DOI: 10.18721/JPM.12207
УДК 577.35, 57.087, 57.087.2, 57.87.1

ПЕРЕХОД ОТ КЛАССИЧЕСКОГО ДЕЛЕНИЯ ДЕНДРИТНЫХ ШИПИКОВ НЕЙРОНОВ НА ТИПЫ К АЛЬТЕРНАТИВНЫМ МЕТОДАМ АНАЛИЗА

Е.И. Пчицкая, И.С. Крылов, О.Л. Власова, М.В. Болсуновская, И.Б. Безпрозванный

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлен краткий обзор существующих методов и подходов к анализу морфологии дендритных шипиков, которые играют важную роль в функционировании механизмов синаптической пластичности и формировании памяти. Рассмотрены как различные математические алгоритмы, подразделяющие шипики на классы по признаку их формы (тонкие, грибовидные и пеньковые), так и новые альтернативные подходы. Результаты опубликованных исследований указывают на нормальный характер распределения основных морфологических параметров дендритных шипиков, ряд авторов ставят под сомнение часто используемое разделение шипиков на типы и свидетельствуют в пользу существования континуума форм. На этом основании в статье предложен новый подход к анализу морфологии дендритных шипиков и представлению данных. Он объединяет классификацию с изучением распределения дендритных шипиков по ключевым морфологическим параметрам.

Ключевые слова: морфология нейрона, грибовидный шипик, тонкий шипик, пеньковый шипик, филоподия

Ссылка при цитировании: Пчицкая Е.И., Крылов И.С., Власова О.Л., Болсуновская М.В., Безпрозванный И.Б. Переход от классического деления дендритных шипиков нейронов на типы к альтернативным методам анализа // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. 2019. Т. 12. № 2. С. 88–100. DOI: 10.18721/JPM.12207

ANALYSIS OF DENDRITIC SPINES MORPHOLOGY: FROM CLASSICAL DIVISION TO TYPES TOWARD ALTERNATIVE APPROACHES

E.I. Pchitskaya, I.S. Krylov, O.L. Vlasova, M.V. Bolsunovskaya, I.B. Bezprozvanny

Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

This article provides a brief overview of the existing methods and approaches to analyzing the dendritic spines morphology playing an important role in the functioning of synaptic plasticity and memory formation mechanisms. Both various mathematical algorithms that classify spines according to their shape (thin, mushroom and stubby) and emerging alternative approaches have been considered. The reported scientific results point to uniform distribution of the main morphological parameters of dendritic spines; a number of authors cast some doubt on the often used division of spines into types and argue in favor of the existence of a shape continuum. Relying on this, a new approach to an analysis of dendritic spines morphology and to data presentation was advanced. It combines classification with the study of the distribution of dendritic spines by key morphological parameters.

Keywords: neuronal morphology, mushroom spine, thin spine, stubby spine, headed spine

Citation: Pchitskaya E.I., Krylov I.S., Vlasova O.L., Bolsunovskaya M.V., Bezprozvanny I.B., Analysis of dendritic spines morphology: from classical division to types toward alternative approaches, St. Petersburg Polytechnical State University Journal. Physics and Mathematics. 12 (2) (2019) 88–100. DOI: 10.18721/JPM.12207

Введение

Согласно общепринятой терминологии, синапс – это зона специализированного контакта между двумя нейронами, через который осуществляется передача информации от одной клетки к другой. Формирование синаптических контактов и передача через них сигналов посредством электрических импульсов, вызывающих выброс нейромедиатора, есть фундаментальная особенность нейронов. Большинство синапсов формируется со стороны аксона аксональным бутоном, а со стороны дендрита – дендритным шипиком, который представляет собой специализированный вырост дендритной мембраны.

Дендритные шипики характеризуются многообразием форм и размеров, и они в сильной степени различаются между разными отделами мозга, типами клеток и видами животных [1]. Дендритный шипик является активным элементом синаптической передачи, способным к функциональным и морфологическим перестройкам в ответ на изменения входящего сигнала. Предполагается, что, благодаря способности модулировать эффективность передачи информации, синапсы служат сайтами формирования и хранения памяти, где ее консолидация инициируется через механизмы потенциации и депрессии синаптической активности [2 – 5]. Морфология синапсов отражает функциональное состояние нейрона, и ее детальное рассмотрение является важной задачей нейробиологии.

Традиционно дендритные отростки группируют в четыре больших класса в соответствии с их морфологическими особенностями: грибовидные, тонкие, пеньковые и филоподии (рис. 1).

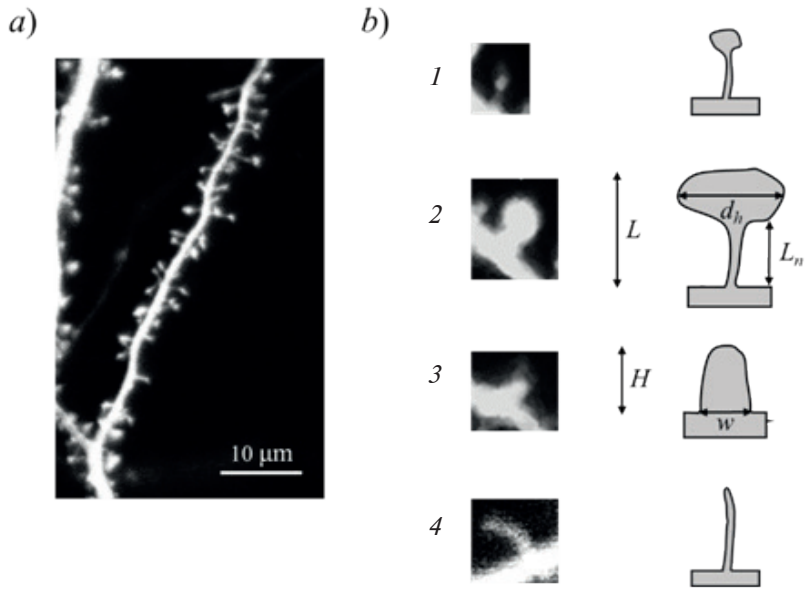

Рис. 1. Морфология дендритных шипиков: *a* – микрофотография гиппокампального нейрона *in vitro* (конфокальная микроскопия, ×60); *b* – схематические изображения основных типов дендритных шипиков с ключевыми параметрами их морфологии.

