспечивает одновременную стимуляцию и ингибирование нейронов, расположенных в зоне имплантации.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Оптогенетика последовательно движется к применению полученных данных для лечения человека. Отмечая существующие ограничения этического характера, следует отметить, что диагностический и терапевтический потенциал оптогенетической стимуляции в задаче воздействия на пораженные участки мозга значителен. В первую очередь избирательным характером воздействия на конкретную группу возбудимых клеток. [Boyden et al., 2005]

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.

В составе рабочей группы по оптогенетике были исследованы электрофизиологические особенности нейронов у трансгенных животных – моделей нейродегенеративных заболеваний с применением оптогенетических подходов. В частности, мы провели сравнительный анализ на культурах нейронов гиппокампа у мышей дикого типа линии B6 (WT) и трансгенной линии PS1-M146 V knock-in (KI), содержащих мутантный белок пресенелин 1 [Erofeev et al., 2016]. Выбор данной мутантной линии был обусловлен тем, что у KI мышей, несмотря на отсутствие амилоидных отложений в мозгу, начиная с 3-4 месячного возраста, обнаруживаются характерные для болезни Альцгеймера дефекты памяти и изменение электрической активности нейронов, предположительно обусловленное нарушением внутриклеточной кальциевой сигнализации. [Zhang et al., 2016] При использовании метода локальной фиксации потенциалов на культуре клеток были определены электрофизиологические различия, проявляющиеся в том, что клетки KI в отличие от нейронов WT генерировали большее

количество потенциалов действия, особенно в начале стимуляции, но их активность падала с течением времени (рис. 2).

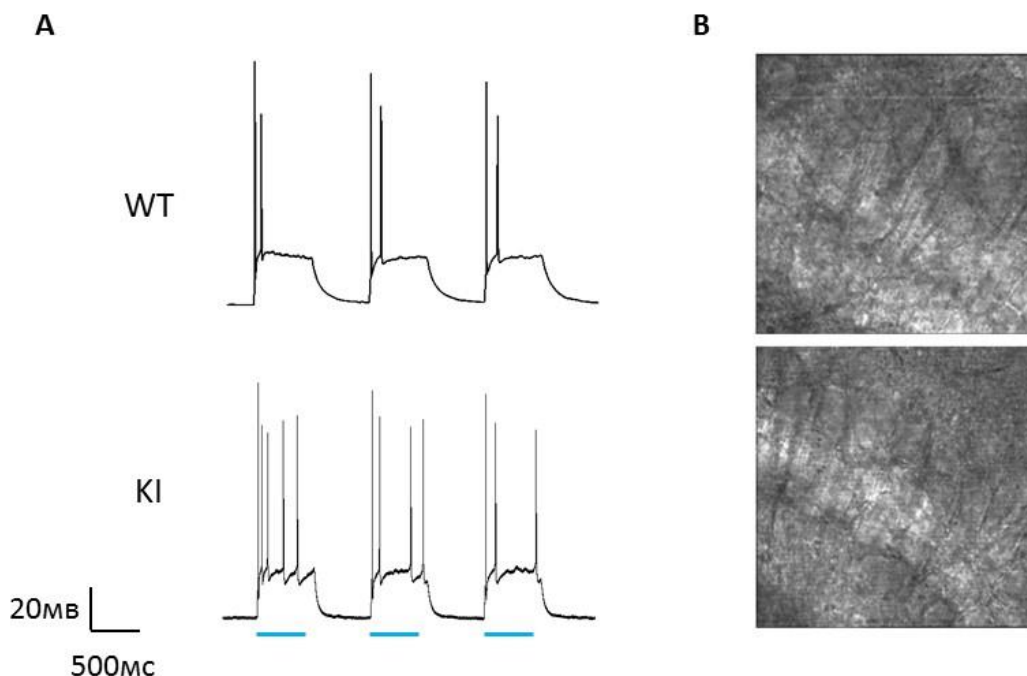


Рис.2 Активность нейронов гиппокампа WT и KI при возбуждении синим светом (470нм), записанная в режиме current-clamp, конфигурации whole-cell.

В экспериментах проводилась световая стимуляция (синим светом – 470 нм) нейронов гиппокампа, мембрана которых содержала светочувствительный белок каналродопсин 2 (ChR2). 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.

Известно, что культура клеток не может в полном объеме моделировать синаптические контакты, существующие *in vivo*, поэтому существует необходимость проведения экспериментов на срезах и животных. Однако для этого необходимо иметь специальные оптогенетические инструменты и измерять межклеточные биопотенциалы.

Исследовательский комплекс (рис.3), применяемый нами в оптогенетических экспериментах, поступательно модифицируется под конкретные экспериментальные задачи. Так, применяемый в patch-clamp методе (при работе на культуре нейронов) усилитель с емкостной обратной связью Axopatch 200B (Molecular Devices) и цифровой преобразователь Digidata 1440A (Molecular Devices) были заменены на разработанный усилитель биопотенциалов для межклеточных измерений (RHD2216). Это позволило проводить исследования с регистрацией межклеточного



потенциала.

