

УДК 612.82

Е.А. Попугаева, О.Л. Власова, И.Б. Безпрозванный

Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

РОЛЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО КАЛЬЦИЯ В РАЗВИТИИ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Данная статья является обзорной и содержит краткое описание современного состояния исследований в области изучения болезни Альцгеймера (БА). Особое внимание уделяется кальциевой гипотезе развития БА, которая набирает все больше сторонников и является альтернативной по отношению к доминирующей амилоидной гипотезе. На основании опубликованных и предварительных данных выносится предположение о возможном патологическом пути, имеющем место при БА.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА, КАЛЬЦИЙ, ДЕНДРИТНЫЙ ШИПИК, СИНАПС, ДВУХФОТОННАЯ МИКРОСКОПИЯ.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой прогрессирующей деменции у людей пожилого возраста. В настоящее время в странах Евросоюза деменция наблюдается более чем у шести миллионов человек, при этом БА встречается у каждого двадцатого европейца в возрасте старше 65 лет. На фоне растущего во всем мире числа людей, страдающих БА, растет и объем средств, выделяемых на борьбу с ней (более 604 млрд. дол. США в год (данные ВОЗ за 2012 год) тратится во всем мире). По мнению исследователей, к 2040 году эти показатели вдвое увеличатся в странах Западной Европы и втрое – в странах Восточной. При этом истинное количество людей, которых коснулось заболевание, значительно превышает приведенные статистические данные.

Согласно исследованиям, проведенным Центром психического здоровья Российской академии медицинских наук, распространенность БА в нашей стране примерно такая же, как на Западе. После 70 лет старческим слабоумием страдают 4,6 % людей, после 80 лет – 16 – 18 %. Если учи-

тывать, что поколение, рожденное в конце 40-х – начале 50-х годов XX века (поколение «бэби-бума») интенсивно стареет, то нетрудно предсказать, что БА продолжит разрушать жизнь многих людей. В этой связи разработка эффективной терапии БА становится приоритетом номер один современной фарминдустрии.

Однако невозможно разработать лекарство, не понимая фундаментальных механизмов, приводящих к тем или иным нарушениям при различных нейродегенеративных заболеваниях. Несмотря на то, что БА изучают уже более ста лет, до сих пор неизвестны причины возникновения данной патологии. Кроме того, изучение болезни Альцгеймера осложняется наличием двух ее форм: первая (95 % и более случаев) – спорадическая (СБА), для возникновения которой основным фактором риска является преклонный возраст (старше 70 лет); вторая (1 – 2 % случаев) – наследственная, или генетическая форма (НБА), вызываемая миссенс-мутациями в белках-пресенилинах (ПС) и белке-предшественнике амилоида (APP). Белки-пресенилины входят в состав протеазного комплекса, выполняющего функцию гамма-секретазы. Нарушение

указанной функции вызывает неправильное расщепление APP и образование коротких фрагментов бета-амилоидного (Ab) белка, входящих в состав патогенных бляшек, образующихся при БА.

Доминирующие гипотезы возникновения и развития БА

Существуют две доминирующие гипотезы возникновения и развития БА.

Первая – «амилоидная» утверждает, что повышенная экспрессия амилоидогенной формы пептида Ab42 (другими словами, повышенное отношение Ab42/Ab40) является основной причиной смерти нейронов и синаптической потери при БА [1]. Данная гипотеза подтверждается следующими наблюдениями: в образцах головного мозга пациентов с БА происходит аккумуляция амилоидных бляшек, основным компонентом которых является Ab42; причинами НБА являются миссенс-мутации в белке-предшественнике амилоида (APP), а также мутации в белках-пресенилинах, которые образуют каталитическую субъединицу гамма-секретазы (фермента, разрезающего APP).

К сожалению, все попытки по использованию антиамилоидной терапии для лечения пациентов с БА не увенчались успехом. Таким образом, становится очевидной необходимость поиска эффективных методов лечения этой болезни, выходящих за рамки Ab-гипотезы [2].

Вторая гипотеза – «кальциевый дисгомеостаз БА» – которой, как попутно отметим, придерживается наша лаборатория, указывает на нарушенную кальциевую (Ca²⁺) сигнализацию в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), особенно, когда в этот дисгомеостаз вовлечены мутации в белках-пресенилинах (ПС) [3, 4]. Сохранение внутриклеточного гомеостаза Ca²⁺ имеет важное значение для функции нейронов, их выживания и является основным компонентом синаптической передачи [5].

Связь между патогенезом БА и Ca²⁺ была выявлена в работе Н. Ариспе с сотрудниками, где было обнаружено, что Ab-олигомеры способны встраиваться в мембрану клетки,

образуя Ca²⁺-пропускающие каналы [6]. Было показано, что в условиях недостатка энергии, в клетках происходит экспозиция фосфатидилсерина на их поверхностях, что, в свою очередь, увеличивает способность Ab связываться с клеточной мембраной [7]. Возрастные изменения в митохондриях могут приводить к увеличению мембранных фосфатидилсеринов в нейронах, пораженных БА, и способствовать образованию Ab-содержащих пор, входу Ca²⁺ в клетки и смерти нейронов. В частности, нейроны с дефицитом в цитозольном АТФ и большим количеством мембранных фосфатидилсеринов проявляют повышенную чувствительность к токсичности бета-амилоидного белка [8]. Способность Ab-олигомеров образовывать Ca²⁺-пропускающие каналы согласуется с недавними исследованиями по регистрации Ca²⁺ *in vivo* в APP-трансгенных мышцах [9]. Данные исследования показали, что концентрация Ca²⁺ в состоянии покоя повышена в 35 % нейритов, находящихся в непосредственной близости от Ab-бляшек. В нейритах с повышенным содержанием внутриклеточного Ca²⁺ количество шипиков снижено, а также нарушена их морфология [9]. Помимо прямого воздействия Ab на Ca²⁺-пропускную активность плазматической мембраны, Ab-олигомеры также оказывают существенное влияние на нейронный Ca²⁺-гомеостаз посредством изменения активности NMDA-рецепторов [10, 11], AMPA-рецепторов [12] и потенциал-зависимых каналов Ca²⁺ типа P/Q [13].