Типы шипиков: тонкий (*1*), грибовидный (*2*), пеньковый (*3*), филоподия (*4*); L, L_n – длины шипика и его шейки соответственно; d_h – ширина головки; H, w – высота и ширина основания пенькового шипика

Грибовидные шипики имеют большую головку и маленькую шейку, являются относительно стабильными, формируют сильную синаптическую связь и предположительно выступают в роли сайтов хранения памяти [3, 6].

Тонкие шипики имеют маленькую головку и длинную тонкую шейку, более динамичны и рассматриваются как «шипики обучения», которые отвечают за формирование новых воспоминаний [3].

Пеньковые шипики характеризуются отсутствием шейки. Известно, что они являются доминирующим типом на ранних стадиях постнатального развития, но также присутствуют в небольшом количестве и во взрослом состоянии, где они, вероятно, формируются в результате процесса исчезновения грибовидных шипиков [7].

Филоподии – это длинные тонкие отростки без четко обозначенной головки, повсеместно наблюдаемые в развивающихся нейронах. Эти отростки также могут присутствовать и в зрелых нейронах, но под влиянием определенных условий, например, при индукции пластичности после повреждений мозга, вызванных разными причинами [8]. По сравнению с другими типами дендритных отростков, филоподии – это очень подвижные и гибкие структуры с коротким временем жизни. На микрофотографиях, полученных с использованием электронной микроскопии, они, в большинстве своем, лишены постсинаптической плотности, а прилегающее к ним окончание аксона содержит лишь несколько синаптических везикул. В связи с этим было предложено исключать их при оценке плотности шипиков [9].

Морфология дендритного шипика соответствует его функциональной роли и стадии развития в данный момент времени, а происходящие изменения в его форме и размере отражают изменения в активности данного синаптического контакта, условий среды, окружающей нейрон, и происходящих в нем физиологических процессов.

Разнообразные психиатрические и нейродегенеративные заболевания, такие как болезни Альцгеймера (БА) [10, 11], Паркинсона [12], Хантингтона [13], шизофрения [14], аутизм [15], депрессия [16] и т. п. характеризуются изменениями в плотности и форме дендритных шипиков нейронов в отделах головного мозга, пораженных данными заболеваниями. Например, считается, что развитие хореи при болезни Хантингтона происходит в результате кортико-стриатной синаптической дисфункции [17]. Прогрессирующую потерю памяти при болезни Альцгеймера связывают со снижением числа грибовидных шипиков в областях мозга, связанных с ее формированием, таких как гиппокамп и кортекс [18].

Следует отметить, что дегенерация синапсов – это начальный этап необратимых изменений в пораженном нейроне, за которым следует атрофия нейритов и последующая гибель клетки. Недавнее исследование показало, что число грибовидных и тонких шипиков в пирамидных нейронах префронтальной коры у пациентов с деменцией, вызванной БА, значительно ниже, чем у людей из контрольной группы с характерной для БА гистологической патологией, но сохранивших нормальную когнитивную функцию [19]. Было сделано предположение, что подобная организация морфологии дендритных шипиков у людей контрольной группы помогает им противостоять наступлению деменции, несмотря на наличие характерных для БА патологических изменений в головном мозге. Эти данные служат еще одним аргументом в пользу мнения, что своевременное восстановление или стабилизация дендритных шипиков при БА с помощью фармакологических агентов сможет уберечь человеческую память от нарушений [18, 20 – 22].

Анализ числа и формы дендритных шипиков используется для исследования молекулярных механизмов и сигнальных путей, участвующих в образовании и функционировании синапсов, оценки функционального состояния нейрона, изучения механизмов развития нейродегенеративных заболеваний и оценки эффективности фармакологических агентов, направленных на их лечение [23 – 27]. Разработка методов, позволяющих точно и быстро провести данный анализ, является очень актуальной.

В данной статье представлен краткий обзор существующих методов и подходов к изучению морфологии дендритных шипиков, а также предложен новый подход к классификации шипиков и представлению полученных в ходе работы данных.

Обзор существующих методов анализа морфологии синапсов

Анализ морфологии дендритных шипиков важен для нейробиологических иссле-

дований, так как сможет пролить свет на взаимосвязь между структурой синаптических контактов и их функцией. Отсутствие надежных автоматизированных программных средств, позволяющих получать точный результат, вынуждает экспериментаторов прибегать к ручному анализу изображений нейронов. Данный метод является исключительно времязатратным, а также полностью зависит от мнения выполняющего анализ эксперта, и тем самым лишен объективности. В связи с этим были предприняты попытки разработать полуавтоматические и автоматические алгоритмы анализа и последующей классификации дендритных шипиков на изображениях, полученных как с помощью конфокальной, так и мультифотонной лазерной сканирующей микроскопии [28 – 34].

Одна из первых попыток автоматической классификации шпиков программными методами была предпринята в 2002 году, когда технология лазерной сканирующей микроскопии достигла уровня, достаточного для того чтобы получать изображения нейронов высокого разрешения в пространственных масштабах, достаточных для того, чтобы визуализировать такие мелкие клеточные структуры, как дендритные шипики [28]. В основу предлагаемого подхода к классификации шипиков [28] легли результаты, изложенные в статье [35], где был выполнен ручной анализ морфологии синапсов на серии срезов изображений шипиков, полученных с применением электронной микроскопии. Авторы выделили диаметр шейки d_n, ширину головки d_h и длину шипика L (см. рис. 1) как наиболее важные морфологические характеристики, определяющие их принадлежность к тому или иному классу. В основе классификации лежало предположение, что длина тонких шипиков должна быть много больше диаметра их шейки ($L >> d_n$), в то время как ширина головки не должна значительно превышать диаметр шейки. Для грибовидных шипиков ширина головки должна быть значительно больше диаметра шейки ($d_h >> d_n$), а для пеньковых шипиков диаметр шейки сопоставим с длиной шипика ($d_n \approx L$). В представленном авторами алгоритме распределения шипиков по типам были использованы в качестве критериев значения отношений L/d_n и L/d_h [28].