Рис.3 Оптогенетический исследовательский комплекс

Существующие системы оптогенетической стимуляции, используемые в лабораторных исследованиях, постоянно минимизируются для обеспечения более эргономичного размещения на теле подопытного животного. Это

позволяет проводить длительные эксперименты на активном животном, минимально стесняя его в движениях, как следствие, увеличивая естественность реакций и поведения [Zhang et al., 2009], [Wang et al., 2012].

Коммерческие научно-производственные компании (NeuroNexus, Atlas Neuroengineering, Intan Blackrock, Doric) предлагают различные решения для регистрации нейрональных спайков и оптостимуляции на основе кремниевых полупроводниковых электродных массивов и оптоволоконных кабелей. Число каналов отведения может достигать 256. [Buzsaki et al., 2015]. Обработка такого количества информации подразумевает использование компьютера и специализированных программ анализа данных.

Кроме того, данные оптогенетического исследования находятся в прямой зависимости от адаптационных реакций конкретного биологического объекта, которые в свою очередь имеют переменную функциональную организацию. Наблюдаемый эффект фотостимуляции нейронов (в виде увеличения количества спайков, их амплитуды, длительности) со временем нивелируется. В условиях переноса исследований с клеточных моделей и срезов головного мозга на эксперименты с свободнопередвигающимися животными требуется поддержание активности нейронов, а точнее, регулируемое поддержание активности нейронов в заданном диапазоне.

Поэтому целью данной работы явилась разработка принципиальной схемы, изготовление и апробация опто-электродной системы с адаптивной обратной связью, которая позволила бы осуществлять автоматическую подстройку стимулирующих параметров на основании данных нейронального ответа.

РАЗРАБОТАННАЯ ОПТО-ЭЛЕКТРОДНАЯ СИСТЕМА НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

Ориентируясь на перспективы применения оптогенетики в целях лечения нейродегенеративных заболеваний, в качестве альтернативы глубокой электростимуляции мозга (Deep Brain Stimulation), деструктивным операциям и медикаментозному лечению, стоит отметить необходимость обеспечения стабильного нейронального ответа клеток на оптическую стимуляцию. Проанализировав опыт ставших классическими нейро- и кардиостимуляторов с вживляемым электродом, в которых для бесперебойной и автономной работы применены принципы **адаптивной обратной связи**, наша рабочая группа разрабатывает опто-электродную систему с автоматической подстройкой стимулирующего оптического воздействия.

Основные отличительные черты данной системы - относительная компактность и возможность эксплуатации без постоянной интеграции с персональным компьютером.

Суть данного усовершенствования заключается в объединении каскада обработки регистрируемого биоэлектрического сигнала, поступающего от контактных точек микроэлектрода, с задающим генератором импульсов стимулирующего светодиода. В онлайн-режиме сигнал нейрональной активности регистрируется, обрабатывается и сравнивается с заданным калибрующим сигналом. Калибровка сигнала задается оператором, для этого вводятся рабочие диапазоны: частота импульсации, частота ритмических пачек или группирования импульсов, длительность межстимульных интервалов. После сравнения программа формирует управляющий сигнал, меняющий один из выбранных параметров светодиода (частоту, интенсивность светового излучения) либо, в случае введения одновременно ингибирующих и активирующих белковых конструкций, переключение

комбинированного световода на одну из длин волн. В случае вхождения нейронального ответа в установленный диапазон подстройка не производится.

Принципиальная схема опто-электродной системы нейростимуляции приведена на рис.4. На ней отображены основные блоки системы и соответствующие им устройства.

