БИОХИМИЯ, 2017, том 82, вып. 3, с. 528 – 541

УДК 611.822.5;611.018.82;616.853

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ УЧАСТИЕ ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ПЛАСТИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЙКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Обзор

© 2017 Л.Г. Хаспеков*, Л.Е. Фрумкина

Научный центр неврологии, 105064 Москва, Россия;
электронная почта: khaspekleon@mail.ru

Поступила в редакцию 29.10.16
После доработки 28.11.16

В обзоре обобщены данные литературы о роли молекулярных механизмов в пластических перестройках нейронов головного мозга, происходящих при эпилепсии с участием глиальных клеток. Представлены сведения об астроцитах как элементах патологической пластичности при эпилепсии. Показана роль аквапорина-4 в эпилептогенных пластических процессах. Приведены данные об участии микроглии и внеклеточного матрикса в дисрегуляции синаптической передачи и пластических перестройках в ткани эпилептического мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиальные клетки, нейроны, эпилепсия, пластичность.

Глиальные клетки участвуют в выполнении важных физиологических функций, таких как связывание и/или перераспределение ионов во время нейральной активности, регуляция функций нейромедиаторов, доставка энергетических субстратов к нейронам [1]. Клетки нейроглии ассоциируют с пластической модификацией нейротрансмиссии, а в последнее время получены веские доказательства того, что морфофункциональные нарушения в них способствуют развитию эпилепсии [2]. В эпилептической ткани обнаружены изменения специфических каналов и рецепторов клеточной мембраны глиальных клеток [3]. Кроме того, прямой стимуляции астроцитов в моделях эпилепсии оказалось достаточно для индукции нейрональной синхронизации [4]. Вполне вероятно, что терапия эпилепсии, направленная на модуляцию глиальных рецепторов и каналов, окажется эффективной, не потребует непосредственного воздействия на нейроны и поэтому уменьшит ее побочные эффекты [5].

Эпилепсия входит в группу заболеваний мозга, для которых характерно периодическое спонтанное появление судорог, часто сопровождающихся потерей сознания. Их основным электрографическим признаком является появление эксцессивных синхронизованных разрядов нейронов мозга, генерируемых одной или несколькими нейрональными популяциями (т.е. эпилептическим очагом) [6]. Интенсивность нарушений электрической активности в эпилептической сети определяется степенью разбалансировки синаптического возбуждения/торможения, приводящей к нейрональному гипервозбуждению и гиперсинхронизации

Принятые сокращения: АКП – аквапорины; АКП4 – рецептор аквапорина 4-го типа; ВКМ – внеклеточный матрикс; ВКП – внеклеточное пространство; ВПСП – возбуждающий постсинаптический потенциал; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЛПС – липополисахарид; МТ – медленные токи; ЦНС – центральная нервная система; ЭС – эпилептический статус; ADAMTS – A дизинтегрин с металлопротеиназным и тромбоспондиновым мотивами; AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid); BDNF – нейротрофический фактор головного мозга (brain derived neurotrophic factor); CSPG – хондроитинсульфатные протеогликаны; HAPLN1 – гиалорунонановый и протеогликановый линкерный белок (hyaluronan and proteoglycan link protein 1); mGluRs – метаботропные глутаматные рецепторы; LTD – длительная депрессия (long term depression); LTP – длительная потенциация (long term potentiation); MMP – цинк-зависимые протеазы; MMP-9 – матриксная металлопротеаза; NMDA – N-метил-D-аспартат (N-methyl-D-aspartate); PNN – перинейрональная сеть (perineuronal net); PV^+ – парвальбумин-позитивные тормозные интернейроны; TLR4 – толл-подобный рецептор 4-го типа; tPA – тканеспецифический активатор плазминогена.

* Адресат для корреспонденции.

путем повышения возбуждающей и снижения тормозной нейротрансмиссии [7]. При этом нарушается одна из основных функций мозга – способность обучаться и модифицировать поведение, реализуемая благодаря синаптической пластичности, в модуляции которой как в возбуждающих, так и в тормозных синаптических звеньях участвуют астроциты.

К настоящему времени опубликованы результаты большого числа исследований, свидетельствующих об участии глии в процессах пластичности головного мозга, т.е. в морфофункциональных перестройках нейронов и межнейронных связей при обучении и формировании памяти, а также в репаративных и компенсаторно-восстановительных процессах в условиях церебральной патологии. С другой стороны, имеющиеся в литературе сведения о роли глиальных клеток в нейропластичности при эпилепсии обобщены недостаточно. Цель настоящего обзора – по возможности свести воедино данные литературы о молекулярных механизмах пластических процессов в ткани головного мозга, происходящих при эпилепсии с участием глиальных клеток.