Позднее другая исследовательская группа разработала программное обеспечение NeuronStudio, где классификации шипиков проводилась с применением древа решений на основе таких параметров, как коэффициент пропорциональности (aspect ratio), соотношение размера головки и шейки и диаметр головки [29]. Впоследствии данный программный модуль вошел в состав комплексного коммерческого продукта для анализа морфологии нейрональных клеток Neurolucida 360 [30]. В еще одном варианте классификации с использованием древа решений предлагалось использовать такие параметры шипика, как диаметр шейки, диаметр головки, критерий формы, площадь, длина дендритного шипика и его периметр [31]. В программном обеспечении 2dSpAn [32], также использующим для классификации набор правил, инкорпорированный в древо решений, ключевыми параметрами выступали длина шейки, отношение локальной глубочайшей точки к длине шипика и отношение расстояния от основания до головки к длине шипика – L_n/L. Необходимо отметить, что авторы исключили из рассмотрения тонкий тип шипиков, так как сочли его промежуточным типом, но включили в рассмотрение такой тип, как шипико-головые (spine-head) отростки, которые в дальнейшем анализе могли быть объединены с филоподиями. Позднее программное обеспечение было улучшено с помощью нового алгоритма сегментации шипиков и экстракции морфометрических данных, но принцип классификации остался неизменным [33].

В 2014 году был предложен алгоритм анализа шипиков, основанный на методе полуавтоматического обучения (semi-supervised learning, SSL) [34]. В этом подходе сначала осуществляется сегментация шипиков в трехмерном пространстве с применением вейвлетных функций, когда граница объекта определяется как позиция, где ответ вейвлета на секции шипика претерпевает быстрое изменение. После сегментирования производится вычисление таких параметров шипика, как длина, объем, диаметры шейки и головки и т. п., которые составляют матрицу параметров. Для формирования обучающей выборки эксперт-нейробиолог определяет, к какому классу относится небольшая часть из общего числа детектированных шипиков, и на заключительном этапе после обучения система сортирует по заданным классам каждый из оставшихся шипиков. Из по-

ложительных моментов данного подхода можно назвать минимизацию вмешательства оператора, которая требуется только на этапе обучения, и соответственно нивелирует внутрииндивидуальную вариабельность в оценке типов шипиков экспериментатором, которая была упомянута ранее. Тем не менее, негативной стороной такого подхода следует считать сильную зависимость точности и производительности метода от размера обучающей выборки и от параметров, включенных в тренировочный вектор.

Еще одним новым подходом относительно описанных выше классических методов оценки морфологии стала классификация дендритных шипиков по параметрам внешнего вида и формы объекта [1]. Форма шипика представлялась в параметрическом виде в результате сегментации изображения дендрита с применением недавно предложенной модели дизъюнктивной нормальной формы (disjunctive normal shape models, DNSM). Для задания параметров внешнего вида (appearance features) применялась гистограмма направленных градиентов (histogram of oriented gradients, HOG). Для классификации на основе выделенных параметров авторы предложили использовать метод ядерной оценки плотности, с применением которого были вычислены три непараметрические оценки плотности для трех классов шипиков на основе заданной экспертом тренировочной выборки. Точность классификации с применением подобной комбинация методов значительно превзошла упомянутые ранее классические подходы [28, 29, 32]. Наиболее высокую точность, которая составила 87 %, показало сочетание сегментации DNSM и HOG с классификацией, использующей нейронную сеть.

Для валидации точности работы своего подхода в перечисленных исследованиях, авторы сравнивали тип шипика, определенный программой, с меткою типа шипика, проставляемой либо одним, либо несколькими экспертами вручную [1, 29, 31, 32]. Следует отметить, что наблюдается значительный разброс в классификации шипиков, выполненной разными экспертами. В некоторых случаях у эксперта возникают затруднения, к какому типу отнести шипик, и, более того, один и тот же эксперт в разные дни по-разному оценивает предлагаемую выборку (процент совпадений составляет 82,9%) [29]. Таким образом, из-за отсутствия объективного референса оценка точности работы алгоритмов классификации затруднена.

Непрерывный континуум форм шипиков

Распространенный подход к анализу морфологии дендритных шипиков – это разделение дендритных отростков на описанные выше подгруппы: пеньковые, тонкие, грибовидные и филоподии. Несмотря на то, что подобная классификация используется во многих исследованиях, вопрос о том, существуют ли различные классы шипиков или их следует моделировать с помощью континуума вариаций формы, остается открытым. Также важно отметить, что существующая категоризация форм шипиков не предоставляет четкое стандартизованное определение каждой группы. Любой исследователь может выбрать свой критерий, что вносит существенную неопределенность в интерпретацию данных, полученных разными научными группами.

Исследование, выполненное под руководством Р. Юсте (R. Yuste [36]), где производился анализ морфологии нейронов второго и третьего слоев визуального кортекса мыши, показало следующее: для каждого из рассмотренных морфологических параметров шипиков наблюдалось непрерывное распределение, скорее чем наличие нескольких дискретных пиков, которое могло бы послужить индикатором существования отдельных классов шипиков. В другой работе по анализу морфологии нейронов третьего слоя кортекса [37] также обнаружили непрерывное и гладкое распределение длины шипика и диаметра его головки среди своей выборки.

Авторы еще одной статьи [38], в которой (аналогично упомянутым выше) не была детектирована группировка распределения данных по каким-либо параметрам или их комбинациям, высказали мнение, что классические типы шипиков – это всего лишь типичные примеры из существующего в реальности континуума форм. В недавно опубликованном обзоре [9], на основе данных о динамике дендритных шипиков также было сделано заключение, что формы синаптических контактов представляют собой континуум, где с увеличением размера шипика возрастает его стабильность и сила синаптической связи, им формируемой. Мультиметодическое изучение связи

формы шипика с компартментализацией синапсов [39] также обнаружило большое разнообразие в морфологии шипиков, что дополнительно свидетельствует против использования обычных систем категоризации.