Другая потенциальная связь между Ca²⁺-сигналингом и БА прослеживается при анализе наблюдаемых фактов: многие НБА-ассоциированные мутации в белках-пресенилинах вызывают нарушения в Ca²⁺-гомеостазе нейронов. Связь между пресенилинами и Ca²⁺-сигналингом впервые была обнаружена в фибробластах пациентов с НБА. Было показано, что фибробласты этих пациентов выделяют огромное количество Ca²⁺ в ответ на воздействие инозитолтрифосфатом (IP₃) [14]. Аналогичные данные были получены в экспериментах с использованием клеток, экспрессирующих пресенилины с НБА-ассоциированными мутациями [15], и с использованием кортикальных нейро-

нов от трансгенных мышей со встроенными в определенный локус генома (knock in) НБА-мутантными пресенилинами [16, 17]. Для объяснения наблюдаемых результатов было сделано предположение, что мутантные пресенилины либо нарушают работу депо-управляемого входа Ca^{2+} [18, 19], увеличивают активность и/или экспрессию внутриклеточных Ca^{2+} -высвобождающих каналов, таких как рианодиновые рецепторы (RyanR) [17, 20, 21] и IP_3 -рецепторы [22, 23], либо влияют на функцию саркоплазматической и эндоплазматической кальциевой АТФазы (SERCA) (помпы, накачивающей ЭР Ca^{2+}) [24].

Работа нашей лаборатории была до сих пор сконцентрирована на собственном открытии, согласно которому пресенилины, в дополнение к классической гамма-секретазной функции, проявляют функцию каналов утечки Ca^{2+} из ЭР [25]. В серии из пяти недавних публикаций мы представили экспериментальные подтверждения нашей гипотезы; было установлено, что пресенилины выполняют роль пассивных каналов утечки кальция из ЭР, а некоторые НБА-ассоциированные мутации нарушают данную функцию пресенилинов, вызывая тем самым переполнение ЭР Ca^{2+} [25–29].

Наша гипотеза была незамедлительно оспорена, в частности американской группой, возглавляемой профессором Университета Пенсильвании Фоскеттом (Kevin Foskett). Они утверждали, что пресенилины не способны образовывать поры и не могут выступать в качестве ионных каналов [23, 30]. Мы обнаружили несколько довольно грубых экспериментальных и технических ошибок, допущенных авторами при выполнении работы, о чем незамедлительно сообщили [31] в ответе на данную публикацию. Независимые экспериментальные подтверждения функции пресенилинов в качестве каналов утечки Ca^{2+} начали набирать свою силу [32], и недавняя беспристрастная работа по изучению модуляторов внутриклеточного Ca^{2+} -гомеостаза показала ключевую роль пресенилинов в осуществлении выхода Ca^{2+} из ЭР [33]. Самое главное открытие — существование большого отверстия, проходящего сквозь всю структуру

белка, — было обнаружено совсем недавно в кристаллической структуре высокого разрешения гомолога пресенилина PSN1 у архей [34]. Авторы отметили, что данное отверстие обладает размером, достаточным для пропускания небольших ионов [34]. Эти результаты обеспечивают сильное и независимое подтверждение гипотезы пресенилинов как каналов утечки. Мы надеемся, что существующее расхождение во мнениях с коллегами вскоре будет преодолено. Тем не менее, требуется сделать еще многое для того, чтобы окончательно подтвердить роль пресенилинов как каналов утечки Ca^{2+} из ЭР. Однако наша работа не фокусируется на дальнейшем исследовании пресенилинов как каналов утечки, а направлена на изучение физиологической и патофизиологической ролей нарушенного нейронного Ca^{2+} -сигналинга в ЭР, возникающего при болезни Альцгеймера.

Известно, что на ранних стадиях болезни, еще до появления токсичных амилоидных бляшек, происходит потеря синапсов в нейронах пациентов с БА. Синапс — это ключевое звено для осуществления нейротрансмиссии или передачи электрохимических сигналов от пресинаптического партнера к постсинаптическому участнику. Основными функциями нейрона являются передача, обработка, анализ и хранение информации. Для осуществления перечисленных функций нейрону необходимо «общаться» с окружающими его другими нервными клетками. Таким образом, нейрон с нарушенной системой контактов не способен выполнять свое предназначение и в конечном итоге погибает. Так называемое «общение нейронов» происходит посредством синапсов, поэтому глубокое понимание механизмов, регулирующих формирование, стабильность и потерю синапсов, составляет фундаментальную проблему нейробиологии. В настоящее время мы ищем ответ на вопрос, каким образом нарушенный кальциевый сигналинг при БА вызывает потерю синапсов. Мы полагаем, что изменения происходят в постсинаптической терминали синапса — дендритном шипике нейрона. В частности, снижается депо-управляемый вход кальция в нейро-

ны, который необходим для поддержания стабильности шипиков и соответственно синапсов. Мы считаем, что восстановление депо-управляемого входа кальция (например, с помощью искусственного введения недостающего белка в клетки с помощью адено- или лентивирусов) поможет восстановить стабильность шипиков и поможет улучшить когнитивные нарушения в животных моделях БА.

Гипотеза специфичной элиминации грибовидных шипиков с поверхности дендритов при БА

Синаптическая пластичность, или, другими словами, молекулярные и структурные изменения, приводящие к усилению или ослаблению нейротрансмиссии в ответ на нейронную активность, играет важную роль в формировании и сохранении памяти. Дендритные шипики считаются структурной основой для формирования процессов обучения и памяти [35, 36]. Кальциевый сигналинг в шипиковых структурах происходит относительно обособленно от Ca^{2+} -сигналинга, происходящего в дендритах и теле нейрона; поэтому считается, что каждый шипик функционирует как отдельный узел сигналинга [35, 37, 38]. Основываясь на соотношении размеров головки шипика и его шейки, морфологически выделяют

три группы шипиков: грибовидные, тонкие и пеньковые. Грибовидные обладают большой головкой и тонкой шейкой, тонкие имеют маленькую головку и узкую шейку, пеньковые же шипики не имеют очевидных различий между размерами головок и соединениями с дендритными стеблями [35, 36] (рис. 1). Анализ морфологии шипиков осуществляется нами с помощью программы NeuronStudio (NIH) при следующих значениях параметров программы: соотношение ширины и высоты головки для тонких шипиков не превышает 2,5 ($\text{AR}_{\text{thin}}(\text{crit}) = 2,5$); отношение диаметра головки шипика к диаметру шейки для грибовидных шипиков должно быть более 1,3 ($\text{HNR}(\text{crit}) = 1,3$); диаметр головки для грибовидных шипиков должен быть более 0,15 мкм ($\text{HD}(\text{crit}) = 0,15$) [39].

