ензиму в початковий стан (центри зв'язування кальцію виявляються знову на поверхні бульбашок ЕПС) [63].

Важливу роль у нормальному функціонуванні клітин відіграє також Na^+–K^+-АТФ-аза, яка є інтегральним протеїном плазматичної мембрани та використовує енергію гідролізу АТФ. Градієнти концентрації іонів натрію і калію, які виникають у результаті функціонування цього ензиму, є фізичною основою електричної активності нейронів, забезпечують осмотичний баланс у системі нейрон-екстраклітинний компартмент, забезпечують транспортування амінокислот, нейромедіаторів [51].

Нами встановлено зниження активності АТФ-аз на 43–89 % у пріон-реплікувальних органах зі зростанням віку тварин, що, ймовірно, призводить до порушення гомеостазу Кальцію та Na^+–K^+ електрохімічного градієнту цитоплазматичної мембрани. Крім того, за результатами кінетичного аналізу з'ясовано причини зменшення активності ензимів. Зокрема, встановлено зменшення швидкості та збільшення часу реакції гідролізу АТФ досліджуваними ензимами. У тканинах старих тварин зростає спорідненість ензимів до субстрату (АТФ), вони нагромаджують менше продукту та зберігають активність за високих концентрацій іонів кальцію у середовищі.

Зменшення активності Na^+–K^+-АТФ-ази під час ішемії та постішемічних ушкоджень нейронів спостерігали у модельних тварин [222]. Таке зниження активності ензиму може відбутися не тільки через зменшення вмісту АТФ у клітинах, але і внаслідок окисного пошкодження самого ензиму, в результаті чого відбувається порушення клітинного іонного гомеостазу та деполяризація мембран. Усе це сприяє надмірній секреції нейротрансміттерів і вторинним ішемічним ушкодженням, таким як активація фосфоліпаз, ліпаз, протеаз, ендонуклеаз, неконтрольоване фосфорилювання, деградація мембран і набряк мозку [222, 223]. Ці результати узгоджується з тими даними, які вказують, що з віком зменшується кількість мітохондрій, відбуваються зміни їх мембран, ДНК, знижується буферна ємність, вони деполяризуються і, як наслідок, знижується синтез АТФ [224]. На рис. 4.2. узагальнено отримані результати вмісту PrP^C, активності АТФ-аз, вмісту іонів і кальцію у тканинах щурів різного віку.

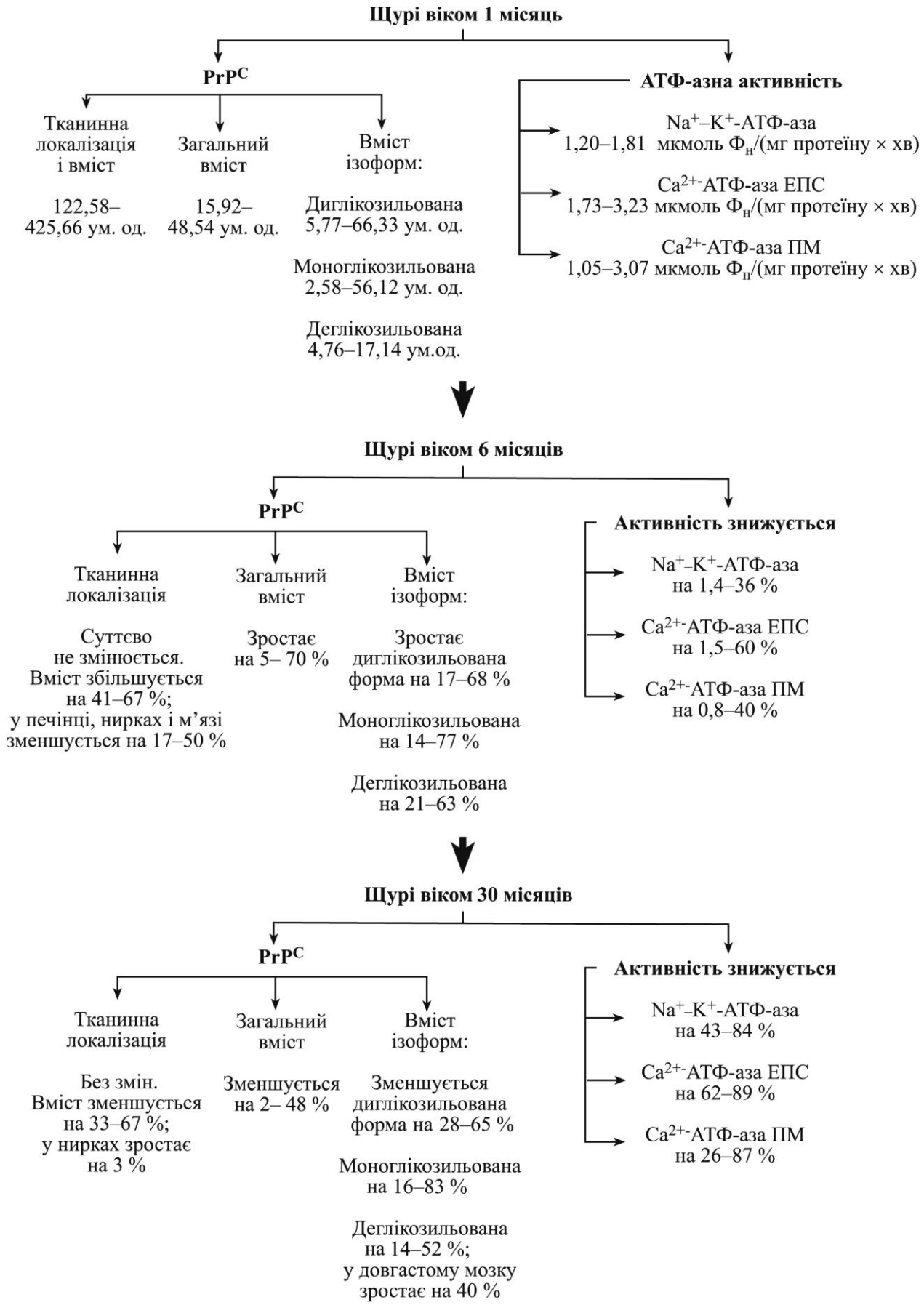

Рис. 4.2. Вікові зміни вмісту PrP^C, активності ензимів, вмісту іонів і кальцію у тканинах щурів

Як відомо, PrP^C впливає на Ca^{2+}-транспорт, регулюючи активність Ca^{2+}-каналів і втрата його фізіологічної функції спричиняє порушення Ca^{2+}-гомеостазу, що в подальшому призводить до розвитку пріонопатій та інших нейродегенеративних розладів. Виявлено кореляцію різної сили між вмістом клітинного пріона, визначеного методом імуногістохімічного, дот і вестерн блот аналізів, а також активністю іонних транспортерів, зокрема Na^+–K^+- та Ca^{2+}-АТФ-аз, та вмістом відповідних іонів і кальцію у пріон-реплікувальних тканинах тварин різного віку. На зміни вмісту пріона, активності ензимів, вмісту іонів і кальцію вірогідно різною мірою впливає вік і тканинна локалізація, що встановлено на основі результатів двофакторного дисперсійного аналізу.

На основі цього стверджуємо, що існує залежність між функціонуванням цих протеїнових систем. Тобто, активність іонних транспортерів і вміст іонів натрію, калію та кальцію можна вважати маркерами спонтанного пріонного перетворення. Враховуючи ці результати активність іонних транспортерів і вміст загального кальцію можна використовувати прогнозування виникнення патологічного процесу.

ВИСНОВКИ

Досліджено локалізацію, загальний вміст і рівень молекулярних ізоформ PrP^C у довгастому мозку, мозочку, периферичних пріон-реплікувальних (селезінка, порожня кишка) та інших (печінка, нирки, м'язи) органах лабораторних щурів різного віку. Визначено активність та кінетичні показники Na^+–K^+-, Ca^{2+}-АТФ-аз, а також вміст Na^+, K^+ і загального кальцію у тканинах цих органів. Встановлено кореляційну залежність між віковими змінами вмісту PrP^C й активності іонних транспортерів, визначено частки впливу віку і тканинної локалізації на вміст PrP^C та Na^+–K^+- і Ca^{2+}-АТФ-аз, а також побудовано моделі, які відображають вікові зміни досліджуваних параметрів у пріон-реплікувальних та інших тканинах.