В соответствии с этими данными, кардинально новый подход к изучению формы шипиков был предложен в 2016 году. Для изучения субпопуляций шипиков авторы применили метод кластеризации, в котором не разделяли шипики на предварительно определенные типы, а определяли группы шипиков со сходными признаками (их кластеры) математическими методами, проводя анализ распределения их морфологических параметров.

Для полного описания картины авторы работы [40], основываясь на литературных данных, взяли набор из одиннадцати наиболее часто используемых морфологических параметров, который свели, с использованием метода главных компонент, к двум параметрам, представляющим собой линейную комбинацию исходных. В первый параметр вошли компоненты, определяющие размер шипика, и соответственно, он был интерпретирован как обобщенный дескриптор размера, а второй, по аналогии, – как дескриптор контура. После распределения всех шипиков из выборки по двухмерному ортогональному пространству, сформированному дескрипторами, авторы исследования провели иерархическую кластеризацию. В результате было получено десять кластеров, среди которых были как малочисленные периферические кластеры, так и многочисленные с недостаточным разделением. Для наглядности результатов произведенной кластеризации авторы предоставили по три изображения шипика из каждого кластера, наиболее подробно отражающие эмпирические морфологические особенности данной группы. Как и следовало предполагать, наиболее плотными и плохо разделенными оказались кластеры, соответствующие тонким и грибовидным классическим типам, а пеньковые шипики были представлены единственным и малочисленным кластером. Важно отметить, что количество и состав полученных кластеров сильно зависят от выбранного алгоритма кластеризации и свойств исходных данных. Авторы также предложили модель анализа межкластерного перехода при химически стимулированной долговременной потенциации. Таким образом, математическим способом было доказано, что сходных по морфологическому строению групп шипиков может быть гораздо больше, чем четыре классических типа. Предложенный в работе [40] подход может быть крайне полезен для фундаментального изучения функционирования синапсов, но, тем не менее, он не подходит для широкого практического использования, когда анализ морфологии синапсов выполняется как часть общего анализа функционального состояния нейрона, ввиду сложности представления данных и их интерпретации. Исходя из всего вышеизложенного, можно заключить, что разработка альтернативных автоматизированных методов классификации является актуальной задачей.

Новый подход к сбору и представлению численных данных морфологии дендритных шипиков

В связи с тем, что все большее число исследований указывает на существование непрерывного спектра форм шипиков, для практического использования требуется новый простой метод анализа, благодаря которому экспериментальные данные будут представлены наиболее полно и достоверно, а также наглядно.

Основные ошибки при классификации шипиков допускаются в процессе разделения на тонкие и грибовидные, так как эти два типа обладают одинаковой формой, и лишь размер головки выступает критическим параметром, определяющим принадлежность шипика к одному из них. Как показывают исследования, размер головки прямо пропорционален площади постсинаптической плотности и коррелирует с числом постсинаптических рецепторов и силой синапса [36, 41 – 43], а длина и ширина шейки дендритного шипика прямо связаны с величиной постсинаптического потенциала [39]. Морфология синапсов изменяется в зависимости от активности синаптического контакта. Изменения в силе синапса во время долговременной потенциации и долговременной депрессии связывают соответственно с увеличением или сокращением головки дендритного шипика [44, 45]. Таким образом, форма дендритного шипика определяет силу синаптических связей и, как предполагается, ее изменение вовлечено в процесс кодирования информации и хранения памяти в

головном мозге.

Как было показано ранее, распределение головки по размерам имеет непрерывную форму [9, 36 – 39], что ставит под сомнение наличие таких классов, как тонкие и грибовидные шипики. Поэтому мы предлагаем отнести все шипики, обладающие выраженной головкой, в отдельную группу с названием “headed spines” (шипики, обладающие головкой). Согласно нашим наблюдениям, которые подтверждены другой исследовательской группой [32], одним из потенциальных критических параметров для такого типа шипиков является отношение L_n/L – длины шейки шипика к его общей длине. Этот параметр представляет интерес в связи с тем, что у шипиков, обладающих крупной головкой, доля шейки от общей длины шипика чаще оказывается меньше, чем у шипиков с головкой меньшего размера.

Пеньковые шипики обладают ярко выраженной формой, связанной с полным отсутствием шейки, и таким образом четко выделяются среди многообразия морфологии синапсов. Этот факт подтверждается результатами кластерного анализа, проведенного ранее в работе [40], где пеньковые шипики однозначно были выделены в отдельную группу. Ввиду указанной формы, определение ширины головки пенькового шипика затруднено, так как в большинстве случаев его наиболее широкое место совпадает с основанием. Мы предполагаем, что для пенькового шипика критическими параметрам могут служить длина шипика L и ширина его основания b_w, и мы планируем проверить эту гипотезу в будущих исследованиях. Еще одной структурой являются, согласно данным электронной микроскопии синапсов, тонкие волосоподобные выросты дендритной мембраны – филоподии [9]. Ввиду того, что филоподии характеризуются очень быстрыми изменениями формы и не формируют активных синаптических контактов, какие-либо критические параметры их морфологии, вероятно, отсутствуют. В связи с этим для узконаправленного анализа морфологии данного типа дендритных выростов следует использовать методы прижизненной микроскопии, позволяющие анализировать их поведение в динамике. Следует отметить, что общее содержание пеньковых шипиков и филоподий в зрелых нейронах, согласно проведенным оценкам, не превышает 10 % [9] и, следовательно, синаптические контакты такой формы являются малочисленными.

При делении шипиков по классическим группам получают гистограмму, в которой отражены либо процентное содержание шипиков определенного типа, либо их плотность, и для выявления статистически достоверных различий между данными контрольной и экспериментальной групп используются такие стандартные методы как t-тест или ANOVA. Соответственно, возникает резонный вопрос, как наглядно представлять данные, если известно, что они характеризуются непрерывным распределением.