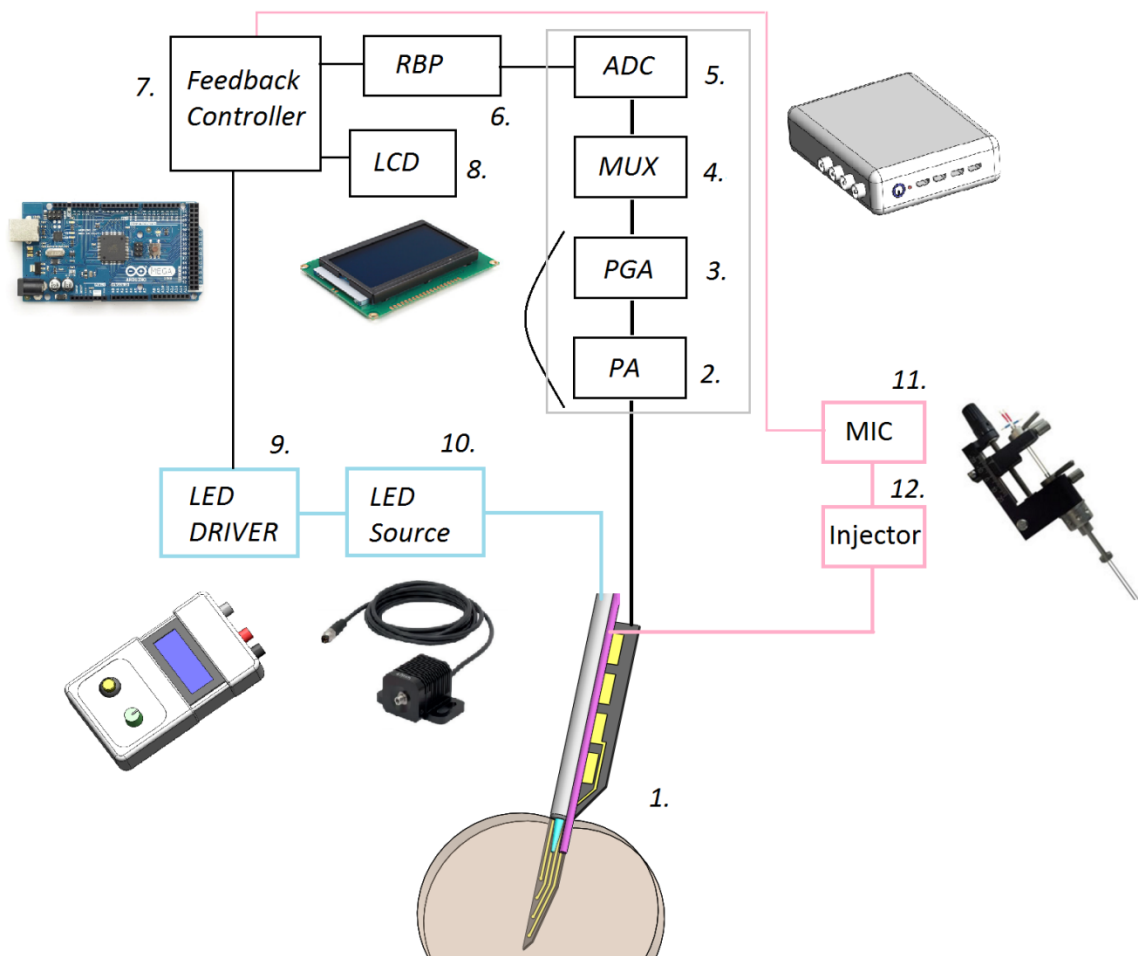


Рис. 4 Опто-электродная система нейростимуляции

1. Имплантат на базе 4-х канального микроэлектрода с интегрированным светодиодом и инъекционной микротрубкой
2. Предусилитель биопотенциалов
3. Программируемый усилитель биопотенциалов
4. Мультиплексор
5. Аналогово-цифровой преобразователь

6. Регистратор биопотенциалов
7. Контроллер адаптивной обратной связи и управления
8. Дисплей контроля рабочих параметров системы
9. LED-драйвер
10. LED-источник
11. Контроллер подачи фармакологических растворов
12. Система подачи фармакологических растворов

Комбинированный имплантат (1) сочетает в себе линейный массив микроэлектродов с размещенными на нем оптоволоконном, концевик которого удален от электродных точек на равный шаг в 100 мкм, и микротрубкой для подачи раствора нейромедиатора. Первичный сигнал отводится от контактных площадок электродного массива и на элементах усилителя биопотенциалов (2,3,4,5), предварительно согласованный диапазон межклеточных токов, усиливается, фильтруется и регистрируется в многоканальном режиме (4 канала отведения). В качестве контроллера модуля усиления используется плата RHD2216 с 16-ю биполярными входами.

Основой импланта являются микросхемы серии RHD2216 фирмы Intan tech, выпускаемые в трёх вариантах: на 16, 32 и 64 канала. Эти микросхемы специально разработаны для регистрации биопотенциалов, таких как ЭМГ, ЭЭГ, электрофизиологических потенциалов, таких как одиночные спайки и локальный потенциал поля и многих других. Интеграция фильтров, усилителей и АЦП в этих микросхемах позволило существенно сократить размеры, энергопотребление и стоимость конечных изделий, а также упростило разработку и увеличило надёжность. Очень важно отметить, что во избежание эффектов алиасинга (наложение отображений сигнала друг на друга при оцифровке), каждый усилитель снабжён конфигурируемым входным аналоговым фильтром, что позволяет производить выборку на очень низкой частоте. Также, имеется цифровой фильтр, призванный убрать постоянную составляющую сигнала. Среди прочих полезных особенностей,

следует отметить наличие ЦАПа, используемого для измерения импеданса, возможность выборочного отключения каналов.

Согласно расчётам, пропускной способности радиоканала хватит, чтобы снимать показания на частоте 1000 отсчётов в секунду с 64 каналов, чего более, чем достаточно для регистрации локального потенциала поля, имеющего спектр в пределах 300 Гц. Контроллер управления оптогенетическим экспериментом с микросхемой RHD2216 представлен на рис.5.