1. За допомогою дот блот аналізу встановлено вікові зміни загального вмісту PrP^C у тканинах організму. Зокрема, у довгастому мозку, мозочку, порожній кишці, селезінці, печінці, нирках, м'язі 1-місячних тварин його кількість становить 29,38±1,93, 40,75±2,1 48,54±2,87, 42,64±0,9, 38,62±1,31, 42,96±2,4 та 15,92±1,14 ум. од., відповідно; у 6-місячних у довгастому мозку найбільше зростає (на 70 %), а у печінці – не змінюється, порівняно з одномісячними; у тридцятимісячних – у довгастому мозку найбільше зменшується (на 48 %), у мозочку – не змінюється, порівняно зі шестимісячними.

2. Профіль ізоформ PrP^C у головному мозку й інших органах лабораторних тварин змінюється в онтогенезі. У різних досліджуваних тканинах вміст ди-, моно- та деглікозильованої форм зростає у 6-місячних тварин, відповідно, на 17–68, 14–77 та 21–63 %, порівняно з одномісячними, і знижується – у тридцятимісячних, відповідно, на 30–65, 16–83 і 14–52 %, порівняно зі шестимісячними.

3. Рівень глікозильованих форм PrP^C коливається у різні вікові періоди: найбільшою мірою вміст диглікозильованої форми змінюється у довгастому мозку, печінці та порожній кишці, моноглікозильованої – у довгастому мозку,

селезінці та печінці. Діапазон зміни вмісту деглікозильованої форми є найбільшим у мозочку, селезінці та нирках, проте у довгастому мозку тридцятимісячних щурів її рівень підвищується на 40 %, порівняно зі шестимісячними. У стегновому м’язі вміст трьох досліджуваних ізоформ PrP^C коливається найменше.

4. Імуногістохімічними дослідженнями виявлено локалізацію PrP^C у різних тканинах щурів: у ядрі оливи та висхідному тракті довгастого мозку; у нейронах молекулярного, зернистого шарів і у клітинах Пуркіньє кори мозочка; у лімфоцитах власної пластинки ворсинки, криптах і підслизовій оболонці, в облямівці (мікроворсинках) епітеліоцитів, у лімфоцитах та М-клітинах Пейєрових бляшок порожньої кишки; у червоній пульпі селезінки поблизу капсули і трабекул; у гепатоцитах і клітинах ретикулоендотеліальної системи печінки; у судинних клубочках, прямих і звивистих канальцях нефронів нирок; у м’язових волокнах м’язів стегна. Локалізація PrP^C у тканинах щурів різного віку не змінюється.

5. Встановлено, що активність Na^+–K^+- і Ca^{2+}-АТФ-аз знижується у пріон-реплікувальних тканинах тридцятимісячних тварин, порівняно зі шестимісячними. У порожній кишці, селезінці та мозочку активність Na^+–K^+-АТФ-ази знижується найбільше (на 84, 81 та 73 %, відповідно), тоді як Ca^{2+}-АТФ-ази ЕПС – у кишці, нирках і селезінці (на 89, 85 та 84 %, відповідно), а Ca^{2+}-АТФ-ази ПМ – у мозочку, нирках і селезінці (на 89, 86 та 68 %, відповідно). Найменше зниження активності Na^+–K^+- і Ca^{2+}-АТФ-ази ЕПС встановлено у стегновому м’язі (на 43 та 62 %, відповідно), а Ca^{2+}-АТФ-ази ПМ – у порожній кишці (на 26 %).

6. За результатами кінетичного аналізу встановлено, що у тридцятимісячних тварин гідроліз АТФ досліджуваними ензимами відбувається менш інтенсивно і триває довше, а продукт реакції (неорганічний фосфат) нагромаджується у меншій кількості, порівняно зі шестимісячними тваринами. На це вказує зниження початкової та максимальної швидкості реакції у різних тканинах, відповідно, на 34–89 % і 34–96 %, зменшення кількості продукту реакції на 46–91 % та збільшення часу реакції на 12–48 %. Зі зростанням віку

тварин збільшується спорідненість ензимів до субстрату (АТФ), на що вказує зменшення значення K_m на 28–91 %.

7. Вміст Na^+ та K^+ не змінюється у тканинах щурів тридцятимісячного віку, порівняно зі шестимісячними; водночас рівень загального кальцію вірогідно зростає: найбільше у порожній кишці (на 78 %), а найменше – у м’язі стегна (на 44 %).

8. Між вмістом PrP^C, активністю АТФ-аз, вмістом Na^+ та K^+ і загального кальцію у досліджуваних тканинах встановлені корелятивні зв’язки різної сили: між вмістом PrP^C і активністю Na^+–K^+-АТФ-ази r=0,202–0,999; між вмістом PrP^C і активністю Ca^{2+}-АТФ-ази ЕПС r=0,202–0,994; між вмістом PrP^C і активністю Ca^{2+}-АТФ-ази ПМ r=0,253–0,997. У результаті порівняння досліджуваних показників у різних тканинах встановлено сильну залежність.

9. За результатами двофакторного дисперсійного аналізу підтверджено вірогідну залежність змін вмісту PrP^C від тканинної локалізації, тоді як вплив віку є меншим. Активність іонних транспортерів і вміст Na^+, K^+ та загального кальцію залежать від віку, а фактор локалізації суттєво впливає лише на вміст іонів калію.

10. Побудовано просторові моделі, які відображають онтогенетичні зміни вмісту PrP^C, активності Na^+–K^+- і Ca^{2+}-АТФ-аз та вмісту Na^+, K^+ і загального кальцію у порожній кишці, селезінці, печінці, нирках, стегновому м'язі, довгастому мозку та мозочку щурів. Отримані результати можуть бути використані для прогнозування патогенетичного розвитку пріонних інфекцій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вербицький П.І. Губчастоподібна енцефалопатія великої рогатої худоби та інші пріонні інфекції / П.І. Вербицький // К.: Ветінформ, 2005. – 240 с.
2. Prusiner S.B. Genetic and infectious prion diseases / S.B. Prusiner // Arch. Neurol. – 1993. – Vol. 50. – P. 1129–1153.
3. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie / S.B. Prusiner // Science. – 1982. – Vol. 216. – P. 136–144.
4. Prusiner S.B. Prions. / S.B. Prusiner // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. – P. 13363–13383.
5. Transmissible and genetic prion diseases share a common pathway of neurodegeneration / R.S. Hegde, P. Tremblay, D. Groth et. al. // Nature. – 1999. – Vol. 402. – P. 822 – 826.
6. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples / A.F. Hill, R.J. Butterworth, S. Joiner et al. // Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9148. – P. 183 – 189.
7. Влізло В.В. Біологічні особливості пріона / В.В. Влізло, П.І. Вербицький // Вісник аграрної науки. – 2002. – №5. – С.32 – 35.
8. Kovacs G. Prion Diseases: From Protein to Cell Pathology / G. Kovacs, H. Budka // The American Journal of Pathology. – 2008. – Vol. 172, № 3. – P. 555 – 565.
9. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie / H. Bueler, A. Aguzzi, A. Sailer, R.A. Greiner, P. Autenried, M. Aguet et al. // Cell. – 1993. – Vol. 73. – P. 1339–1347.
10. High prion and PrP^{Sc} levels but delayed onset of disease in scrapie-inoculated mice heterozygous for a disrupted PrP gene / H. Bueler, A. Raeber, A. Sailer, M. Fischer, A. Aguzzi, C. Weissmann // Mol. Med. – 1994. – Vol. 1. – P. 19–30.
11. Prion protein (PrP) with amino-proximal deletions restoring susceptibility of PrP-knockout mice to scrapie / M. Fischer, T. Rulicke, A. Raeber, A. Sailer,