Было показано, что дендритные шипики имеют свойство стабилизировать свою структуру в процессе взросления [40], тем не менее их небольшая доля продолжает изменяться во взрослом мозге [40–42]. Кроме того, было обнаружено, что неустойчивыми являются тонкие шипики, которые появляются и исчезают в течение нескольких дней; тогда как грибовидные могут оставаться стабильными на протяжении месяцев [40, 41]. Грибовидные шипики обладают большей постсинаптической

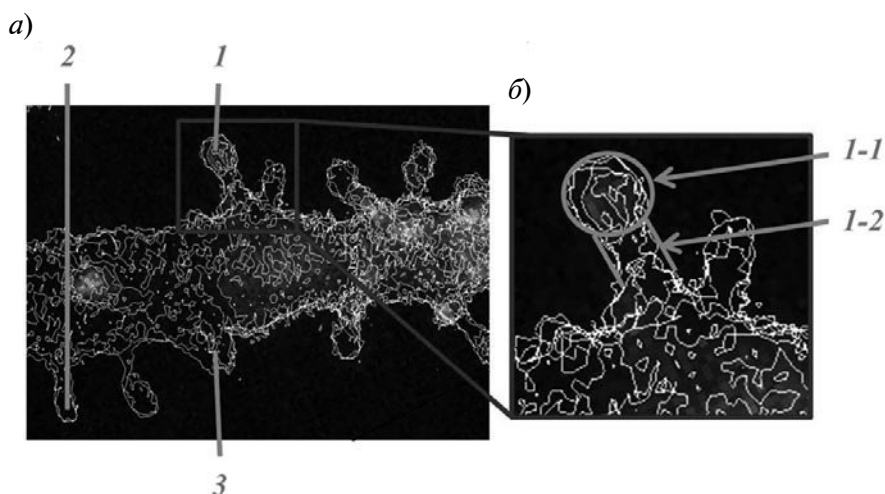


Рис. 1. Морфология дендритных шипиков нейрона в гиппокампе трансгенной мыши линии *M* (JaxLab # 007788):

a, б – микрофотография нейрона и ее увеличенный фрагмент;
1, 2, 3 – представители соответственно грибовидной, тонкой и пеньковой групп шипиков;
1-1, 1-2 – головка и шейка грибовидного шипика. Увеличение в 2000 (*a*) и 6000 (*б*) раз

плотностью, которая удерживает большее число АМРА-глутаматных рецепторов, тем самым делая такие синапсы функционально сильнее [43–46]. Они же чаще, чем тонкие шипики, содержат эндоплазматический ретикулум, который способен локально регулировать концентрацию Ca^{2+} [47]. Кроме того, шипики, обладающие большими синапсами, чаще содержат полирибосомы, необходимые для локального белкового синтеза [48]. Более того, для больших, но не маленьких, шипиков характерен перисинаптический астроглиальный процесс, который способен обеспечить синаптическую стабильность, а также регулировать уровень глутамата и других нейротрансмиттеров [49, 50]. Эти отличительные свойства грибовидных шипиков наводят на мысль, что они являются устойчивыми структурами, ответственными за хранение информации, т. е. за память [35]. В противоположность грибовидным, тонкие шипики образуются или исчезают сравнительно быстро в ответ на различный уровень синаптической активности [51, 52]. Они имеют меньшую постсинаптическую плотность, которая содержит NMDA-рецепторы, но значительно меньшее число АМРА-рецепторов, делая их готовыми к увеличению синаптической передачи только после добавления порции АМРА-рецепторов [43–46]. Тонкие шипики представляют собой гибкие структуры, способные как увеличиваться в размерах и становиться стабильными, так и сокращаться в размерах и исчезать, в зависимости от того сигнала, возбуждающего либо ингибирующего, который они получают [35, 40, 41]. Таким образом, с учетом описанных свойств тонких шипиков, мы предположили, что эти структуры принимают участие в процессе обучения и являются физическими субстратами для «записи новой информации», т. е. для формирования новой памяти [35, 53]. Принимая во внимание важную роль шипиков в записи и хранении информации, т. е. в формировании и сохранении памяти, некоторые исследователи провели соответствующие изыскания и обнаружили значительные отклонения в количестве шипиков и их морфологии у пациентов, страдающих теми или иными