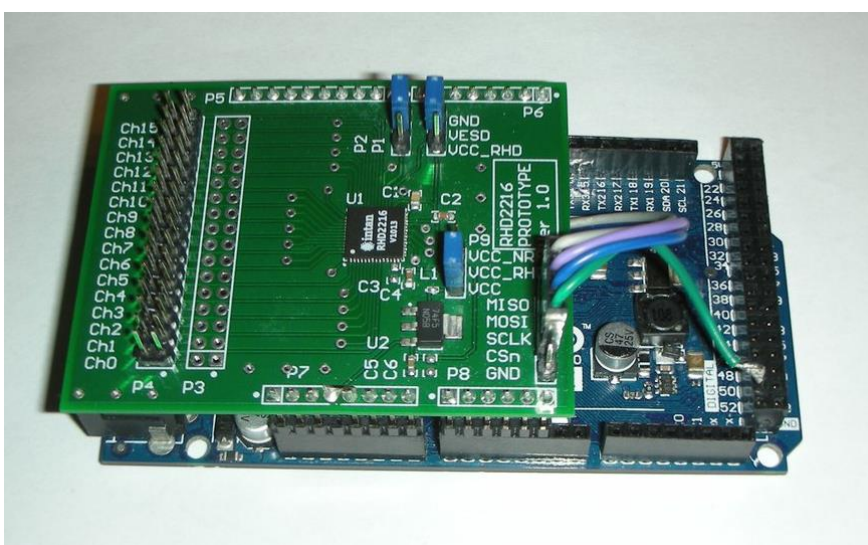


Рис.5 Плата контроллера обратной связи Atmel AVR ATmega328 и микросхемы регистрации биопотенциалов RHD2216 (тестовый образец).

Полученный сигнал обрабатывается в блоке регистратора биопотенциалов (6) по предварительно заданным оператором диапазонам сравнения. Последующий анализ данных проходит в контроллере адаптивной обратной связи и усиления (7). В качестве данного модуля выступает микроконтроллер Atmel AVR ATmega328, в задачи которого входит подсчёт маркеров управления с блока регистратора биопотенциалов и выдача управляющего сигнала на LED-драйвер (9). Алгоритм сравнения параметров обратной связи основан на сопоставлении данных изменения нейросигнала по времени исследования с выходными параметрами

источника светового излучения. 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. Оценочное быстродействие системы 5-10 мс. Фактически подстройка LED-источника (9) происходит при рассогласовании заданных параметров ответного сигнала с регистрируемым. Оператор имеет возможность задать интервалы сравнения, переключать режимы воздействия и отслеживать работоспособность опто-электродного нейростимулятора посредством графического дисплея (8).

Отдельной опцией является привязка к системе адаптивной обратной связи устройства подачи фармакологических препаратов. Оператором задается режим подачи нейромедиатора (периодичность, интенсивность) либо подача раствора при отклонении параметров нейронального ответа. Микроконтроллер управления подачей нейромедиатора (11) при получении управляющего сигнала регулирует введение раствора.

Комплекс позволяет вести протокол нейростимуляции с архивацией на электронный носитель режимов и состояния системы в конкретный момент исследования.

В ходе тестовых испытаний контроллера были получены сигналы внеклеточных биопотенциалов на изолированном мозге лабораторного животного (рис 6).