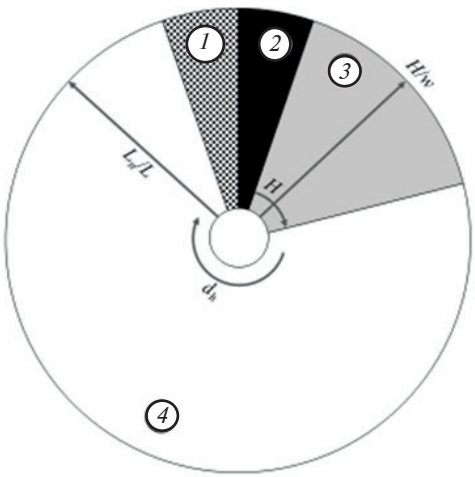

Рис. 2. Предлагаемая модель представления экспериментальных данных, отражающая как процентное содержание разных типов дендритных шипиков, так и их распределение по ключевым морфологическим параметрам (см. пояснения в тексте).
Типы шипиков: филоподии (*1*), пеньковые (*2*), обладающие головкой (*3*), аномальной формы (*4*)

Мы предлагаем создать гибрид круговой диаграммы (рис. 2), в которой размер сектора соответствует проценту отраженной в нем группы, и графика распределения по параметрам, который дает возможность отразить непрерывность изменения размера головки шипиков как наиболее важного параметра. Для шипиков с выраженной головкой предлагается откладывать по внутренней окружности ширину головки d_h, нормированную на среднее значение, а по радиусу – точку, соответствующую отношению L_n/L (длины шейки шипика к его длине) в диапазоне от 0 до 1. При достаточном количестве шипиков, у которых отсутствует шейка (пеньковые), можно также отразить их распределение следующим образом: по внутренней окружности откладывать высоту шипика H, а по радиусу отмечать точку, соответствующую отношению H/w – высоты шипика к ширине его основания. Еще один сектор должен соответствовать филоподиям (при их наличии). Кроме того, предлагается также ввести сектор, который бы отражал процент шипиков, имеющих аномальную форму и поэтому не классифицируемых алгоритмом в какой-либо из типов.

Для проведения эксперимента мы предлагаем собственный программный инструмент для детектирования и снятия метрики дендритных шипиков. На первом этапе его работы выполняется обработка изображения с помощью фильтра Отсу для исключения помех и зашумленных областей. На втором этапе строится модель ствола нейрона с помощью бинаризации и последующей скелетизации изображения, в то время как детектирование шипиков будет осуществляться путем вычитания полученной модели ствола из отфильтрованного изображения с внесением необходимой коррекции, определяемой алгоритмически. На основании полученных данных о морфологии дендритных шипиков будет произведена классификация с применением предварительно обученной нейронной сети. Для создания обучающей выборки и контроля производительности и точности алгоритма планируется использовать мнение, сформулированное на консилиуме группы специалистов-нейробиологов. Измерение таких критических морфологических параметров, как размер головки, длина шейки и ее высота будет выполнено уже после классификации с применением математических алгоритмов, специально адаптированных к определенному типу шипиков, что должно снизить возможные ошибки. Последующий ручной анализ исследователем формы аномальных шипиков, зарегистрированной в опытах с контрольной и экспериментальной группами, возможно, позволит выявить новые процессы и изменения в морфологии синапсов, которые не могли быть обнаружены в исследованиях с использованием метода жесткой классификации. Диаграмма на рис. 2 демонстрирует идею представления экспериментальных данных; целесообразность и практическая значимость ее использования будет оценена в предстоящих исследованиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-34-00183 (Пчицкая Е.И.). Пчицкая Е.И. является получателем стипендии Президента Российской Федерации № СП–1929.2018.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Ghani M.U., Mesadi F., Kanik S.D., Argunsah A.O., Hobbiss A.F., Israely I., Unay D., Tasdizen T., Cetin M.** Dendritic spine classification using shape and appearance features based on two-photon microscopy // J. Neurosci. Methods. 2017. Vol. 279. Pp. 13–21. https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/S0165027016302928?via%3Dihub.

2. **Kasai H., Hayama T., Ishikawa M., Watanabe S., Yagishita S., Noguchi J.** Learning rules and persistence of dendritic spines // Eur. J. Neurosci. 2010. Vol. 32. No. 2. Pp. 241–249.

3. **Bourne J., Harris K.M.** Do thin spines learn to be mushroom spines that remember?// Curr. Opin. Neurobiol. 2007. Vol. 17. No. 3. Pp. 381–386.

4. **Bailey C.H., Kandel E.R., Harris K.M.** Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015. Vol. 7. No. 7. P. a021758; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134321.

5. **Zhou Q., Homma K.J., Poo M.M.** Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses // Neuron. 2004. Vol. 44. No. 5. Pp. 749–757.

6. **Hayashi Y., Majewska A.K.** Dendritic spine geometry: functional implication and regulation

// Neuron. 2005. Vol. 46. No. 4. Pp. 529–532.

7. **Hering H., Sheng M.** Dentritic spines : structure, dynamics and regulation // Nat. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 2. No. 12. Pp. 880–888.

8. **Yoshihara Y., de Roo M., Muller D.** Dendritic spine formation and stabilization // Current Opinion in Neurobiology. 2009. Vol. 19. No. 2. Pp. 146–153.

9. **Berry K.P., Nedivi E.** Spine dynamics: are they all the same? // Neuron. 2017. Vol. 96. No. 1. Pp. 43–55.

10. **Koffie R.M., Hyman B.T., Spires-Jones T.L.** Alzheimer's disease: synapses gone cold // Mol. Neurodegener. 2011. Vol. 6. P. 63.

11. **Tu S., Okamoto S.-I., Lipton S.A., Xu H.** Oligomeric Aβ-induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease // Mol. Neurodegener. 2014. Vol. 9. P. 48.

12. **Villalba R.M., Smith Y.** Differential striatal spine pathology in Parkinson's disease and cocaine addiction: a key role of dopamine? // Neuroscience. 2013. Vol. 251. Pp. 2–20; https://www.sciencedirect.com/science/ article/abs/pii/S0306452213005861?via%3Dihub.

13. **Nithianantharajah J., Hannan A.J.** Dysregulation of synaptic proteins, dendritic spine abnormalities and pathological plasticity of synapses as experience-dependent mediators of cognitive and psychiatric symptoms in Huntington's disease // Neuroscience. 2013. Vol. 251. Pp. 66–74; https://www.sciencedirect. com/science/article/abs/pii/S0306452212005118?via%3Dihub.