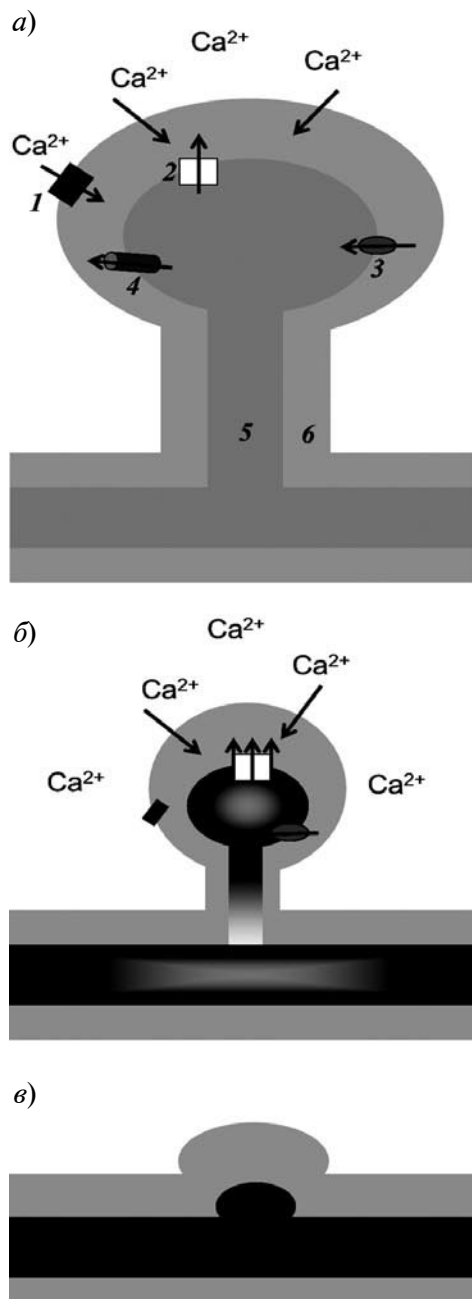


Рис. 2. Схематическое представление кальциевой гипотезы развития болезни Альцгеймера: *а* – грибовидный шипик в норме, *б* – он же, уменьшенный при старении организма либо наследственной болезни; *в* – элиминация шипика с поверхности дендрита в заключительной стадии заболевания. Стрелки указывают пути входа (выхода) ионов кальция; 1 – депо-управляемый вход Ca^{2+} , 2 – рианодиновый рецептор, 3 – саркоплазматическая и эндоплазматическая кальциевая АТФаза, 4 – пресенилины, 5 – цитозоль, 6 – эндоплазматический ретикулум Ca^{2+}

неврологическими и психическими заболеваниями [54], а также у лиц преклонного возраста [55]. На основе опубликованных данных и научных результатов, полученных в нашей лаборатории, мы (и другие группы исследователей) предположили, что грибовидные шипики претерпевают максимальные изменения в течение патогенеза БА и в конечном итоге исчезают с поверхности дендритов, а этим и объясняется потеря памяти у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера [56–58].

Итак, приводим краткую формулировку предлагаемой гипотезы (рис. 2).

Увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме нейрона, вызванное мутациями в белках-пресенилинах и/или возрастными изменениями, снижают стабильность грибовидных шипиков, вызывая когнитивные расстройства, наблюдаемые при болезни Альцгеймера.

Если формулировать развитие патологического процесса более подробно, то следует подчеркнуть, что у здоровых людей все кальциевые каналы грибовидного шипика присутствуют и обеспечивают поддержание внутриклеточного кальциевого гомеостаза. У больных, страдающих болез-

нью Альцгеймера, шипики претерпевают изменения. НБА-ассоциированные мутации в пресенилинах нарушают функцию пресенилинов как каналов утечки Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума. Это приводит к переполнению Ca^{2+} в ЭР (рис. 2, б). В качестве компенсаторного механизма клетки увеличивают экспрессию рיאонидных рецепторов и снижают активность депо-управляемого входа Ca^{2+} . Такие изменения вызывают при болезни Альцгеймера сужение головки шипика и постепенно приводят к его элиминации с поверхности дендрита в головном мозге (рис. 2, в).

Гипотезу специфичной элиминации грибовидных шипиков с поверхности дендритов при БА мы подробно опубликовали в нашем недавнем обзоре [56].

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных учреждениях высшего профессионального образования – договор № 11.G34.31.0056, гранта ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» – 2012-1.1-12-000-1002-1101, а также гранта для молодых биологов Фонда «Династия» № ДП-Б-11/13.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Hardy J., Selkoe D.J.** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics// *Science*. 2002. Vol. 297. No. 5580, pp. 353-6.
2. **Seabrook G.R., Ray W.J., Shearman M., Hutton M.** Beyond amyloid: the next generation of Alzheimer's disease therapeutics// *Mol. Interv.* 2007. Vol. 7. No. 5, pp. 261-70.
3. **Bezprozvanny I., Mattson M.P.** Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease// *Trends Neurosci.* 2008. Vol. 31. No. 9, pp. 454-63.
4. **Stutzmann G.E.** The pathogenesis of Alzheimers disease is it a lifelong «calciumopathy»?// *Neuroscientist*. 2007. Vol. 13. No. 5, pp. 546-59.
5. **Berridge M.J.** Neuronal calcium signaling// *Neuron*. 1998. Vol. 21. No. 1, pp. 13-26.
6. **Arispe N., Rojas E., Pollard H.B.** Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and aluminum// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. Vol. 90. No. 2, pp. 567-71.
7. **Lee G., Pollard H.B., Arispe N.** Annexin 5 and apolipoprotein E2 protect against Alzheimer's amyloid-beta-peptide cytotoxicity by competitive inhibition at a common phosphatidylserine interaction site// *Peptides*. 2002. Vol. 23. No. 7, pp. 1249-63.
8. **Simakova O., Arispe N.J.** The cell-selective neurotoxicity of the Alzheimer's Aβ peptide is determined by surface phosphatidylserine and cytosolic ATP levels. Membrane binding is required for Aβ toxicity// *J. Neurosci.* 2007. Vol. 27. No. 50, pp. 13719-29.
9. **Kuchibhotla K.V., Goldman S.T., Lattarulo C.R., Wu H.Y.** Aβ plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks// *Neuron*. 2008. Vol. 59. No. 2, pp. 214-25.
10. **De Felice F.G., Velasco P.T., Lambert M.P., Viola K.** Aβ oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate



receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine// *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. No. 15, pp. 11590-601.

11. **Shankar G.M., Bloodgood B.L., Townsend M., Walsh D.M.** Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway// *J. Neurosci.* 2007. Vol. 27. No. 11, pp. 2866-75.

12. **Hsieh H., Boehm J., Sato C., Iwatsubo T.** AMPAR removal underlies A β -induced synaptic depression and dendritic spine loss// *Neuron.* 2006. Vol. 52. No. 5, pp. 831-43.

13. **Nimmrich V., Grimm C., Draguhn A., Barghorn S.** Amyloid beta oligomers (A β (1-42) globulomer) suppress spontaneous synaptic activity by inhibition of P/Q-type calcium currents// *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. No. 4, pp. 788-97.

14. **Ito E., Oka K., Etcheberrigaray R., Nelson T.J.** Internal Ca $^{2+}$ mobilization is altered in fibroblasts from patients with Alzheimer disease// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. No. 2, pp. 534-8.