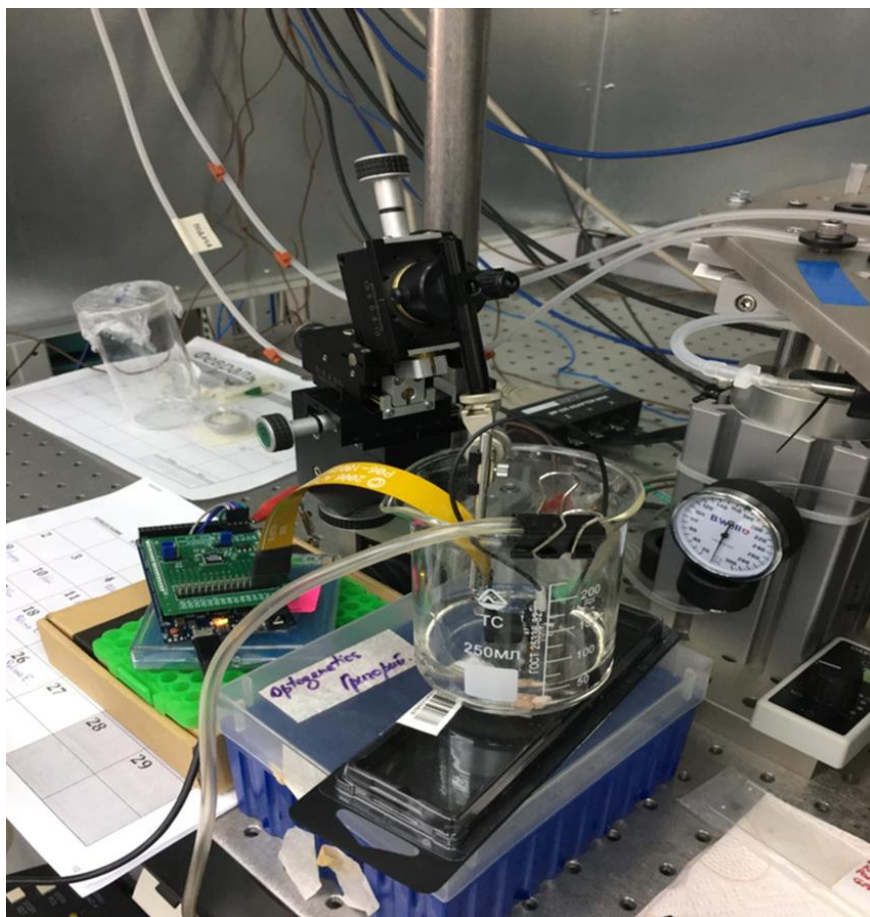
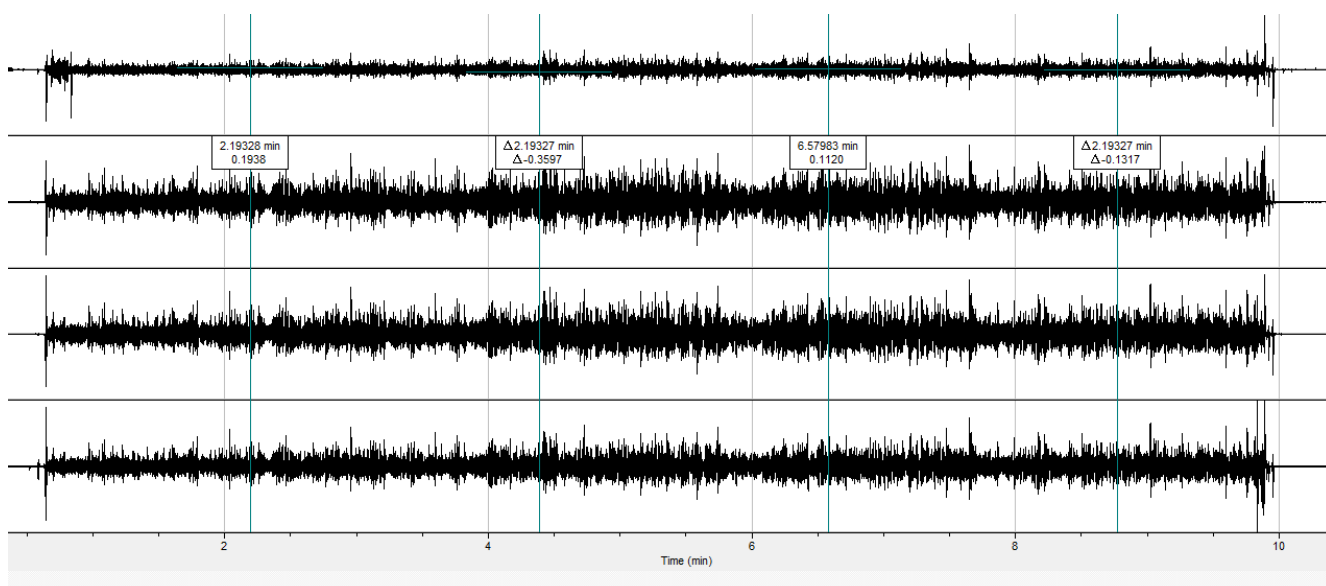


Рис.6 а Испытательный стенд контроллера с адаптивной обратной



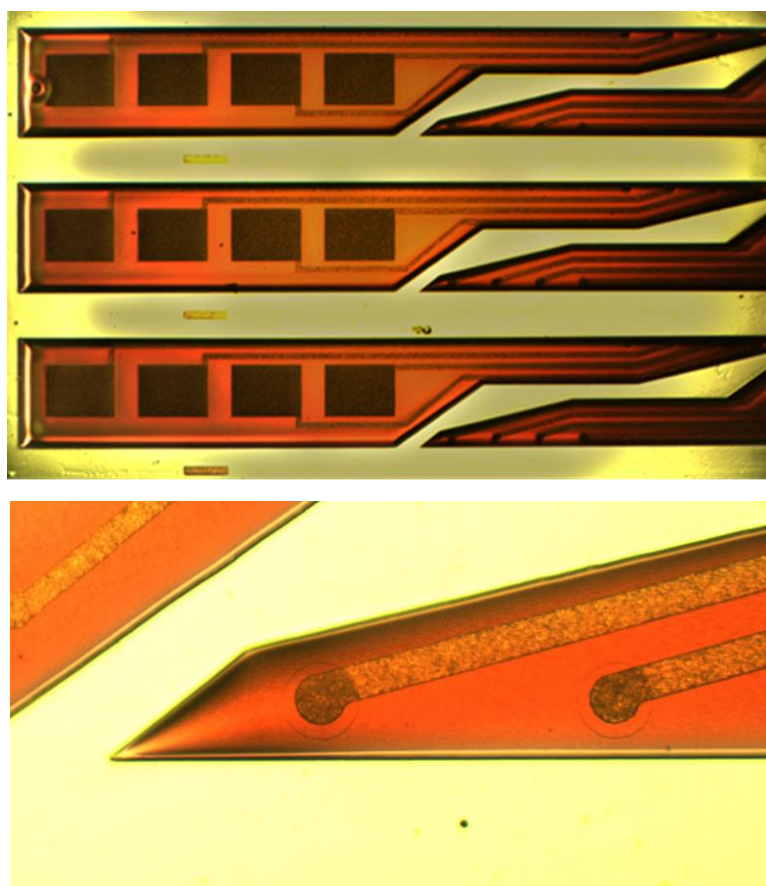
связью для опто-электродной системы.