14. **Herms J., Dorostkar M.M.** Dendritic spine pathology in neurodegenerative diseases // Annu. Rev. Pathol. 2016. Vol. 11. Pp. 221–250. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26907528.

15. **Phillips M., Pozzo-Miller L.** Dendritic spine dysgenesis in autism related disorders // Neuroscience Letters. 2015. Vol. 601. Pp. 30–40; https://www.ncbi. nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496332/.

16. **Qiao H., Li M.-X., Xu C., Chen H.-B., An S.-C., Ma X.-M.** Dendritic spines in depression: what we learned from animal models // Neural Plasticity. 2016. Vol. 2016. P. 8056370. https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles /PMC 4736982/.

17. **Cepeda C., Wu N., Andre V.M., Cummings D.M., Levine M.S.** The corticostriatal pathway in Huntington's disease // Prog. Neurobiol. 2007. Vol. 81. No. 5–6. Pp. 253–271.

18. **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. 261–268.

19. **Boros B.D., Greathouse K.M., Gentry E.G., Curtis K.A., Birchall E.L., Gearing M., Herskowitz J.H.** Dendritic spines provide cognitive resilience against Alzheimer's disease // Ann. Neurol. 2017. Vol. 82. No. 4. Pp. 602–614.

20. **Popugaeva E., Pchitskaya E., Bezprozvanny I.** Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease – A therapeutic opportunity?// Biochemical and Biophysical Research Communications. 2017. Vol. 483. No. 4. Pp. 998–1004.

21. **Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I.** Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases // Cell Calcium. 2018. Vol. 70. Pp. 87–94. https://www.sciencedirect.com/science /article/pii/S0143416017300660?via%3Dihub.

22. **Popugaeva E., Supnet C., Bezprozvanny I.** Presenilins, deranged calcium homeostasis, synaptic loss and dysfunction in Alzheimer's disease // Messenger. 2012. Vol. 1. No. 1. Pp. 53–62.

23. **Zhang H., Sun S., Wu L., Pchitskaya E., Zakharova O., fon Tacer K., Bezprozvanny I.** Store-operated calcium channel complex in postsynaptic spines: a new therapeutic target for Alzheimer's disease treatment //The Journal of Neuroscience. 2016. Vol. 36. No. 47. Pp. 11837–11850.

24. **Пчицкая Е.И., Жемков В.А., Безпрозванный И.Б.** Динамические микротрубочки при болезни Альцгеймера: связь с патологией дендритных шипиков // Биохимия. 2018. Т. 83. № 9. С. 1343–1350.

25. **Краснов И.Б., Дьячкова Л.Н., Бурцева Т.Д., Красникова И.В.** Ультраструктура дендритных шипиков в соматосенсорной коре мозга крыс после 5- и 33-суточного воздействия гипергравитации // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. Т. 46. № 5. С. 46–51.

26. **Журавлева Н.З., Журавлев Г.И., Хуцян С.С.** Индуктивная роль мшистых волокон гиппокампа в развитии дендритных шипиков при аберрантном синаптогенезе в условиях нейротрансплантации // Онтогенез. 2014. Т. 45. № 1. С. 42–49.

27. **Попов В.И, Деев А.А., Клименко О.А., Краев И.В., Кузьминых С.Б., Медведев Н.И., Патрушев И.В., Попов Р.В., Рогачевский В.В., Хуцян С.С., Стьюарт М.Г., Фесенко Е.Е.** Трехмерные реконструкции синапсов и дендритных шипиков в гиппокампе крыс и сусликов: новые структурно-функциональные парадигмы работы синапса // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Пав-

лова. 2004. Т. 54. № 1. С. 120–129.

28. **Koh I.Y.Y., Lindquist W.B., Zito K., Nimchinsky E.A., Svoboda K.** An image analysis algorithm for dendritic spines // Neural Computation. 2002. Vol. 14. No. 6. Pp. 1283–1310.

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

30. **Dickstein D.L., Dickstein D.R., Janssen W.G., Hof P.R., Glaser J.R., Rodriguez A., O'Connor N., Angstman P., Tappan S.J.** Automatic dendritic spine quantification from confocal data with Neurolucida 360 // Curr. Protoc. Neurosci. 2016. Vol. 77. No. 1. Pp. 1–1.

31. **Son J., Song S., Lee S., Chang S., Kim M.** Morphological change tracking of dendritic spines based on structural features // Journal of Microscopy. 2011. Vol. 241. No. 3. Pp. 261–272.

32. **Basu S., Plewczynski D., Saha S., Roszkowska M., Magnowska M., Baczynska E., Wlodarczyk J.** 2dSpAn: semiautomated 2-D segmentation, classification and analysis of hippocampal dendritic spine plasticity // Bioinformatics. 2016. Vol. 32. No. 16. Pp. 2490–2498.

33. **Basu S., Saha P.K., Roszkowska M., Magnowska M., Baczynska E., Das N., Plewczynski D., Wlodarczyk J.** Quantitative 3-D morphometric analysis of individual dendritic spines // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. P. 3545.

34. **Shi P., Huang Y., Hong J.** Automated three-dimensional reconstruction and morphological analysis of dendritic spines based on semi-supervised learning // Biomed. Opt. Express. 2014. Vol. 5. No. 5. Pp. 1541–1553.

35. **Harris K.M., Jensen F.E., Tsao B.** Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation // J. Neurosci. 1992. Vol. 12. No. 7. Pp. 2685–2705.

36. **Arellano J.I., Benavides-Piccione R., Defelipe J., Yuste R.** Ultrastructure of dendritic spines: correlation between synaptic and spine morphologies // Front. Neurosci. 2007. Vol. 1. No. 1. Pp. 131–143.

37. **Wallace W., Bear M.F.** A morphological correlate of synaptic scaling in visual cortex // The Journal of Neuroscience. 2004. Vol. 24. No. 31. Pp. 6928–6938.

38. **Loewenstein Y., Yanover U., Rumpel S.** Predicting the dynamics of network connectivity in the neocortex //The Journal of Neuroscience. 2015. Vol. 35. No. 36. Pp. 12535–12544.

39. **Tonnesen J., Katona G., Rozsa B., Nagerl U.V.** Spine neck plasticity regulates compartmentalization of synapses // Nat. Neurosci. 2014. Vol. 17. No. 5. Pp. 678–685.