M. Moser, B. Oesch et al. // EMBO J. – 1996. – Vol. 15. – P. 1255–64.

12. Physiology of the prion protein / R. Linden, V.R. Martins, M.A. Prado et al. // Physiol. Rev. – 2008. – Vol. 88: – P. 673–728.
13. The cellular prion protein (PrP^C): its physiological function and role in disease / L. Westergard, H. Christensen, D. Harris // Biochim. Biophys. Acta. – 2007. – Vol. 1772. – P. 629–644.
14. Фізіологічний пріон та його роль у функціонуванні клітини / В.В. Влізло, В.В. Стадник, Х.Я. Майор, П.І. Вербицький // Біологія тварин. – 2008. – Вип.10, №1-2. – С. 9–23.
15. Шкундина И.С. Прионы / И.С. Шкундина, М.Д. Тер-Аванесян // Успехи биол. химии. –2006. – Вип. 46. – С. 3–42.
16. Physiological role of the cellular prion protein (PrP^c): protein profiling study in two cell culture systems / S. Ramljak, A.R. Asif, V.W. Armstrong et al. // J. Proteome Res. – 2008. – Vol. 7. – C. 2681–2695.
17. Prion protein protects human neurons against Bax-mediated apoptosis / Y. Bounhar, Y. Zhang, C. G. Goodyer, A. LeBlanc // J. Biol. Chem. – 2001.– Vol. 276. – P. 39145–39149.
18. Calcium dysregulation and membrane disruption as a ubiquitous neurotoxic mechanism of soluble amyloid oligomers / A. Demuro, E. Mina, R. Kayed et al. // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 17294–17300.
19. The release of calcium from the endoplasmic reticulum induced by amyloid-beta and prion peptides activates the mitochondrial apoptotic pathway / E. Ferreiro, C.R. Oliveira, C.M. Pereira // Neurobiol. Dis. – 2008. – Vol. 30. – P. 331–342.
20. Loss of the cellular prion protein affects the Ca^{2+}-homeostasis in hippocampal CA_1 neurons / M. Fuhrmann, T. Bittner, G. Mitteregger et al. // J. Neurochem. – 2006. – Vol. 98. – P. 1876–1885.
21. Sorgato M.C. From cell protection to death: May Ca^{2+}-signals explain the chameleonic attributes of the mammalian prion protein? / M.C. Sorgato, A. Bertoli // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2009. – Vol. 379. – P. 171–174.

22. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling / Berridge M.J. Bootman, H.L. Roderick // Nature Reviews on Molecular and Cell Biology. – 2003. – Vol. 4. – P. 517–529.

23. Calcium signaling in the ER: its role in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders / M.P. Mattson, F.M. LaFerla, S.L. Chan et al. // Trends Neurosci. –2000. – Vol. 23. – P. 222–229.

24. Putney J. W. Jr. Capacitative calcium entry in the nervous system / J. W. Putney Jr. // Cell Calcium. – 2003. – Vol. 34. – P. 339 –344.

25. Blum R. Neurotrophin-Mediated Rapid Signaling in the Central Nervous System: Mechanisms and Functions / R. Blum, A. Konnerth // Physiology. – 2005. – Vol. 20. – P. 70–78.

26. Gouaux E. Principles of selective ion transport in channels and pumps / E. Gouaux, R. Mackinnon // Science. – 2005. – Vol. 310. – P. 1461–1465.

27. Ramsey I.S. An introduction to TRP channels / I.S. Ramsey, M. Delling, D.E. Clapham // Annual Reviews of Physiology. – 2006. – Vol. 68. – P. 619–647.

28. Dhalla N. Cell membrane Ca^{2+}, Mg^{2+}-ATPase / N. Dhalla, D. Zhao // Progr. Biophys. and Mol. Biol. – 1988. – Vol. 52, №1. – P. 1–37.

29. Regulation of intracellular free calcium levels by the cellular prion protein / S.A. Whatley, J.F. Powell, G. Politopoulou, I.C. Campbell, M.J. Brammer, N.S. Percy // Neuroreport. – 1995. – Vol. 6. – P. 2333–2337.

30. Peggion C. Possible role for Ca^{2+} in the pathophysiology of the prion protein? / C. Peggion, A. Bertoli, M.C. Sorgato // BioFactors. – 2011. –Vol. 37. – P. 241–249.

31. Вміст фізіологічної форми пріону за дії пентосанполісульфату (sp-54) у тканинах щура / В. В. Влізло, В. В. Стадник, Х. Я. Майор, М. В. Кінах, П. І. Вербицький, М. М. Козак // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 33–39.

32. Peralta O.A. Quantitative and qualitative analysis of cellular prion protein (PrP^{C}) expression in bovine somatic tissues / O.A. Peralta, W.H. Eyestone // Prion. – 2009. – Vol. 3, №3. – P. 161–170.

33. Fibril from brain of cow with new cattle disease contam scrapie asociated

protein / J. Hope, L. Reekie, N. Hunter et al. // Nature. – 1988. – Vol. 336. – P. 390–392.

34. Aguzzi A. Prions: protein aggregation and infectious diseases / A. Aguzzi, A.M. Calella // Physiol. Rev. – 2009. – Vol. 89. – P. 1105–1152.
35. Will R.G. The spongioform encephalopathies / R.G. Will // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1991.– Vol. 54. – P. 761–763.
36. Naslavsky N. Characterization of detergent-insoluble complexes containing the cellular prion protein and its scrapie isoform / N. Naslavsky, R. Stein, A. Yanai // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 272. – P. 6324–6331.
37. Stahl N. Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid / N. Stahl, D.R. Borchelt, K. Hsiao // Cell. – 1987. – Vol. 51. – P. 229– 249.
38. Prion protein is expressed on long-term repopulating hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal / C.C. Zhang, A. D. Steele, S. Lindquist, H.F. Lodish // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol.103. – P. 2184–2189.
39. Wuthrich K. Three-dimensional structures of prion proteins / K. Wuthrich, R. Riek // Adv. Protein Chem. – 2001. – Vol.57. – P. 55–82.
40. Insoluble aggregates and protease-re sistant conformer of prion protein in uninfected human brain / J. Yuan, X. Xiao, J. McGeehan et al. // J. Biol. Chem. 2006. – Vol. 281. – P. 34848–34858.
41. Neurotoxicity of a prion protein fragment / G. Forloni, N. Angeretti, R. Chiesa et all. // Nature. – 1993. – Vol. 362. – P. 543–546.
42. Gyllberg H. Prion-infection and Cellular Signaling. Influence of scrapie-infection on lipid raft-associated proteins / H. Gyllberg. – Doctoral thesis. – Stockholm University, Stockholm, 2007. – 76 p.
43. Zou W.Q. Prion: the chameleon protein / W.Q. Zou, P. Gambetti // Cell. Mol. Life Sci. – 2007. – Vol. 64. – P. 3266–3270.
44. Alper T. The exceptionall small size of the scrapie agent / T. Alper, D.A. Haig, M.C. Clarke // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1966. – Vol.22, №3. – P. 278–284.
45. Therapy in Prion Diseases: From Molecular and Cellular Biology to Therapeutic Targets / C. Krammer, I. Vorberg, H.M. Schatzl, S. Gilch //

Infections Disorders – Drug Targets. – 2009. – Vol.9. – P. 3–14.

46. Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? / J.T. Jarrett, P.T. Lansbury Jr. // Cell. – 1993. – Vol.73, №6. – P. 1055–1058.
47. Zagorski M.G. NMR studies of amyloid beta-peptides: proton assignments, secondary structure, and mechanism of an alpha-helix-beta-sheet conversion for a homologous, 28-residue, N-terminal fragment / M.G. Zagorski, C.J. Barrow // Biochemistry. – 1992. – Vol.31, №24. – P. 5621–5631.
48. Zheng H. The amyloid precursor protein: beyond amyloid / H. Zheng, E.H. Koo // Mol. Neurodegener. – 2006. –Vol.3. – P. 1–5.
49. Nucleated conformational conversion and the replication of conformational information by a prion determinant / T.R. Serio, A.G. Cashikar, A.S. Kowal, G.J. Sawicki et al. // Science. – 2000. – Vol. 289. – P. 1317–1321.
50. Na^+/K^+-ATPase is present in scrapie-associated fibrils, modulates PrP misfolding in vitroand links PrP function and dysfunction / J. F. Graham, D. Kurian, S. Agarwal, L. Toovey, L. Hunt, L. Kirby et al. // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – P. 1–13.
51. Болдырев А. А. Na/K-АТФаза как олигомерный ансамбль / А. А. Болдырев // Биохимия. – 2001. – Т. 66, № 8. – С. 1013–1025.
52. Sproul A. Critical roles of the Na^+/K^+-ATPase in apoptosis and CNS diseases / A. Sproul, X. Zhou, S.P. Yu. // Brain Hypoxia and Ischemia. New York: Humana Press, 2009. – P. 53–78.
53. Petrakis S. Identification of proteins with high affinity for refolded and native PrP^C / S. Petrakis, T. Sklaviadis // Proteomics. – 2006. – Vol. 6. – P. 6476–6484.
54. Prion protein regulates glutamate-dependent lactate transport of astrocytes / R. Kleene, G. Loers, J. Langer, et al. // J. Neurosci. – 2007. – Vol. 27. – P. 12331–12340.
55. The comprehensive native interactome of a fully functional tagged prion protein / D. Rutishauser, K.D. Mertz, R. Moos, E. Brunner, T. Rulicke, et al. // Plos One. – 2009. – Vol.4. – P. 1–13.
56. Distinct structures of scrapie prion protein (PrP^{Sc})-seeded versus spontaneous

recombinant prion protein fibrils revealed by hydrogen/deuterium exchange / V. Smirnovas, X. Lu, R. Atarashi, B. Caughey et al. // Journal of Biological Chemistry. – 2009. – Vol. 284. – P. 24233–24241.

57. Cellular prion protein co-localizes with nAChR beta4 subunit in brain and gastrointestinal tract / S. Petrakis, T. Irinopoulou, CH. Panagiotidis, R. Engelstein, J. Lindstrom, et al. // Eur J. Neurosci. – 2008. – Vol. 27. – P. 612–620.
58. Deficiency in Na,K-ATPase alpha isoform genes alters spatial learning, motor activity, and anxiety in mice / A. Moseley, M. Williams, T. Schaefer, C. Bohanan, J. Neumann, et al. // J. Neurosci. – 2007. – Vol. 27. – P. 616–626.
59. Fournier J.G. Cellular prion protein electron microscopy: attempts/limits and clues to a synaptic trait. Implications in neurodegeneration process / J.G. Fournier // Cell Tissue Res. – 2008. – Vol. 332, №1. – P. 1–11.
60. Cytosolic prion protein in neurons / A. Mironov Jr., D. Latawiec, H. Wille et. al. // J. Neurosci. – 2003. – Vol. 23 – P. 7183–7193.
61. Prion protein is necessary for normal synaptic function / J. Collinge, M.A. Whittington, K.C. Sidle et al. // Nature. – 1994. – Vol. 370. – P. 295–297.
62. Фафула Р.В. АТФ-залежні механізми транспорту йонів кальцію субклітинними кальцій-акумулюючими системами / Р.В. Фафула // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 1. – С. 15–25.
63. Владимиров Ю.А. Кальциевие насосы живой клетки / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательний журнал. – 1998. – №3. – С. 20–27.
64. Parkash J. Calcium wave signaling in cancer cells / J. Parkash, K. Asotra // Life Sci. – 2010. – Vol.87, №19-22. – P. 587–595.
65. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signaling mechanisms / M.J. Berridge // Biochimica et Biophysica Acta. – 2009. – Vol.1793. – P. 933–940.
66. Swayne L.A. Voltagegated calcium channels in chronic pain:emerging role of alternative splicing / L.A. Swayne, E. Bourinet // Pflugers Arch. – 2008. – Vol. 456, № 3. – P. 459–466.

67. Mooren F.Ch. Cellular calcium in health and disease / F.Ch. Mooren, R.K.H. Kinne // Biochimica et Biophysica Acta. – 1998. – Vol. 1406. – P. 127–151.

68. Gerke V. Annexins: linking Ca^{2+}-signalling to membrane dynamics / V. Gerke, C.E. Creutz, S.E. Moss // Nature Reviews on Molecular and Cell Biology. – 2005. – Vol.6. – P. 449–461.

69. Brini M. Ca^{2+}-signalling in mitochondria: mechanism and role in physiology and pathology / Brini M. // Cell Calcium. – 2003. – Vol. 34. – P. 399–405.

70. Pottorf W.J. Transient rise in intracellular calcium produces a longlasting increase in plasma membrane calcium pump activity in rat sensory neurons / W.J. Pottorf, S.A. Thayer // J. Neurochem. – 2002. – Vol. 83, № 4. – P. 1002–1008.

71. Nicholls D.G. Mitochondria and neuronal survival / D.G. Nicholls, S.L. Budd // Physiol Rev. – 2000. – Vol. 80, № 1. – P. 315–360.

72. Hoth M. Mitochondrial regulation of store-operated calcium signaling in T-lymphocytes / M. Hoth, C. Fanger, J. Lewis // J. Cell Blol. – 1997. – V. 137, № 50. – P. 633–649.

73. Intrinsic physiological and morphological properties of principal cells of the hippocampus and neocortex in hamsters infected with scrapie / P.A. Barrow, C.D. Holmgren, A.J. Tapper, J.G. Jefferys // Neurobiol. Dis. –1999. – Vol.6. – P. 406–423.

74. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cellsurface PrP protein / H. Bueler, M. Fischer, Y. Lang et al. // Nature. – 1992. – Vol.356. – P. 577–582.

75. Mice devoid of prion protein have cognitive deficits that are rescued by reconstitution of PrP in neurons / J.R. Criado, M. Sanchez-Alavez, B. Conti et al. // Neurobiol. Dis. – 2005. – Vol. 19. – P. 255–265.

76. Nazor K.E. Motor behavioral and neuropathological deficits in mice deficient for normal prion protein expression / K.E. Nazor, T. Seward, G.C. Telling // Biochim. Biophys. Acta. – 2007. – Vol.1772. – P. 645–653.

77. Steele A.D. The prion protein knockout mouse: a phenotype under challenge /

A.D. Steele, S. Lindquist, A. Aguzzi // Prion. – 2007. – Vol.1. – P. 83–93.

78. Cellular prion protein promotes regeneration of adult muscle tissue / R. Stella, M.L. Massimino, M. Sandri et al. // Mol. Cell. Biol. – 2010. – Vol.30. – P. 4864–4876.

79. Hardingham GE. Synaptic versus extra-synaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders / GE. Hardingham, H. Bading // Nat. Rev. Neuroscience. – 2010. – Vol.11. – P. 682–696.

80. Konnerth A. Brif dendritic calcium signals initiate long-lasting synaptic depression in cerebellar Purkinje cells / A. Konnerth, J. Dreessen, G. Augustine // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – V. 89. – P. 7051–7055.

81. Presenilin-1 mutations increase levels of ryanodine receptors and calcium release in PC12 cells and cortical neurons / S.L. Chan, M. Mayne, C.P. Holden, J.D. Geiger, M.P. Mattson // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 18195–18200.

82. Altered intracellular calcium homeostasis in cerebellar granule cells of prion protein-deficient mice / J. W. Herms, S. Korte, S. Gall, I. Schneider, S. Dunker, H. A. Kretzschmar / J. Neurochem. – 2000. – Vol. 75. – P. 1487–1492.

83. Scrapie prions alter receptor-mediated calcium responses in cultured cells / K. Kristensson, B. Feuerstein, A. Taraboulos et al. // Neurology. – 1993. – Vol. 43. –P. 2335–2341.

84. Mattson M.P. Calcium and neurodegeneration / M.P. Mattson // Aging Cell. – 2007. – Vol. 6. – P. 337–350.

85. Zamponi G.W. Role of prions in neuroprotection and neurodegeneration: a mechanism involving glutamate receptors? / G.W. Zamponi, P.K. Stys // Prion. – 2009. – Vol. 3. – P. 187–189.