15. **Leissring M.A., Paul B.A., Parker I., Cotman C.W.** Alzheimer's presenilin-1 mutation potentiates inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated calcium signaling in *Xenopus* oocytes// *J. Neurochem.* 1999. Vol. 72. No. 3, pp. 1061-8.

16. **Stutzmann G.E., Caccamo A., LaFerla F.M., Parker I.** Dysregulated IP $_3$ signaling in cortical neurons of knock-in mice expressing an Alzheimer's-linked mutation in presenilin1 results in exaggerated Ca $^{2+}$ signals and altered membrane excitability// *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24. No. 2, pp. 508-13.

17. **Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A., Oddo S.** Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca $^{2+}$ disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice// *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26. No. 19, pp. 5180-9.

18. **Leissring M.A., Akbari Y., Fanger C.M., Cahalan M.D.** Capacitative calcium entry deficits and elevated luminal calcium content in mutant presenilin-1 knockin mice// *J. Cell. Biol.* 2000. Vol. 149. No. 4, pp. 793-8.

19. **Yoo A.S., Cheng I., Chung S., Grenfell T.Z.** Presenilin-mediated modulation of capacitative calcium entry// *Neuron.* 2000. Vol. 27. No. 3, pp. 561-72.

20. **Chan S.L., Mayne M., Holden C.P., Geiger J.D.** Presenilin-1 mutations increase levels of ryanodine receptors and calcium release in PC12 cells and cortical neurons// *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. No. 24, pp. 18195-200.

21. **Rybalchenko V., Hwang S.Y., Rybalchenko**

N., Koulen P. The cytosolic N-terminus of presenilin-1 potentiates mouse ryanodine receptor single channel activity// *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2008. Vol. 40. No. 1, pp. 84-97.

22. **Cai C., Lin P., Cheung K.H., Li N.** The presenilin-2 loop peptide perturbs intracellular Ca $^{2+}$ homeostasis and accelerates apoptosis// *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. No. 24, pp. 16649-55.

23. **Cheung K.H., Shineman D., Muller M., Cardenas C.** Mechanism of Ca $^{2+}$ disruption in Alzheimer's disease by presenilin regulation of InsP(3) receptor channel gating// *Neuron.* 2008. Vol. 58. No. 6, pp. 871-83.

24. **Green K.N., Demuro A., Akbari Y., Hitt B.D.** SERCA pump activity is physiologically regulated by presenilin and regulates amyloid beta production// *J. Cell. Biol.* 2008. Vol. 181. No. 7, pp. 1107-16.

25. **Tu H., Nelson O., Bezprozvanny A., Wang Z.** Presenilins form ER calcium leak channels, a function disrupted by mutations linked to familial Alzheimer's disease// *Cell.* 2006. Vol. 126, pp. 981-993.

26. **Nelson O., Tu H., Lei T., Bentahir M.** Familial Alzheimer disease-linked mutations specifically disrupt Ca $^{2+}$ leak function of presenilin 1// *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. No. 5, pp. 1230-9.

27. **Nelson O., Supnet C., Liu H., Bezprozvanny I.** Familial Alzheimer's disease mutations in presenilins: effects on endoplasmic reticulum calcium homeostasis and correlation with clinical phenotypes// *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 21. No. 3, pp. 781-93.

28. **Zhang H., Sun S., Herreman A., De Strooper B.** Role of presenilins in neuronal calcium homeostasis// *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30. No. 25, pp. 8566-80.

29. **Nelson O., Supnet C., Tolia A., Horre K.** Mutagenesis mapping of the presenilin 1 calcium leak conductance pore// *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. No. 25, pp. 22339-47.

30. **Shilling D., Mak D.O., Kang D.E., Foskett J.K.** Lack of evidence for presenilins as endoplasmic reticulum Ca $^{2+}$ leak channels// *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287, pp. 10933-10944.

31. **Bezprozvanny I., Supnet C., Sun S., Zhang H.** Response to Shilling et al. (10.1074/jbc.M111.300491)// *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. No. 24, pp. 20469; author reply 20470.

32. **Das H.K., Tchedre K., Mueller B.** Repression of transcription of presenilin-1 inhibits gamma-secretase independent ER Ca(2+)(+) leak that is impaired by FAD mutations// *J. Neurochem.* 2012. Vol. 122. No. 3, pp. 487-500.

33. **Bandara S., Meyer T.** Deconvolution of sig-

naling function from single-cell time course data// *Science Signaling*. 2013. Vol. in press.

34. **Li X., Dang S., Yan C., Gong X.** Structure of a presenilin family intramembrane aspartate protease// *Nature*. 2013. Vol. 493. No. 7430, pp. 56-61.

35. **Kasai H., Matsuzaki M., Noguchi J., Yasumatsu N.** Structure-stability-function relationships of dendritic spines// *Trends Neurosci*. 2003. Vol. 26. No. 7, pp. 360-8.

36. **Bourne J.N., Harris K.M.** Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines// *Annu. Rev. Neurosci*. 2008. Vol. 31, pp. 47-67.

37. **Higley M.J., Sabatini B.L.** Calcium signaling in dendritic spines// *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012. Vol. 4. No. 4.

38. **Yasuda R., Sabatini B.L., Svoboda K.** Plasticity of calcium channels in dendritic spines// *Nat. Neurosci*. 2003. Vol. 6. No. 9, pp. 948-55.

39. **Rodriguez A., Ehlenberger D.B., Dickstein D.L., Hof P.R.** Automated three-dimensional detection and shape classification of dendritic spines from fluorescence microscopy images// *PLoS One*. 2008. Vol. 3. No. 4, pp. e1997.

40. **Honarnejad K., Jung C.K., Lammich S., Arzberger T.** Involvement of presenilin holoprotein upregulation in calcium dyshomeostasis of Alzheimer's disease// *J. Cell Mol. Med*. 2013. Vol. 17. No. 2, pp. 293-302.

41. **Doody R.S., Raman R., Farlow M., Iwatsubo T.** A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease// *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 369. No. 4, pp. 341-50.

42. **Lowry W.E., Richter L., Yachechko R., Pyle A.D.** Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105. No. 8, pp. 2883-8.