40. **Bokota G., Magnowska M., Kuśmierczyk T., Łukasik M., Roszkowska M., Plewczynski D.** Computational approach to dendritic spine taxonomy and shape transition analysis // Frontiers in Computational Neuroscience. 2016. Vol. 10. P. 140. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5180374/.

41. **Kharazia V.N., Weinberg R.J.** Immunogold localization of AMPA and NMDA receptors in somatic sensory cortex of albino rat // J. Comp. Neurol. 1999. Vol. 412. No. 2. Pp. 292–302.

42. **Takumi Y., Ramirez-Leon V., Laake P., Rinvik E., Ottersen O.P.** Different modes of expression of AMPA and NMDA receptors in hippocampal synapses // Nat. Neurosci. 1999. Vol. 2. No. 7. Pp. 618–624.

43. **Ganeshina O., Berry R.W., Petralia R.S., Nicholson D.A., Geinisman Y.** Differences in the expression of AMPA and NMDA receptors between axospinous perforated and nonperforated synapses are related to the configuration and size of postsynaptic densities //J. Comp. Neurol. 2004. Vol. 468. No. 1. Pp. 86 –95.

44. **Yuste R., Bonhoeffer T.** Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity // Annu. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 24. Pp. 1071–1089; http://www.biomedsearch.com/nih/Morphological-changes-in-dendritic-spines/11520928.html.

45. **Holtmaat A., Svoboda K.** Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain // Nat. Rev. Neurosci. 2009. Vol. 10. No. 9. Pp. 647–658.

Статья поступила в редакцию 19.02.2019, принята к публикации 06.05.2019.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ПЧИЦКАЯ Екатерина Игоревна – *лаборантка лаборатории молекулярной нейродегенерации Высшей школы биомедицинских систем и технологии Санкт-Петербургского политехнического*

университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация.
195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
katrincreative@yandex.ru

КРЫЛОВ Иван Сергеевич – *студент Высшей школы биомедицинских систем и технологии Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация.*
195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
ivan.krylov@spbpu.com

ВЛАСОВА Ольга Леонардовна – *доктор физико-математических наук, профессор Высшей школы биомедицинских систем и технологии Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация.*
195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
olvlasova@yandex.ru

БОЛСУНОВСКАЯ Марина Владимировна – *кандидат технических наук, доцент Высшей школы биомедицинских систем и технологии Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация.*
195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
bolsun_hht@mail.ru

БЕЗПРОЗВАННЫЙ Илья Борисович – *доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной нейродегенерации Высшей школы биомедицинских систем и технологии, профессор той же Высшей школы Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация; именной профессор отдела физиологии Юго-западного медицинского центра Университета штата Техас, г. Даллас, Соединенные штаты Америки; именной профессор Карла и Хортензия Томпсен в исследованиях болезни Альцгеймера.*
195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29
mnlabspb@gmail.com

REFERENCES

1. **Ghani M.U., Mesadi F., Kanik S.D., et al.,** Dendritic spine classification using shape and appearance features based on two-photon microscopy, J. Neurosci. Methods. 279 (2017) 13–21.

2. **Kasai H., Hayama T., Ishikawa M., et al.,** Learning rules and persistence of dendritic spines, Eur. J. Neurosci. 32 (2) (2010) 241–249.

3. **Bourne J., Harris K.M.,** Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? Curr. Opin. Neurobiol. 17 (3) (2007) 381–386.

4. **Bailey C.H., Kandel E.R., Harris K.M.,** Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation, Cold Spring Harb. Perspect Biol. 7 (7) (2015) a021758.

5. **Zhou Q., Homma K.J., Poo M.M.,** Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses, Neuron. 44 (5) (2004) 749–757.

6. **Hayashi Y., Majewska A.K.,** Dendritic spine geometry: functional implication and regulation, Neuron. 46 (4) (2005) 529–532.

7. **Hering H., Sheng M.,** Dentritic spines: structure, dynamics and regulation, Nat. Rev. Neurosci. 2 (12) (2001) 880–888.

8. **Yoshihara Y., de Roo M., Muller D.,** Dendritic spine formation and stabilization, Current Opinion in Neurobiology. 19 (2) (2009) 146–153.

9. **Berry K.P., Nedivi E.,** Spine dynamics: are they all the same? Neuron. 96 (1) (2017) 43–55.

10. **Koffie R.M., Hyman B.T., Spires-Jones T.L.,** Alzheimer's disease: synapses gone cold, Mol. Neurodegener. 6 (2011) 63.

11. **Tu S., Okamoto S.-I., Lipton S.A., Xu H.,** Oligomeric Aβ-induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease, Mol. Neurodegener. 9 (2014) 48.

12. **Villalba R.M., Smith Y.,** Differential striatal spine pathology in Parkinson's disease and cocaine addiction: a key role of dopamine? Neuroscience. 251 (2013) 2–20.

13. **Nithianantharajah J., Hannan A.J.,** Dysregulation of synaptic proteins, dendritic

spine abnormalities and pathological plasticity of synapses as experience-dependent mediators of cognitive and psychiatric symptoms in Huntington's disease, Neuroscience. 251 (2013) 66–74.

14. **Herms J., Dorostkar M.M.,** Dendritic spine pathology in neurodegenerative diseases, Annu. Rev. Pathol. 11 (2016) 221–250.

15. **Phillips M., Pozzo-Miller L.,** Dendritic spine dysgenesis in autism related disorders, Neuroscience Letters. 601 (2015) 30–40.

16. **Qiao H., Li M.-X., Xu C., et al.,** Dendritic spines in depression: what we learned from animal models, Neural Plasticity. 2016 (2016) 8056370.

17. **Cepeda C., Wu N., Andre V.M., et al.,** The corticostriatal pathway in Huntington's disease, Prog. Neurobiol. 81 (5–6) (2007) 253–271.

18. **Tackenberg C., Ghori A., Brandt R.,** Thin, stubby or mushroom: spine pathology in Alzheimer's disease, Curr. Alzheimer Res. 6 (3) (2009) 261–268.