Рис.6 б Данные внеклеточной нейрональной активности, полученные при помощи исследовательского оптогенетического стенда (обработка в аппаратной среде Clampfit 10.7.0)

ИЗГОТОВЛЕНИЕ МИКРОИМПЛАНТАТА. МЕТОД ТРАВЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОДНЫХ ПЛОЩАДОК

При создании имплантата наряду с базовыми элементами использовался линейный многоканальный микроэлектрод, изготовленный совместно с лабораторией «Микро- и наносистемная техника» Санкт-Петербургского Политехнического университета Петра Великого.

Особенностью данного изделия являются относительно малые линейные размеры (2500x300x400 μm) и подготовленные под фиксацию световода и микротрубки крепления. Конструкция основана на комбинированной схеме, сочетающей кремниевую микросхему с микроэлектродной матрицей. Конструкция микрочипа и технологическая схема его изготовления показаны на рисунке 7 (а,б). Конфигурация имплантируемой части выбрана из соображений минимизации повреждений тканей при введении устройства.



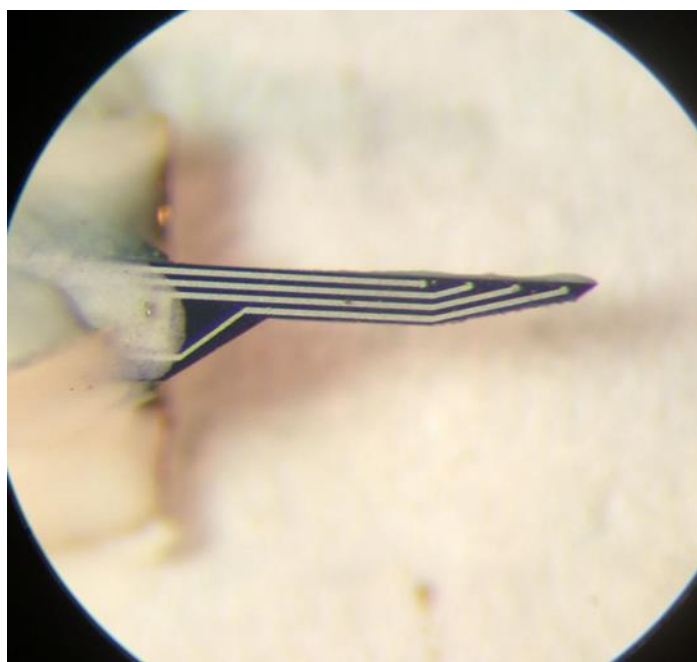


Рис.7 а Внешний вид имплантируемых микроэлектродных игл (макетные образцы, изготовленные лабораторией «Нано- и микросистемная техника» ФГАОУ ВО СПбПУ)