АСТРОЦИТЫ КАК ЭЛЕМЕНТЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

В настоящее время получены доказательства того, что начало, развитие и становление эпилептического статуса (ЭС) в значительной степени определяются механизмами, вовлеченными в длительную пластичность, обучение и память, и тесно связаны с изменениями факторов, регулирующих синаптическую пластичность возбуждающих и тормозных путей [8]. Известно, что астроциты включены в тройственную функциональную единицу, в состав которой, помимо астроцита, входят пре- и постсинаптические структуры, регулирующие синаптическую передачу и нейрональную пластичность. Это астроцитарно-нейрональное взаимодействие способствует тому, что кальций-зависимое высвобождение глутамата из астроцитов может усиливать глутаматергическую синаптическую передачу, опосредуемую метаботропными глутаматными рецепторами (mGluRs), локализованными на пресинаптических терминалях. В то время как достаточно обоснованно полагают, что механизмы церебральной патологии имеют нейрональное происхождение, появляется все больше доказательств того, что с заболеваниями мозга, и среди них, с эпилепсией, тесно связаны нарушения взаимодействий между нейронами и астроцитами. Как следствие нейропатологических состояний, в т.ч., эпилепсии, астроциты опосредуют ряд изменений экспрессии белков нервных клеток, а именно, белков цитоскелета, переносчиков, ферментов и рецепторов. Кроме того, провоспалительные молекулы могут индуцировать выход из микроглии ATP, которая, воздействуя на высвобождение глиотрансмиттеров из соседних астроцитов, модифицирует синаптическую эффективность [9].

Получены данные, свидетельствующие о том, что mGluRs могут быть «молекулярным ключом» к изменениям синаптической пластичности эпилептической сети, где опосредуемая глутаматом глиотрансмиссия играет роль сигнала, который способствует повышенной возбудимости и нейрональной гиперсинхронности [10]. Результаты ряда работ указывают на гиперэкспрессию mGluRs I/II групп в реактивных астроцитах и нейронах в ткани гиппокампа у пациентов с височной эпилепсией, а также при ее экспериментальном моделировании. Эти данные подтверждаются на модели эпилепсии, индуцированной каинатом, в которой mGluRs также экспрессируются и колокализуются в GFAP-позитивных астроцитах гиппокампа (GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок, glial fibrillar acid protein) [11].

Индуцированное киндлингом усиление длительной потенциации (LTP) и популяционного спайка устраняется в присутствии селективных антагонистов mGluRs I группы [12]. В модели острой эпилепсии повышение астроцитарных кальциевых волн, на которое не влияет тетродотоксин, прямо коррелирует с повышением частоты синхронных нейрональных деполяризаций [13]. Эти волны предшествуют пароксизмальному деполяризационому сдвигу (ПДС) или возникают одновременно с ним. Некоторые антиконвульсанты блокируют астроцитарные кальциевые сигналы и устраняют эпилептиформную активность, которая ослабляется антагонистами рецепторов к N-метил-D-аспартату (N-methyl-D-aspartate, NMDA) и α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA), что прямо указывает на важную роль астроцитов как дополнительных источников глутаматергического возбуждения [4]. Таким образом, высвобождение глутамата из астроцитов опосредует глутаматергический дисбаланс в эпилептической сети, поддерживая высокий глутаматергический тонус и обеспечивая возбуждающую нейротрансмиссию на уровне судорожного порога.

Недавно были исследованы функциональные изменения астроцитов и влияние этих из-

менений на пластичность возбуждающей синаптической передачи в срезах гиппокампа крыс с эпилепсией, индуцированной «быстрым киндлингом» [14]. В этих астроцитах усиливалась спонтанная кальций-зависимая сигнализация, которая ассоциировалась с астроглиальной гипервозбудимостью, опосредуемой гиперактивацией метаботропных пуринергических рецепторов (P2Y1R) и наблюдавшейся в виде длительных преходящих кальциевых волн. Такая гипервозбудимость индуцировала усиление глиотрансмиссии, опосредуемое глутаматом, секретируемым астроцитами, и, как следствие, модифицировала эффективность синаптической передачи, повышая вероятность высвобождения нейромедиатора путем активации метаботропного глутаматного рецептора группы I (mGluR5). Таким образом, повышение астроглиальной гипервозбудимости и глиотрансмиссии свидетельствует о том, что усиление глутаматергической передачи астроцитами может способствовать снижению порога возбудимости в эпилептическом мозге.