19. **Boros B.D., Greathouse K.M., Gentry E.G., et al.,** Dendritic spines provide cognitive resilience against Alzheimer's disease, Ann. Neurol. 82 (4) (2017) 602–614.

20. **Popugaeva E., Pchitskaya E., Bezprozvanny I.,** Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease – a therapeutic opportunity? Biochemical and Biophysical Research Communications. 483 (4) (2017) 998–1004.

21. **Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I.,** Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases, Cell Calcium. 70 (2018) 87–94.

22. **Popugaeva E., Supnet C., Bezprozvanny I.,** Presenilins, deranged calcium homeostasis, synaptic loss and dysfunction in Alzheimer's disease, Messenger. 1 (1) (2012) 53–62.

23. **Zhang H., Sun S., Wu L., et al.,** Store-operated calcium channel complex in postsynaptic spines: a new therapeutic target for Alzheimer's disease treatment, The Journal of Neuroscience. 36 (47) (2016) 11837–11850.

24. **Pchitskaya E.I., Zhemkov V.A., Bezprozvanny I.B.,** Dynamic microtubules in Alzheimer's disease: association with dendritic spine pathology, Biochemistry (Moscow). 83 (9) (2018) 1068–1074.

25. **Krasnov I.B., D'iachkova N.L., Burtseva T.D., Krasnikova I.V.,** Ultrastructure of dendritic spines in the somatosensory cortex of rat's brain following 5- and 33-day hypergravity, Aerospace and Environmental Medicine. 46 (5) (2012) 46–51.

26. **Zhuravleva Z.N., Zhuravlev G.I., Khutsian S.S.,** Inductive role of mossy fibers of hippocampus in the development of dendritic spines in aberrant synaptogenesis at neurotransplantation, Russian Journal of Developmental Biology. 45 (1) (2014) 42–49.

27. **Popov V.I., Deev A.A., Klimenko O.A., et al.,** Three-dimensional reconstruction of synapse and dendritic spines in the hippocampus of rats and ground squirrels: new paradigms of the structure and function of a synapse, The I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. 54(1) (2004) 120–129.

28. **Koh I.Y.Y., Lindquist W.B., Zito K., et al.,** An image analysis algorithm for dendritic spines, Neural Computation. 14 (6) (2002) 1283–1310.

29. **Rodriguez A., Ehlenberger D.B., Dickstein D.L., et al.,** Automated three-dimensional detection and shape classification of dendritic spines from fluorescence microscopy images, PLoS One. 3(4) (2008) e1997.

30. **Dickstein D.L., Dickstein D.R., Janssen W.G., et al.,** Automatic dendritic spine quantification from confocal data with Neurolucida 360, Curr. Protoc. Neurosci. 77 (1) (2016) 1–1.

31. **Son J., Song S., Lee S., et al.,** Morphological change tracking of dendritic spines based on structural features, Journal of Microscopy. 241 (3) (2011) 261–272.

32. **Basu S., Plewczynski D., Saha S., et al.,** 2dSpAn: semiautomated 2-D segmentation, classification and analysis of hippocampal dendritic spine plasticity, Bioinformatics. 32 (16) (2016) 2490–2498.

33. **Basu S., Saha P.K., Roszkowska M., et al.,** Quantitative 3-D morphometric analysis of individual dendritic spines, Scientific Reports. 8 (2018) 3545.

34. **Shi P., Huang Y., Hong J.,** Automated three-dimensional reconstruction and morphological analysis of dendritic spines based on semi-supervised learning, Biome. Opt. Express. 5 (5) (2014) 1541–1553.

35. **Harris K.M., Jensen F.E., Tsao B.,** Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation, J. Neurosci. 12 (7) (1992) 2685–2705.

36. **Arellano J.I., Benavides-Piccione R., Defelipe J., Yuste R.,** Ultrastructure of dendritic spines: correlation between synaptic and spine morphologies, Front. Neurosci. 1 (1) (2007) 131–143.

37. **Wallace W., Bear M.F.,** A morphological

correlate of synaptic scaling in visual cortex, The Journal of Neuroscience. 24 (31) (2004) 6928–6938.

38. **Loewenstein Y., Yanover U., Rumpel S.,** Predicting the dynamics of network connectivity in the neocortex, The Journal of Neuroscience. 35 (36) (2015) 12535–12544.

39. **Tonnesen J., Katona G., Rozsa B., Nagerl V.V.,** Spine neck plasticity regulates compartmentalization of synapses, Nat. Neurosci. 17 (5) (2014) 678–685.

40. **Bokota G., Magnowska M., Kuśmierczyk T., et al.,** Computational approach to dendritic spine taxonomy and shape transition analysis, Frontiers in Computational Neuroscience. 10 (2016) 140.

41. **Kharazia V.N., Weinberg R.J.,** Immunogold localization of AMPA and NMDA receptors in somatic sensory cortex of albino rat, J. Comp. Neurol. 412 (2) (1999) 292–302.

42. **Takumi Y., Ramirez-Leon V., Laake P., et al.,** Different modes of expression of AMPA and NMDA receptors in hippocampal synapses, Nat. Neurosci. 2 (7) (1999) 618–624.

43. **Ganeshina O., Berry R.W., Petralia R.S., et al.,** Differences in the expression of AMPA and NMDA receptors between axospinous perforated and nonperforated synapses are related to the configuration and size of postsynaptic densities, J. Comp. Neurol. 468 (1) (2004) 86–95.

44. **Yuste R., Bonhoeffer T.,** Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity, Annu. Rev. Neurosci. 24 (2001) 1071–1089.

45. **Holtmaat A., Svoboda K.,** Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain, Nat. Rev. Neurosci. 10 (9) (2009) 647–658.

Received 19.02.2019, accepted 06.05.2019.

THE AUTHORS

PCHITSKAYA Ekaterina I.
Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation
katrincreative@yandex.ru

KRYLOV Ivan S.
Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation
ivan.krylov@spbpu.com

VLASOVA Olga L.
Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation
olvlasova@yandex.ru

BOLSUNOVSKAYA Marina V.
Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation
bolsun_hht@mail.ru

BEZPROZVANNY Ilya B.
Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University
29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation
mnlabspb@gmail.com

© Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 2019