86. Prion protein attenuates excitotoxicity by inhibiting NMDA receptors / H. Khosravani, Y. Zhang, S. Tsutsui // J. Cell Biol. – 2008. – Vol. 181. – P. 551–565.

87. A long-lasting calcium-activated nonselective cationic current is generated by synaptic stimulation or exogenous activation of group I metabotropic glutamate receptors in CA_1 pyramidal neurons / P. Congar, X. Leinekugel, Y. Ben-Ari,

V. Crépel // J. Neurosci. – 1997. – Vol. 17. – P. 5366–5379.

88. Sharma G. Modulation of presynaptic store calcium induces release of glutamate and postsynaptic firing / G. Sharma, S. Vijayaraghavan // Neuron. – 2003. – Vol. 38. – P. 929–939.

89. Peripheral inflamation-induced increase of AMPA-mediated currents and Ca^{2+}transients in the presence of cyclothiazide in the rat substantia gelatinosa neurons / N. Voitenko, G. Gerber, D. Youn, M. Randic // Cell Calcium. – 2004. – V. 35, № 5. – P. 461–469.

90. Metabotropic glutamate receptors transduce signals for neurite outgrowth after binding of the prion protein to laminin c_1 chain / F.H. Beraldo, C.P. Arantes, T.G. Santos et al. // FASEB J. – 2011. – Vol. 25. – P. 265–279.

91. Enhanced susceptibility of Prnp-deficient mice to kainateinduced seizures, neuronal apoptosis, and death: role of AMPA/kainate receptors / A. Rangel, F. Burgaya, R. Gavın et al. // J. Neurosci. Res. – 2007. – Vol. 85. – P. 2741–2755.

92. Increased expression of CaM kinase II alpha in the brains of scrapie-infected mice / J.K. Jin, J.K. Choi, H.G. Lee et al. // Neurosci. Lett. – 1999. – Vol. 273. – P. 37–40.

93. Increased sensitivity to seizures in mice lacking cellular prion protein / R. Walz, O.B. Amaral, I.C. Rockenbach et al. // Epilepsia. – 1999. – Vol.40. – P. 1679–1682.

94. Aggravation of ischemic brain injury by prion protein deficiency: role of ERK-1/-2 and STAT-1 / A. Spudich, R. Frigg, E. Kilic et al. // Neurobiol. Dis. – 2005. – Vol. 20. – P. 442–449.

95. Deletion of cellular prion protein results in reduced Akt activation, enhanced postischemic caspase-3 activation, and exacerbation of ischemic brain injury / J. Weise, R. Sandau, S. Schwarting et al. // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 1296–1300.

96. Ford M.J. Selective expression of prion protein in peripheral tissues of the adult mouse / M.J. Ford, L.J. Burton, R.J. Morris // Neuroscience. – 2002. – Vol. 113. – P. 177 –192.

97. Channels formed with a mutant prion protein PrP(82–146) homologous to a 7-kDa fragment in diseased brain of GSS patients / R. Bahadi, P.V. Farrelly, B.L. Kenna et al. // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2003. – Vol.285. – P. 862–872.

98. Kagan B.L. Amyloid peptide channels / B.L. Kagan, R. Azimov, R. Azimova // J. Membr. Biol. – 2004. – Vol. 202. – P. 1–10.

99. Interaction of cellular prion and stress-inducible protein 1 promotes neuritogenesis and neuroprotection by distinct signaling pathways // M.H. Lopes, G.N. Hajj, A.G. Muras et al. // J. Neurosci. – 2005. – Vol. 25. – P. 11330–11339.

100. Stress-inducible protein 1 is a cell surface ligand for cellular prion that triggers neuroprotection / S.M. Zanata, M.H. Lopes, A.F. Mercadante et al. // EMBO J. – 2002. – Vol. 21. – P. 3307–3316.

101. Role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in calcium signalling induced by prion protein interaction with stress-inducible protein 1 / F.H. Beraldo, C.P. Arantes, T.G. Santos et al. // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285. – P. 36542–36550.

102. Increase of intracellular free Ca^{2+} in microglia activated by prion protein fragment / J.W. Herms, A. Madlung, D.R. Brown, H.A. Kretzschmar // Glia. – 1997. – Vol. 21. – P. 253–257.

103. Sorgato M.C. Is, indeed, the prion protein a Harlequin servant of ‘‘many’’ masters? / Sorgato M.C., Peggion C., Bertoli A. // Prion. – 2009. – Vol. 3. – P. 202–205.

104. The prion protein and its paralogue Doppel affect calcium signaling in Chinese hamster ovary cells / M. Brini, M. Miuzzo, N. Pierobon et al. // Mol. Biol. Cell. – 2005. – Vol. 16. – P. 2799–2808.

105. Differential expression of calcium-related genes in gastric cancer cells transfected with cellular prion protein / J. Liang, G. Luo, X. Ning et al. // Biochem. Cell Biol. – 2007. – Vol. 85. – P. 375–383.

106. Patchclamp analysis of synaptic transmission to cerebellar purkinje cells of prion protein knockout mice / J.W. Herms, H.A. Kretzchmar, S. Titz,

B.U. Keller // Eur. J. Neurosci. – 1995. – Vol. 7. – P. 2508–2512.

107. Cellular prion protein is implicated in the regulation of local Ca^{2+}-movements in cerebellar granule neurons / C. Lazzari, C. Peggion, R. Stella et al. // J. Neurochem. – 2011. – Vol. 116. – P. 881–890.

108. Emptage N. J. Calcium stores in hippocampal synaptic boutons mediate short-term plasticity, store-operated Ca^{2+} entry, and spontaneous transmitter release / N.J. Emptage, C.A. Reid, A. Fine // Neuron. – 2001. – Vol. 29. – P. 197–208.

109. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid β oligomers / J. Laurén, D.A. Gimbel, H.B. Nygaard, J.W. Gilbert, S.M. Strittmatter // Nature. – 2009. – Vol.457. – P. 1128–1132.

110. An integrated, temporal study of the behavioural, electrophysiological and neuropathological consequences of murine prion disease / Z. Chiti, O.M. Knutsen, S. Betmouni, J.R. Greene // Neurobiol. Dis. – 2006. – Vol. 22. – P. 363–373.

111. Synaptic changes characterize early behavioural signs in the ME_7 model of murine prion disease / C. Cunningham, R. Deacon, H. Wells et al. // Eur. J. Neurosci. – 2003. – Vol. 17. – P. 2147–2155.

112. Scrapie infection alters the membrane and synaptic properties of mouse hippocampal CA_1 pyramidal neurons / A.R. Johnston, C. Black, J. Fraser, N. MacLeod // J. Physiol. – 1997. – Vol. 500. – P. 1–15.

113. Alterations in potassium currents may trigger neurodegeneration in murine scrapie / A.R. Johnston, J.R. Fraser, M. Jeffrey, N. MacLeod // Exp. Neurol. – 1998. – Vol. 151. – P. 326–333.

114. Synaptic plasticity in the CA_1 area of the hippocampus of scrapie infected mice / A.R. Johnston, J.R. Fraser, M. Jeffrey, N. MacLeod // Neurobiol. Dis. – 1998. – Vol. 5. – P. 188–195.

115. Targeting cellular prion protein reverses early cognitive deficits and neurophysiological dysfunction in prion-infected mice / G.R. Mallucci, M.D. White, M. Farmer et al. // Neuron. –2007. – Vol. 53. – P. 325–335.

116. Colling S.B. Hippocampal slices from prion protein null mice: disrupted Ca^{2+}-activated K^+-currents / S.B. Colling, J. Collinge, J.G. Jefferys // Neurosci. Lett. –

1996. – Vol. 209. – P. 49–52.

117. Prion protein affects Ca^{2+}-activated K^{+}-currents in cerebellar Purkinje cells / J.W. Herms, T. Tings, S. Dunker, H.A. Kretzschmar // Neurobiol. Dis. – 2001. – Vol. 8. – P. 324–330.

118. PrP gene dosage and long term potentiation / J.C. Manson, J. Hope, A.R. Clarke et al. // Neurodegeneration. – 1995. – Vol. 4. – P. 113–115.