43. **Vierbuchen T., Ostermeier A., Pang Z.P., Kokubu Y.** Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors// *Nature*. 2010. Vol. 463. No. 7284, pp. 1035-41.

44. **Lambert M.P., Barlow A.K., Chromy B.A., Edwards C.** Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins// *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1998. Vol. 95. No. 11, pp. 6448-53.

45. **Dahlgren K.N., Manelli A.M., Stine W.B., Jr., Baker L.K.** Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability// *J. Biol. Chem*. 2002. Vol. 277. No. 35, pp. 32046-53.

46. **Li H.M., Zheng Y.F., Zhi X.L., Li C.Y.** Comparison of activated carbon and ultrafiltration technique in the production process of huoxue tongluo injection// *Zhong Yao Cai*. 2012. Vol. 35. No.

12, pp. 2012-5.

47. **Spacek J., Harris K.M.** Three-dimensional organization of smooth endoplasmic reticulum in hippocampal CA1 dendrites and dendritic spines of the immature and mature rat// *J. Neurosci*. 1997. Vol. 17. No. 1, pp. 190-203.

48. **Jia P., Wang S., Meng X., Lan W.** Effects of ionic liquid and nanogold particles on high-performance liquid chromatography-electrochemical detection and their application in highly efficient separation and sensitive analysis of five phenolic acids in Xuebijing injection// *Talanta*. 2013. Vol. 107, pp. 103-10.

49. **Liu M.Y., Jiao L.H., Xie Y.M., Wang G.W.** Interpretation and analysis of traditional Chinese medicine injection instructions// *Zhongguo Zhong Yao Za. Zhi*. 2012. Vol. 37. No. 18, pp. 2707-9.

50. **Kang J.S., Zheng Z., Choi M.J., Lee S.H.** The effect of CD34+ cell-containing autologous platelet-rich plasma injection on pattern hair loss: a preliminary study// *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2014. Vol. 28. No. 1, pp. 72-9.

51. **Zhang L., Zheng J., Mai H.M., Zhu L.** Efficacy of pingyangmycin injection for the treatment of cervical epidermoid cysts// *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2013. Vol. 6. No. 1, pp. 81-3.

52. **Zidek K., Zheng K., Abdellah M., Lenngren N.** Ultrafast dynamics of multiple exciton harvesting in the CdSe-ZnO system: electron injection versus Auger recombination// *Nano Lett*. 2012. Vol. 12. No. 12, pp. 6393-9.

53. **Bourne J., Harris K.M.** Do thin spines learn to be mushroom spines that remember?// *Curr. Opin. Neurobiol*. 2007. Vol. 17. No. 3, pp. 381-6.

54. **Penzes P., Cahill M.E., Jones K.A., VanLeeuwen J.E.** Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders// *Nat. Neurosci*. 2011. Vol. 14. No. 3, pp. 285-93.

55. **Dickstein D.L., Weaver C.M., Luebke J.I., Hof P.R.** Dendritic spine changes associated with normal aging// *Neuroscience*. 2012.

56. **Popugaeva E., Supnet C., Bezprozvanny I.** Presenilins, deranged calcium homeostasis, synaptic loss and dysfunction in Alzheimer's disease// *Messenger*. 2012. Vol. 1, pp. 53-62.

57. **Luebke J.I., Weaver C.M., Rocher A.B., Rodriguez A.** Dendritic vulnerability in neurodegenerative disease: insights from analyses of cortical pyramidal neurons in transgenic mouse models// *Brain Struct. Funct*. 2010. Vol. 214. No. 2-3, pp. 181-99.

58. **Tackenberg C., Ghori A., Brandt R.** Thin, stubby or mushroom: spine pathology in Alzheimer's disease// *Curr. Alzheimer Res*. 2009. Vol. 6. No. 3, pp. 261-8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ПОПУГАЕВА Елена Александровна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной нейродегенерации, доцент кафедры медицинской физики Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

195251, Россия, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
lena.popugaeva@gmail.com

ВЛАСОВА Ольга Леонардовна — доктор физико-математических наук, профессор кафедры медицинской физики Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

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

БЕЗПРОЗВАННЫЙ Илья Борисович — доктор биологических наук, именной профессор физиологии, заведующий лабораторией молекулярной нейродегенерации Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

195251, Россия, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
mnlabspb@gmail.com

Popugaeva E.A., Vlasova O.L., Bezprozvanny I.B. THE ROLE OF INTRACELLULAR CALCIUM IN THE DEVELOPMENT OF ALZHEIMER DISEASE PATHOGENESIS.

This article is a review and contains a brief description of the current state of research in the field of AD. The special attention is paid to the calcium hypothesis of AD, which is getting more popular and is an alternative hypothesis in relation to the dominant amyloid hypothesis of AD. The assumption of possible pathological pathway that takes place in AD is made basing on published and preliminary data.

ALZHEIMER DISEASE, CALCIUM, DENDRITIC SPINE, SYNAPSE, TWO-PHOTON MICROSCOPY.

REFERENCES

1. **Hardy J., Selkoe D.J.** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science*, 2002, Vol. 297, No. 5580, pp. 353-6.
2. **Seabrook G.R., Ray W.J., Shearman M., Hutton M.** Beyond amyloid: the next generation of Alzheimer's disease therapeutics, *Mol. Interv.*, 2007, Vol. 7, No. 5, pp. 261-70.
3. **Bezprozvanny I., Mattson M.P.** Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Trends Neurosci.*, 2008, Vol. 31, No. 9, pp. 454-63.
4. **Stutzmann G.E.** The pathogenesis of Alzheimers disease is it a lifelong «calciumopathy»? *Neuroscientist*, 2007, Vol. 13, No. 5, pp. 546-59.
5. **Berridge M.J.** Neuronal calcium signaling, *Neuron*, 1998, Vol. 21, No. 1, pp. 13-26.
6. **Arispe N., Rojas E., Pollard H.B.** Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and aluminum, *Proc. Natl., Acad. Sci. USA*, 1993, Vol. 90, No. 2, pp. 567-71.
7. **Lee G., Pollard H.B., Arispe N.** Annexin 5 and apolipoprotein E2 protect against Alzheimer's amyloid-beta-peptide cytotoxicity by competitive inhibition at a common phosphatidylserine interaction site, *Peptides*, 2002, Vol. 23, No. 7, pp. 1249-63.
8. **Simakova O., Arispe N.J.** The cell-selective neurotoxicity of the Alzheimer's Abeta peptide is determined by surface phosphatidylserine and cytosolic ATP levels. Membrane binding is required for Abeta toxicity, *J. Neurosci.*, 2007, Vol. 27, No. 50, pp. 13719-29.
9. **Kuchibhotla K.V., Goldman S.T., Lattarulo C.R., Wu H.Y.** Abeta plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks, *Neuron*, 2008, Vol. 59, No. 2, pp. 214-25.
10. **De Felice F.G., Velasco P.T., Lambert M.P., Viola K.** Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine, *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, No. 15, pp. 11590-601.
11. **Shankar G.M., Bloodgood B.L., Townsend M., Walsh D.M.** Natural oligomers of the Alzheimer

amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway, *J. Neurosci.*, 2007, Vol. 27, No. 11, pp. 2866-75.

12. **Hsieh H., Boehm J., Sato C., Iwatsubo T.** AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss, *Neuron*, 2006, Vol. 52, No. 5, pp. 831-43.

13. **Nimmrich V., Grimm C., Draguhn A., Barghorn S.** Amyloid beta oligomers (A beta(1-42) globulomer) suppress spontaneous synaptic activity by inhibition of P/Q-type calcium currents, *J. Neurosci.*, 2008, Vol. 28, No. 4, pp. 788-97.

14. **Ito E., Oka K., Etcheberrigaray R., Nelson T.J.** Internal Ca²⁺ mobilization is altered in fibroblasts from patients with Alzheimer disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1994, Vol. 91, No. 2, pp. 534-8.

15. **Leissring M.A., Paul B.A., Parker I., Cotman C.W.** Alzheimer's presenilin-1 mutation potentiates inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated calcium signaling in *Xenopus oocytes*, *J. Neurochem.*, 1999, Vol. 72, No. 3, pp. 1061-8.

16. **Stutzmann G.E., Caccamo A., LaFerla F.M., Parker I.** Dysregulated IP₃ signaling in cortical neurons of knock-in mice expressing an Alzheimer's-linked mutation in presenilin1 results in exaggerated Ca²⁺ signals and altered membrane excitability, *J. Neurosci.*, 2004, Vol. 24, No. 2, pp. 508-13.

17. **Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A., Oddo S.** Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca²⁺ disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice, *J. Neurosci.*, 2006, Vol. 26, No. 19, pp. 5180-9.

18. **Leissring M.A., Akbari Y., Fanger C.M., Cahalan M.D.** Capacitative calcium entry deficits and elevated luminal calcium content in mutant presenilin-1 knockin mice, *J. Cell. Biol.*, 2000, Vol. 149, No. 4, pp. 793-8.

19. **Yoo A.S., Cheng I., Chung S., Grenfell T.Z.** Presenilin-mediated modulation of capacitative calcium entry, *Neuron*, 2000, Vol. 27, No. 3, pp. 561-72.

20. **Chan S.L., Mayne M., Holden C.P., Geiger J.D.** Presenilin-1 mutations increase levels of ryanodine receptors and calcium release in PC12 cells and cortical neurons, *J. Biol. Chem.*, 2000, Vol. 275, No. 24, pp. 18195-200.

21. **Rybalchenko V., Hwang S.Y., Rybalchenko N., Koulen P.** The cytosolic N-terminus of presenilin-1 potentiates mouse ryanodine receptor single channel activity, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2008, Vol. 40, No. 1, pp. 84-97.

22. **Cai C., Lin P., Cheung K.H., Li N.** The presenilin-2 loop peptide perturbs intracellular Ca²⁺ homeostasis and accelerates apoptosis, *J. Biol. Chem.*, 2006, Vol. 281, No. 24, pp. 16649-55.

23. **Cheung K.H., Shineman D., Muller M., Cardenas C.** Mechanism of Ca²⁺ disruption in Alzheimer's disease by presenilin regulation of InsP(3) receptor channel gating, *Neuron*, 2008, Vol. 58, No. 6, pp. 871-83.

24. **Green K.N., Demuro A., Akbari Y., Hitt B.D.** SERCA pump activity is physiologically regulated by presenilin and regulates amyloid beta production, *J. Cell. Biol.*, 2008, Vol. 181, No. 7, pp. 1107-16.

25. **Tu H., Nelson O., Bezprozvanny A., Wang Z.** Presenilins form ER calcium leak channels, a function disrupted by mutations linked to familial Alzheimer's disease, *Cell*, 2006, Vol. 126, pp. 981-993.

26. **Nelson O., Tu H., Lei T., Bentahir M.** Familial Alzheimer disease-linked mutations specifically disrupt Ca²⁺ leak function of presenilin 1, *J. Clin. Invest.* 2007, Vol. 117, No. 5, pp. 1230-9.

27. **Nelson O., Supnet C., Liu H., Bezprozvanny I.** Familial Alzheimer's disease mutations in presenilins: effects on endoplasmic reticulum calcium homeostasis and correlation with clinical phenotypes, *J. Alzheimer's Dis.*, 2010, Vol. 21, No. 3, pp. 781-93.

28. **Zhang H., Sun S., Herreman A., De Strooper B.** Role of presenilins in neuronal calcium homeostasis, *J. Neurosci.*, 2010, Vol. 30, No. 25, pp. 8566-80.

29. **Nelson O., Supnet C., Tolia A., Horre K.** Mutagenesis mapping of the presenilin 1 calcium leak conductance pore, *J. Biol. Chem.*, 2011, Vol. 286, No. 25, pp. 22339-47.

30. **Shilling D., Mak D.O., Kang D.E., Foskett J.K.** Lack of evidence for presenilins as endoplasmic reticulum Ca²⁺ leak channels, *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, pp. 10933-10944.

31. **Bezprozvanny I., Supnet C., Sun S., Zhang H.** Response to Shilling et al. (10.1074/jbc.M111.300491), *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, No. 24, pp. 20469; author reply 20470.