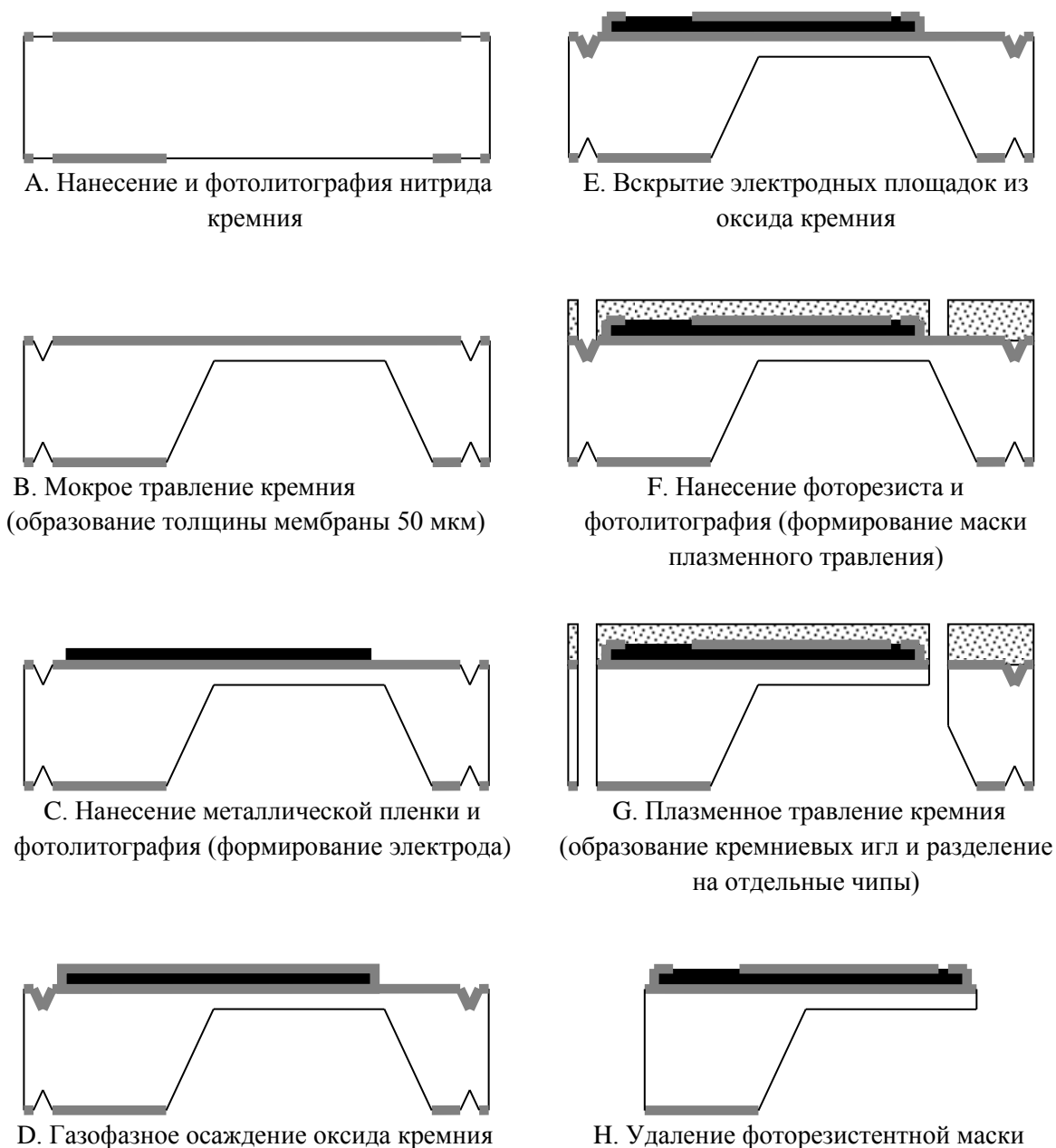


Рис.7 б Технологические стадии изготовления микроэлектродного линейного массива

Массив в форме иглы с линейным размещением микроэлектродов изготавливается путем постадийного травления стандартной кремниевой пластины при плазменном травлении (Bosch-процесс) с окислением кремния в среде жидкого и сухого кислорода. Для схемы металлизации, диэлектрической изоляции и формирования контактных площадок использовались стандартные методы микроэлектронной фотолитографии и вакуумного осаждения.

Стандартная кремниевая пластина (толщиной 50 мкм) с двойными знаками выравнивания сторон обрабатывается влажным травлением под нитридной маской. После осаждения металлической пленки, нанесения диэлектрической изоляции и вскрытия контактных площадок проводилось глубокое травление кремния методом Bosch. В результате пластина разделяется на отдельные микрочипы - иглы. Изготовление проводилось на установке плазменного травления с источником индуктивно связанной плазмы.

Методом пайки под микроскопом к контактным площадкам микроиглы прикрепляются изолированные электродные отведения. При помощи стоматологического клея фиксируется концевик световода и микротрубка подачи фармакологических растворов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенной работы была предложена принципиальная схема комплекса, позволяющего решать как исследовательские, так и практические (регулировка электрического ответа нейронов) задачи при помощи автоматической подстройки стимулирующих параметров на основании данных нейронального ответа. Кроме того, был изготовлен четырёх канальный кремневый микроэлектрод для регистрации межклеточных биопотенциалов. Амплитуда регистрируемых колебаний зависит не только от количества возбужденных клеток и величины участка, охваченного соответствующим биоэлектрическим изменением, но и от расстояния от источника биопотенциалов до контактной площадки микроэлектрода. Для объемного картирования распространения оптогенетического возбуждения планируется объединить микроэлектродные иглы в единый трехмерный массив.

На основе микросхемы RHD2216 и микроконтроллера Atmel AVR ATmega328 собран прототип разработанного устройства.

Получены сравнительные данные об электрофизиологической активности клеток гиппокампа для данных линий животных, а также, проведены исследования по подстройке регистрируемых ответов к норме при помощи химической (фармакологической, в частности, с использованием агонистов сигма 1 рецептора) и (или) световой стимуляции.