119. Nguyen P.V. Differential maintenance and frequency-dependent tuning of LTP at hippocampal synapses of specific strains of inbred mice // P.V. Nguyen, S.N. Duffy, J.Z. Young // J. Neurophysiol. – 2000. – Vol. 84. – P. 2484–2493.

120. Aging changes in voltage-gated calcium currents in hippocampal CA_1 neurons / L.W. Campbell, S.Y. Hao, O. Thibault et al. // J Neurosci. – 1996. – Vol. 16. – P. 6286–95.

121. Mice deficient for prion protein exhibit normal neuronal excitability and synaptic transmission in the hippocampus / P.M. Lledo, P. Tremblay, S.J. DeArmond et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 2403–2407.

122. Age-dependent loss of PTP and LTP in the hippocampus of PrP-null mice // J. Curtis, M. Errington, T. Bliss et al. // Neurobiol. Dis. – 2003. – Vol. 13. – P. 55–62.

123. Avery RB, Johnston D. Multiple channel types contribute to the low-voltage-activated calcium current in hippocampal CA_3 pyramidal neurons / R.B. Avery, D. Johnston // J. Neurosci. – 1996. – Vol. 16 – P. 5567–82.

124. Altered neuron excitability and synaptic plasticity in the cerebellar granular layer of juvenile prion protein knock-out mice with impaired motor control / F. Prestori, P. Rossi, B. Bearzatto et al. // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – P. 7091–7103.

125. Pathogenic human prion protein rescues PrP null phenotype in transgenic mice / E.A. Asante, Y.G. Li, I. Gowland et al. // Neurosci. Lett. – 2004. – Vol. 360. – P. 33–36.

126. Alterations in Ca^{2+}-buffering in prion-null mice: association with reduced afterhyperpolarizations in CA_1 hippocampal neurons / A.D. Powell,

E.C. Toescu, J. Collinge, J.G. Jefferys // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – P. 3877–3886.

127. Sah P. Calcium-activated potassium currents in mammalian neurons / P. Sah, P. Davies // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2000. – Vol. 27. – P. 657–663.

128. Decreased receptor-mediated calcium response in prion-infected cells correlates with decreased membrane fluidity and IP_3 release / K. Wong, Y. Qiu, W. Hyun et al. // Neurology. – 1996. – Vol. 47. – P. 741–750.

129. Prion protein fragment 106–126 induces apoptotic cell death and impairment of L type voltage-sensitive calcium channel activity in the GH3 cell line / T. Florio, S. Thellung, C. Amico et al. // J. Neurosci. Res. – 1998. – Vol. 54. – P. 341–352.

130. Intracellular mechanisms mediating the neuronal death and astrogliosis induced by the prion protein fragment 106–126 / S. Thellung, T. Florio, A. Corsaro et al. // Int. J. Dev. Neurosci. – 2000. – Vol. 18. – P. 481–492.

131. Apoptotic cell death and impairment of L-type voltage-sensitive calcium channel activity in rat cerebellar granule cells treated with the prion protein fragment 106–126 / S. Thellung, T. Florio, V. Villa et al. // Neurobiol. Dis. – 2000. – Vol. 7. – P. 299–309.

132. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory / S. Lesne, M.T. Koh, L. Kotilinek et al. // Nature. – 2006. – Vol.16. – P. 352–357.

133. Harris D.A. Prion Biology and Diseases / D.A. Harris, P.J. Peters, A. Taraboulos // New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004. – 1050 pp.

134. Marked increase of neuronal prion protein immunoreactivity in Alzheimer's disease and human prion diseases / T. Voigtlander, S. Kloppel, P. Birner et al. // Acta Neuropathol. – 2001. – Vol. 101. – P. 417–423.

135. 129/Ola mice carrying a null mutation in PrP that abolishes mRNA production are developmentally normal / J.C. Manson, A.R. Clarke, M.L. Hooper et al. // Mol. Neurobiol. – 1994. – Vol. 8. – P. 121–127.

136. Prion protein codon 129 polymorphism and risk of Alzheimer disease / M. Riemenschneider, N. Klopp, W. Xiang et al. // Neurology. – 2004. – Vol. 27.

– P. 364–366.

137. Synthetic amyloid-beta oligomers impair long-term memory independently of cellular prion protein / C. Balducci, M. Beeg, M. Stravalaci et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 2. – P. 2295–2300.
138. Walsh D.M. Abeta oligomers – a decade of discovery / D.M. Walsh, D.J. Selkoe // J. Neurochem. – 2007. – Vol. 101. – P. 1172–1184.
139. Knopman DS. Treatment of mild cognitive impairment and prospects for prevention of Alzheimer's disease. In: Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease / DS. Knopman // Oxford: Oxford University Press, 2003. – P. 243–258.
140. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome / G.B. Frisoni, S. Galluzzi, L. Bresciani et al. / J Neurol. – 2002. – Vol. 249. – P. 1423–32.
141. Use-dependent effects of amyloidogenic fragments of (beta)-amyloid precursor protein on synaptic plasticity in rat hippocampus in vivo / J.H. Kim, R. Anwyl, Y.H. Suh et al. // J. Neurosci. – 2001. – Vol. 15. – P. 1327–1333.
142. Soluble oligomers of amyloid Beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake / S. Li, S. Hong, N.E. Shepardson et al. / Neuron. – 2009. – Vol. 25. – P. 788–801.
143. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal longterm potentiation *in vivo* / D.M. Walsh, I. Klyubin, J.V. Fadeeva et al. // Nature. – 2002. – Vol. 4. – P. 535–539.
144. Synapse loss associated with abnormal PrP precedes neuronal degeneration in the scrapie-infected murine hippocampus / M. Jeffrey, W.G. Halliday, J. Bell et al. // Neuropathol. Appl. Neurobiol. – 2000. – Vol.26. – P. 41–54.
145. Ionic mechanisms of action of prion protein fragment PrP (106–126) in rat basal forebrain neurons / K. Alier, Z. Li, D. Mactavish et al. // J. Neurosci. Res. – 2010. – Vol. 88. – P. 2217–2227.
146. Alzheimer’s beta-amyloid, human islet amylin, and prion protein fragment evoke intracellular free calcium elevations by a common mechanism in a hypothalamic GnRH neuronal cell line / M. Kawahara, Y. Kuroda, N. Arispe,

E. Rojas / J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 14077–14083.

147. Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca^{2+}-disruptions in young, adult and aged Alzhemier's disease mice / G.E. Stutzmann, I. Smith, A. Caccamo, S. Oddo, F.M. LaFerla, I. Parker // J. Neurosci. – 2006. – Vol. 26. – P. 5180–5189.

148. Mechanisms of Ca^{2+}-disruption in Alzheimer's disease by presenilin regulation of InsP3-receptor channel gating / K-H. Cheung, D. Shineman, M. Muller et al. // Neuron. – 2008. – P. 871–883.

149. Presenilin-1 mutations increase levels of ryanodine receptors and calcium release in PC12 cells and cortical neurons / S.L. Chan, M. Mayne, C.P. Holden, J.D. Geiger, M.P. Mattson // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 18195–18200.

150. Increased vulnerability of hippocampal neurons to excitotoxic necrosis in presenilin-1 mutant knockin mice / Q. Guo, W. Fu, B.L. Sopher, M.W. Miller, C.B. Ware, G.M. Martin, M.P. Mattson. // Nat. Med. – 1999. – Vol. 5. – P. 101–107.

151. Alzheimer's PS-1 mutation perturbs calcium homeostasis and sensitizes PC12 cells to death induced by amyloid beta-peptide / Q. Guo, K. Furukawa, B.L. Sopher, D.G. Pham, N. Robinson, G.M. Martin, M.P. Mattson // Neuroreport. – 1996. – Vol. 8. – P. 379–383.

152. Memory impairment in transgenic Alzheimer mice requires cellular prion protein / D.A. Gimbel, H.B. Nygaard, E.E. Coffey et al. // J. Neurosci. – 2010. – Vol. 5. – P. 6367–6374.

153. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers / J. Lauren, D. A. Gimbel, H.B. Nygaard et al. // Nature. – 2009. – Vol. 26. – P. 1128–1132.

154. Prion protein and betarelated synaptic toxicity impairment / A.M. Calella, M. Farinelli, M. Nuvolone et al. // EMBO Mol. Med. – 2010. – Vol. 2. – P. 306–314.

155. The prion protein as a receptor for amyloid-beta / H.W. Kessels, L.N. Nguyen, S. Nabavi, R. Malinow // Nature. – 2010. – Vol. 12. – P. 3–4.

156. Prion protein misfolding affects calcium homeostasis and sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress / M. Torres, K. Castillo, R. Armisen et al. // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, №12. – P. 156–158.

157. Regulation of mitochondrial ATP synthesis by calcium: evidence for a long-term metabolic priming / L.S. Jouaville, P. Pinton, C. Bastianutto et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. –1999. – Vol. 96. – P. 13807–13812.

158. Involvement of mitochondria in endoplasmic reticulum stress-induced apoptotic cell death pathway triggered by the prion peptide PrP(106–126) / E. Ferreiro, R. Costa, S. Marques et al. // J. Neurochem. – 2008. – Vol. 104. – P. 766–776.

159. An endoplasmic-reticulum-specific apoptotic pathway is involved in prion and amyloid-beta peptides neurotoxicity / E. Ferreiro, R. Resende, R. Costa et al. // Neurobiol. Dis. – 2006. – Vol. 23. – P. 669–678.

160. Calcineurin inhibition at the clinical phase of prion disease reduces neurodegeneration, improves behavioral alterations and increases animal survival / A. Mukherjee, D. Morales-Scheihing et al. / PLoS Pathog. – 2010. – Vol. 6. – P. 100–138.

161. Calcineurin links Ca^{2+} dysregulation with brain aging / T.C. Foster, K.M. Sharrow, J.R. Masse, C.M. Norris, A. J. Kumar Neurosci. – 2001. – Vol. 21. – P. 4066–4073.

162. Moser M. Developmental expression of the prion pr otein gene in glial cells / M. Moser, R.J. Colello, U. Pott // Neuron. – 1995. – Vol. 14. – P. 509 – 517.

163. Bronge L. Magnetic resonance imaging in dementia. A study of brain white matter changes // L. Bronge // Acta Radiol. Suppl. – 2002. – Vol. 428. – P. 1–32.

164. Mattson M.P. Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer’s disease / M.P. Mattson, S.L. Chan // Cell Calcium. – 2003. – Vol. 34. – P. 385–397.

165. Pak K. Presenilin-1 mutation sensitizes oligodendrocytes to glutamate and amyloid toxicities and exacerbates which matter damage and memory impairment in mice / K. Pak, S.L. Chan, M.P. Mattson // Neuromolecular Med. – 2003. – Vol. 3. – P. 53–64.

166. McGeer P.L. Anti-inflammatory drugs in the fight against Alzheimer’s disease, P.L. McGeer, E.G. McGeer // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1996. – Vol. 777. –

P. 213–220.

167. Benveniste E.N. Immunological aspects of microglia: relevance to Alzheimer's disease / E.N. Benveniste, V.T. Nguyen, G.M. O'Keefe // Neurochem. Int. – 2001. – Vol. 39. – P. 381–391.

168. Identification of microglial signal transduction pathways mediating a neurotoxic response to amyloidogenic fragments of beta-amyloid and prion proteins / C.K. Combs, D.E. Johnson, S.B. Cannady, T.M. Lehman, G.E. Landreth // J. Neurosci. –1999. – Vol. 19. – P. 928–939.

169. Lee J. Adverse effect of a presenilin-1 mutation in microglia results in enhanced nitric oxide and inflammatory cytokine responses to immune challenge in the brain / J. Lee, S.L. Chan, M.P. Mattson // Neuromol. Med. – 2002. – Vol. 2. – P. 29–45.

170. Mattson M.P. Oxidative stress, perturbed calcium homeostasis, and immune dysfunction in Alzheimer's disease / M.P. Mattson // J. Neurovirol. – 2002. – Vol. 8. – P. 539–550.

171. Chen C.C. Potentiation of bradykinin-induced inositol phosphates production by cyclic AMP elevating agents and endothelin-1 in cultured astrocytes / C.C. Chen, J. Chang, W.C. Chen // Glia. – 1996. – Vol. 16. – P. 210–217.

172. Fields R.D. ATP: an extracellular signaling molecule between neurons and glia / R.D. Fields, B. Stevens // Trends Neurosci. – 2000. – Vol.23. – P. 625–633.

173. Haydon P.G. GLIA: listening and talking to the synapse / P.G. Haydon // Nat. Rev. Neurosci. – 2001. – Vol. 2. – P. 185–193.

174. Neary J.T. Trophic actions of extracellular ATP: gene expression profiling by DNA array analysis / J.T. Neary // J. Auton. Nerv. Syst. – 2000. – Vol. 81. – P. 200–204.

175. Neuron-astrocyte cross-talk during synaptic transmission: physiological and neuropathological implications / P. Bezzi, M. Domercq, S. Vesce, A. Volterra // Prog. Brain Res. – 2001.– Vol. 132. – P. 255–265.

176. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В.В. Влізло, Р.С. Федорук. І.Б Ратич та ін.; за ред. В.В. Влізла – Львів: Сполом, 2012. – 764 с.

177. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosenbrough, A.L. Forr et al. // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, №1. – P. 265–275.

178. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др.; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н, А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 800 с.

179. www.videotest.ru.

180. Sweadner K. J. Preparation of the α (+) isozyme of the Na/K-ATPase from mammalian axolemma / K. J. Sweadner // Methods in Enzymology. – 1988. – Vol. 156. – P. 65–71.

181. Jorgensen P. L. Purification of Na/K-ATPase: enzyme sources, preparative problems, and preparation from mammalian kidney / P. L. Jorgensen // Methods in enzymology. – 1988. – Vol. 156. – P. 29–43.

182. Остапченко Л.І. Біологічні мембрани: методи дослідження структури та функцій / Л.І. Остапченко, І.В. Михайлик. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2006. – 215 с.

183. Binding of Src to Na^+/K^+-ATPase form a functional signaling complex / J. Tian, T. Cai, Z. Yuan, H. Wang, L. Lui // Mol. Biol. Cell. – 2006. – Vol. 17. – P. 317–326.

184. Rathbun W. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cysteine and adenosine triphosphate / W. Rathbun, V. Betlach // Anal. Biochem. – 1969. – Vol. 28. – P. 436–447.

185. Келети Т. Основы ферментативной кинетики / Т. Келети. – М.: Мир, 1990.

186. Тица Н. Энциклопедия клин. лаб. тестов / Н. Тица. – Москва: Лабинформ. – 1997. – С. 225–226.

187. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.

188. Майор Х.Я. Вміст фізіологічного пріона в периферичній частині пріон-реплікуючої системи щурів за дії препаратів глікозаміногліканового ряду / Х.Я. Майор // Автореферат на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук, ІБТ НААН. – Львів, 2010. – 16 с.