32. **Das H.K., Tchedre K., Mueller B.** Repression of transcription of presenilin-1 inhibits gamma-secretase independent ER Ca(2+)(+) leak that is impaired by FAD mutations, *J. Neurochem.*, 2012, Vol. 122, No. 3, pp. 487-500.

33. **Bandara S., Meyer T.** Deconvolution of signaling function from single-cell time course data, *Science Signaling*, 2013, Vol. (in press).

34. **Li X., Dang S., Yan C., Gong X.** Structure of a presenilin family intramembrane aspartate



protease, *Nature*, 2013, Vol. 493, No. 7430, pp. 56-61.

35. **Kasai H., Matsuzaki M., Noguchi J., Yasumatsu N.** Structure-stability-function relationships of dendritic spines, *Trends Neurosci.*, 2003, Vol. 26, No. 7, pp. 360-8.

36. **Bourne J.N., Harris K.M.** Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines, *Annu. Rev. Neurosci.*, 2008, Vol. 31, pp. 47-67.

37. **Higley M.J., Sabatini B.L.** Calcium signaling in dendritic spines, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2012, Vol. 4, No. 4.

38. **Yasuda R., Sabatini B.L., Svoboda K.** Plasticity of calcium channels in dendritic spines, *Nat. Neurosci.*, 2003, Vol. 6, No. 9, pp. 948-55.

39. **Rodriguez A., Ehlenberger D.B., Dickstein D.L., Hof P.R.** Automated three-dimensional detection and shape classification of dendritic spines from fluorescence microscopy images, *PLoS One*, 2008, Vol. 3, No. 4, pp. e1997.

40. **Honarnejad K., Jung C.K., Lammich S., Arzberger T.** Involvement of presenilin holoprotein upregulation in calcium dyshomeostasis of Alzheimer's disease, *J. Cell Mol. Med.*, 2013, Vol. 17, No. 2, pp. 293-302.

41. **Doody R.S., Raman R., Farlow M., Iwatsubo T.** A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.*, 2013, Vol. 369, No. 4, pp. 341-50.

42. **Lowry W.E., Richter L., Yachechko R., Pyle A.D.** Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, No. 8, pp. 2883-8.

43. **Vierbuchen T., Ostermeier A., Pang Z.P., Kokubu Y.** Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors, *Nature*, 2010, Vol. 463, No. 7284, pp. 1035-41.

44. **Lambert M.P., Barlow A.K., Chromy B.A., Edwards C.** Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, Vol. 95, No. 11, pp. 6448-53.

45. **Dahlgren K.N., Manelli A.M., Stine W.B., Jr., Baker L.K.** Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability, *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, No. 35, pp. 32046-53.

46. **Li H.M., Zheng Y.F., Zhi X.L., Li C.Y.** Comparison of activated carbon and ultrafiltration technique in the production process of huoxue tongluo injection, *Zhong Yao Cai.*, 2012, Vol. 35, No. 12, pp. 2012-5.

47. **Spacek J., Harris K.M.** Three-dimensional

organization of smooth endoplasmic reticulum in hippocampal CA1 dendrites and dendritic spines of the immature and mature rat, *J. Neurosci.*, 1997, Vol. 17, No. 1, pp. 190-203.

48. **Jia P., Wang S., Meng X., Lan W.** Effects of ionic liquid and nanogold particles on high-performance liquid chromatography-electrochemical detection and their application in highly efficient separation and sensitive analysis of five phenolic acids in Xuebijing injection, *Talanta*, 2013, Vol. 107, pp. 103-10.

49. **Liu M.Y., Jiao L.H., Xie Y.M., Wang G.W.** Interpretation and analysis of traditional Chinese medicine injection instructions, *Zhongguo Zhong Yao Za. Zhi.*, 2012, Vol. 37, No. 18, pp. 2707-9.

50. **Kang J.S., Zheng Z., Choi M.J., Lee S.H.** The effect of CD34+ cell-containing autologous platelet-rich plasma injection on pattern hair loss: a preliminary study, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2014, Vol. 28, No. 1, pp. 72-9.

51. **Zhang L., Zheng J., Mai H.M., Zhu L.** Efficacy of pingyangmycin injection for the treatment of cervical epidermoid cysts, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2013, Vol. 6, No. 1, pp. 81-3.

52. **Zidek K., Zheng K., Abdellah M., Lenngren N.** Ultrafast dynamics of multiple exciton harvesting in the CdSe-ZnO system: electron injection versus Auger recombination, *Nano Lett.*, 2012, Vol. 12, No. 12, pp. 6393-9.

53. **Bourne J., Harris K.M.** Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2007, Vol. 17, No. 3, pp. 381-6.

54. **Penzes P., Cahill M.E., Jones K.A., VanLeeuwen J.E.** Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders, *Nat. Neurosci.*, 2011, Vol. 14, No. 3, pp. 285-93.

55. **Dickstein D.L., Weaver C.M., Luebke J.I., Hof P.R.** Dendritic spine changes associated with normal aging, *Neuroscience*, 2012.

56. **Popugaeva E., Supnet C., Bezprozvanny I.** Presenilins, deranged calcium homeostasis, synaptic loss and dysfunction in Alzheimer's disease, *Messenger*, 2012, Vol. 1, pp. 53-62.

57. **Luebke J.I., Weaver C.M., Rocher A.B., Rodriguez A.** Dendritic vulnerability in neurodegenerative disease: insights from analyses of cortical pyramidal neurons in transgenic mouse models, *Brain Struct. Funct.*, 2010, Vol. 214, No. 2-3, pp. 181-99.

58. **Tackenberg C., Ghori A., Brandt R.** Thin, stubby or mushroom: spine pathology in Alzheimer's disease, *Curr. Alzheimer Res.*, 2009, Vol. 6, No. 3, pp. 261-8.

THE AUTHORS

POPUGAEVA Elena A.

St. Petersburg State Polytechnical University,
29 Politekhnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russia
lena.popugaeva@gmail.com

VLASOVA Ol'ga L.

St. Petersburg State Polytechnical University,
29 Politekhnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russia
olvlasova@yandex.ru

BEZPROZVANNYY Il'ya B.

St. Petersburg State Polytechnical University,
29 Politekhnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russia
mnlabspb@gmail.com