Дальнейшей перспективой развития разработанной опто-электродной системы является использование беспроводной связи управляющего, стимулирующего и регистрирующего модулей, адресная доставка света и минимизация опто-электродных артефактов.

Планируемым развитием работы является разработка технологии нейрореабилитации сенсомоторных функций на базе оптогенетической стимуляции нейрональных сетей с помощью созданных опто-электродных имплантатов с обеспечением обратной связи от биоэлектрических параметров тест-системы к стимулирующему воздействию на зону имплантации. А также, создание системы сканирования и стимуляции ткани в зоне введения имплантата с визуализацией данных в виде графического интерфейса на индивидуальном устройстве пациента.

Список работ, опубликованных по теме научно-квалификационной работы (диссертации)

Публикации в изданиях, рецензируемых ВАК

1. *М.В.Матвеев, А.И.Ерофеев, С.Г.Терехин, П.В.Плотникова, К.В.Воробьев, О.Л. Власова. Имплантируемые устройства для оптогенетических исследований и стимуляции возбудимых тканей/НТВ СПбГПУ. Физико-математические науки № 3(225) 2015.*
2. *А.И. Ерофеев, М.В. Матвеев, С.Г. Терехин, О.А. Захарова, П.В. Плотникова, О.Л. Власова. Оптогенетика – новый метод исследования нейрональной активности/НТВ СПбГПУ. Физико-математические науки № 3(225) 2015.*
3. *Erofeev, A.I., Zakharova, O.A., Matveev, M.V., Terekhin, S.G., Bezprozvanny, I.B., Vlasova, O.L. Use of optogenetic technology in cell culture models. Journal of Physics: Conference Series Volume 741, Issue 1, 15 September, 2016*

4. M V Matveev, A I Erofeev, O A Zakharova, E N Pyatyshev, A N Kazakin, and O L Vlasova. *Implantable optical-electrode device for stimulation of spinal motoneurons. Journal of Physics: Conference Series Volume 741, Issue 1, 15 September, 2016*
5. A I Erofeev, M V Matveev, O A Zakharova, S G Terekhin, V A Kilimnik, I B Bezprozvanny and O L Vlasova. *Optogenetic light pulses generator. Journal of Physics: Conference Series, Volume 917, Nanobiotechnology, Biophysics and Biophotonics, Published online: 23 November 2017*
6. Матвеев М.В., Ерофеев А.И., Пятыхев Е.Н., Акульшин Ю.Д., Безprozванный И.Б., Власова О.Л. *Опто-электродная система нейростимуляции с адаптивной обратной связью. ЖУРНАЛ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, 2017, том 67, № 5, с. 86–93*
7. Матвеев М.В., Власова О.Л., Безprozванный И.Б. *Нейроимплантат с адаптивной обратной связью для проведения оптогенетических исследований; Первая Всероссийская конференция и Школа с международным участием «Оптогенетика и оптофармакология», Санкт-Петербург, 11–15 апреля 2018 г.: Сборник научных трудов / Под общ. ред. д.б.н. М.Л. Фирсова. — СПб.: ВВМ, 2018.—127 с.*

Результаты работы были представлены:

1. Проект «Разработка имплантируемой системы на основе нейростимуляционной оптогенетической методики и системы мультиэлектродных матриц для спинальной нейрореабилитации»; Очная сессия инвестиционных проектов фонда «Сколково», направление «Биомедицина и фармакология», г. Москва, май 2015.
2. Доклад «*Implantable Opto-electrode Device for stimulation Of Excitable Tissue*»; 14th APRU Doctoral Students Conference (DSC), Zhejiang University (ZJU) in Hangzhou, г. Ханчжоу, Китай, 23-27 ноября 2015 г.
3. Стендовый доклад «*Implantable optical-electrode device for stimulation of spinal motoneurons*»; 3th International School and Conference "Saint-Petersburg OPEN 2016", г. Санкт-Петербург, 28-30 марта 2016 г.
4. Стендовый доклад «*Optogenetic light pulses generator*»; 4-th International School and Conference "Saint-Petersburg OPEN 2017", г. Санкт-Петербург, 3-6 апреля 2017 г.
5. Доклад «*Оптогенетический микроэлектродный имплантируемый стимулятор нейронов ЦНС*»; Второй международный форум «Российско-китайское биомедицинское сотрудничество в рамках инициативы «Один пояс – один путь»», г. Санкт-Петербург, 11-16 ноября 2017 г.

6. Доклад «Оптогенетический нейроинтерфейс с адаптивной обратной связью»; *НейроФорум "Возможности для развития НейроНет на глобальном рынке"*, г. Санкт-Петербург, 23-24 ноября 2017 г.
7. Стендовый доклад «Нейроимплантат с адаптивной обратной связью для проведения оптогенетических исследований»; *Первая Всероссийская конференция и Школа с международным участием «Оптогенетика и оптофармакология»*, г. Санкт-Петербург, 11–15 апреля 2018 г.

Аспирант _____ **Матвеев Максим Валерьевич**
(подпись)