189. Cellular Prion Protein and Sexual Dimorphic. Areas in Rodents. Correlates with Alzheimer Disease / M. Cuadrado-Tejedor, A. Irujo, B. Paternain et al. // Neuroscience & Medicine. – 2011. – Vol. 2. – P. 384–391.
190. Петрух І.М. Фізіологічний пріон і білки пріон-реплікуючих органів тварин залежно від віку та факторів годівлі / І.М. Петрух // Автореферат на здобуття наукового ступеня канд. вет. наук, ІБТ НААН. – Львів, 2008. – 17 с.
191. Characterization of spontaneously generated prion like conformers in cultured cells / R.S. Zou, H. Fujioka, J.-P. Guo et al. // Aging. – 2011. – Vol. 3, №10. – P. 1–17.
192. Molecular classication of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease / A. F. Hill, S. Joiner, J. D. F. Wadsworth et al // Brain. – 2003. – Vol. 126. – P. 1333–1346.
193. BSE transmission to macaques (letter) / Lasmezas C.I. et al. // Nature. – 1996. – Vol. 381. – P.743–744.
194. Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update / G.A. Wells et al. // Vet. Rec. – 1998. – Vol. 142. – P. 103–106.
195. Гістологія людини / О.Д. Луцик, А.Й. Іванова, К.С. Кабак, Ю. Б. Чайковський. – Київ: Книга плюс, 2003. – 592 с.
196. Кузнецов С.Л. Руководство-атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров, В.Л. Горячкина. – Москва: ДиаМорф, 1999.
197. Kuehnel W. Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy / W. Kuehnel. – New York: Thieme Stuttgart, 2003. – 534 p.
198. Григорьев В.Б. Прионные болезни человека и животных / В.Б. Григорьев // Вирусология. – 2004. – Вип. 49, №5. – С. 4–12.
199. Evidence for normal cell-mediated immunity in scrapie-infected mice / D.T. Kingsbury, D.A. Smeltzer, C.J. Gibbs, D.C. Gajdusek // Infect. Immun. – 1981. – Vol. 32. – P. 1176–1180.
200. PrP-expressing tissue required for transfer of scrapie infectivity from spleen to brain / Blattler T. et al. // Nature. – 1997. - Vol. 389. – P.69–73.

201. Studies on Prion Replication in Spleen / A.J. Raeber, F. Montrasio, I. Hegyi et. al. // Developmental Immunology. – 2001. – Vol. 8, № 3-4. – P. 291–304.

202. A cell line infectible by prion strains from different species / M. Courageot, N. Daude, R. Nonno, S. Paquet, M. Di Bari, A. Le Dur, et al. // J. Gen. Virol. – 2008. – P. 341 – 348.

203. Espinosa JMM. Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge / J.M.M. Espinosa, J.R.M. Castilla, J. Torres // J. Gen. Virol. – 2007. – Vol. 88. – P. 1379–1383.

204. Distribution of PrP^{Sc} in cattle with bovine spongiform encephalopathy slaughtered at abattoirs in Japan / N. Iwata, Y. Sato, Y. Higuchi, K. Nohtomi, N. Nagata, H. Hasegawa, et al. // Jpn. J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 59. – P. 100–107.

205. Prions in skeletal muscle / P.J. Bosque, Ch. Ryou, G. Telling et. al. // PNAS. – 2002. – Vol. 99, № 6. – P. 3812–3817.

206. A crucial role for B-cells in neuroinvasive scrapie / M.A. Klein et al. // Nature. – 1997. – 390. – P.687–690.

207. Replication of scrapie in spleens of SCID mice follows reconstitution with wild-type mouse bone marrow / H. Fraser et al. // J. Gen. Virol. – 1996. – 77. P.1935–1940.

208. Sequential appearance and accumulation of pathognomonic markers in the central nervous system of hamsters orally infected with scrapie / M. Beekes et al. // J. Gen. Virol. – 1996. – 77. – P.1925–1934.

209. McBbridge P.A. Pathological PrP is abundant in symphatic and sensory ganglia of hamsters fed with scrapie / P.A. McBbridge, M. Beckes // Neurosci. Lett. – 1999. – Vol.265. – P.135–138.

210. A cell line infectible by prion strains from different species / M. Courageot, N. Daude, R. Nonno, S. Paquet, M. Di Bari, A. Le Dur, et al. // J. Gen. Virol. – 2008. – P. 341–348.

211. Лопина О. Д. Взаимодействие каталитической субъединицы Na/K-АТФазы с клеточными белками и другими эндогенными регуляторами / О. Д. Лопина // Биохимия. – 2001. – Т. 66, № 10. – С. 1389–1400.

212. Neural dysfunction and neurodegeneration in *Drosophila* Na^+/K^+-ATPase alpha subunit mutants / M.J. Palladino, J.E. Bower, R. Kreber, B. Ganetzky // J. Neurosci. – 2003. – Vol. 23. – P. 1276–1286.

213. Spongy state (status spongiosus) and inhibition of Na,K-ATPase: a pathogenetic theory / L. Calandriello, R. Curini, E.M. Pennisi, G. Palladini // Med. Hypotheses. – 1995. – Vol. 44. – P. 173–178.

214. Кушкевич М.В. Фізіологічна роль пріонів у регуляції транспорту Ca^{2+} і нейродегенеративні захворювання / М.В. Кушкевич, В.В. Влізло // Біологічні Студії. – 2013. – Том 7, №1. – С. 177–196.

215. www.oie.int/en.

216. Стадник В.В. Біохімічні особливості пріон-протеїна за норми та патології / В.В. Стадник // Автореферат на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук, ІБТ НААН. – Львів, 2008. – 15 с.

217. Іваницька Л.А. Вміст фізіологічного пріона у пріон-реплікувальних органах щурів за дії олігонуклеотидів, комплементарних до мРНК пріона, та олігомерних синтетичних сполук катіонного типу / Л.А. Іваницька // Автореферат на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук, ІБТ НААН. – Львів, 2012. – 17 с.

218. Priola S.A. Glycosylation influences cross-species formation of protease-resistant prion protein / S.A. Priola, V.A. Lawson // EMBO J. – 2001. – Vol. 20. – P. 6692–6699.

219. Insoluble cellular prion protein and its association with prion and Alzheimer diseases // W.Q. Zou, X. Zhou, J. Yuan, X. Xiao // Prion J. – 2011. – Vol. 5: – 172–178.

220. Villa R. F. ATPases of synaptic plasma membranes from hippocampus after ischemia and recovery during ageing / R. F. Villa, A. Gorini, S. Hoyer // Neurochem. Res. – 2002. – Vol. 27, No. 9. – P. 861–870.

221. Zipfel G.J. Reducing calcium overload in the ischemic brain / G.J. Zipfel, J.M. Lee, D.W. Choi // New England J. Med. – 1999. – Vol.341, № 20. – P. 1543–1544.

222. Mann DM, The relationship between lipofuscin pigment and ageing in the

human nervous system. / D.M. Mann, P.O. Yates, J.E. Stamp // J. Neurol. Sci. – 1978. – Vol.37. – P. 83–93.

223. Humbert, W., Pevet, P. The pineal gland of the aging rat: calcium localization and variation in the number of pinealocytes / W. Humbert, P. Pevet // J. Pineal Res. – 1995. – Vol. 18. – P.32 – 40.

224. Preconditioning prevents the inhibition of Na^+–K^+-ATPase activity after brain ischemia / S. A. T. Wyse, E. L. Streck, P. Worm, A. Wajner, F. Ritter, C. A. Netto // Neurochemical Research. – 2000. – Vol. 25, No. 7. – P. 971–975.

ДОДАТКИ

Додаток 1

УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 108110

СПОСІБ ВИЯВЛЕННЯ ТКАНИННОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ КЛІТИННОГО ПРІОНА

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **11.07.2016.**

В.о. Голови Державної служби інтелектуальної власності України А.А.Малиш

Державна служба інтелектуальної власності України
Ідентифікаційний код 37552556
№1

Додаток 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Декан біологічного факультету
Львівського національного
університету імені Івана Франка
кандидат біологічних наук,
_____ Хамар І.С.
«14» грудня 2016 р.

КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Викладені у дисертаційній роботі «Онтогенетичні зміни локалізації і вмісту клітинного пріона та його зв'язок з активністю АТФ-аз» результати вивчення біохімічних властивостей клітинного пріона, зокрема його тканинної локалізації та кількісних вікових змін, а також кореляції між активністю АТФ-аз є корисними для вивчення патогенетичних механізмів розвитку пріонних захворювань і прийняті для використання у наукових дослідженнях ензимів АТФ-аз, у навчальному процесі кафедри біохімії.

Матеріали кандидатської дисертаційної роботи здобувача Кушкевич Мар'яни Василівни розглянуто на засіданні кафедри біохімії Львівського національного університету імені Івана Франка та визнано, що результати цієї роботи є актуальними, мають науково-теоретичну, методичну та практичну цінність для біології та біохімії, зокрема.

Доцент
кафедри біохімії
ЛНУ імені Івана Франка
кандидат біологічних наук Г.Я. Гачкова