На постсинаптическом уровне высвобождение глутамата из астроцитов индуцирует медленные токи (МТ), опосредуемые активацией NMDA-рецепторов и входящие в соседние нейроны [15]. Функциональная роль этих токов состоит в том, что они вовлекаются в синхронизацию нейрональных сетей и, благодаря способности индуцировать деполяризацию клеток на значительном (до 100 мкм) протяжении, одновременно контролируют возбудимость целой группы пирамидных нейронов. Однако такое состояние не играет решающей роли в генезе интериктальной активности, но может модулировать силу иктальных судорог. Кроме того, усиление астроцитарных кальциевых токов во время острой эпилептиформной активности прямо коррелирует с повышением частоты МТ и предшествует пароксизмальному деполяризационному сдвигу (ПДС) или возникает одновременно с ним. В то же время конкретный вклад МТ в гиперсинхронизованные нейрональные разряды, характерные как для иктальной, так и для интериктальной активности, еще не установлен.

Обнаружено, что астроциты вовлечены в функционирование эндогенной каннабиноидной системы (ЭКС) и реагируют на экзогенные и эндогенные каннабимиметики при активации каннабиноидных рецепторов 1-го типа (CB1) [16]. Эта активация, приводящая к мобилизации кальция из внутриклеточных депо, вызывает повышение его уровня в астроцитах и стимулирует высвобождение из них глутамата, который модулирует синаптическую передачу и пластичность синапсов. В одной из работ показано, что антагонисты CB1 препятствуют эпилептическим разрядам, предотвращая повышение уровня кальция в астроцитах. Это свидетельствует о том, что в эпилептиформную активность гиппокампа вовлечена глиотрансмиссия, запускаемая этим повышением [17].

Роль астроцитов в модуляции ГАМКергической передачи менее изучена. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) вызывает в астроцитах кальциевые осцилляции, опосредуемые $ГАМК_B$-рецепторами [18]. Высвобождение глутамата из астроцитов может приводить как к депрессии, так и к потециации тормозной нейротрансмиссии, способствуя дисбалансу возбуждения/торможения проекционных нейронов. В депрессивное воздействие глутамата на ГАМКергические интернейроны, вероятно, вовлечены различные механизмы, в т.ч. снижение амплитуды миниатюрных тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП) и зависимое от потенциала действия высвобождение ГАМК при активации каинатных рецепторов. Кроме того, активация mGluR группы III может подавлять ГАМКергическую передачу как к отдельным интернейронам, так и к пирамидным клеткам гиппокампа [19, 20].

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что активация астроцитарным глутаматом пресинаптических mGluR группы III в ГАМКергических терминалях в совокупности с активацией пресинаптических mGluR группы I на глутаматергических терминалях может, хотя бы частично, быть причиной синхронного дисбаланса возбуждения/торможения в эпилептическом мозге. В пластических изменениях синаптической эффективности и возбудимости в нейрональных цепях могут участвовать и другие глиотрансмиттеры, высвобождаемые астроцитами. Так, повышение уровня кальция в астроцитах и деполяризацию интернейронов вызывает ATP. Аналогично, D-серин, высвобождаемый астроцитами, контролирует опосредуемую NMDA-рецепторами синаптическую потенциацию. Поскольку взаимодействие нейронов с астроцитами является одной из разновидностей межклеточной коммуникации и синаптически специфично, астроциты могут быть источником глутамата, модулирующего дисбаланс возбуждения/торможения. Однако неясно, могут ли глутамат, ATP или D-серин, высвобождаемые астроцитами, регулировать как глутамат-, так и ГАМК-ергическую пластичность [21].

Полагают, что эффективность обучения и формирования памяти на клеточном уровне зависит от длительности модулирующих воздействий, опосредующих синаптическую пластичность. Скорее всего, в основе процессов обуче-

ния и памяти лежат изменения в силе и пластичности возбуждающей синаптической передачи. Недавние исследования показали, что тормозная нейротрансмиссия не только пластична, но и модулирует эффективность и пределы возбуждающей синаптической пластичности, причем в различных областях мозга возбуждающее и тормозное проявление синаптической пластичности может возникать одновременно [22]. Сходные паттерны активации, которые запускают LTP в возбуждающих синапсах, также индуцируют кратковременную или длительную пластичность в тормозных синапсах. Этот функциональный баланс между возбуждающими и тормозными синапсами устанавливается во время развития, поддерживается всю жизнь и необходим для нормального функционирования мозга.

Астроциты локализованы вблизи возбуждающих и тормозных синапсов, позволяя им интегрировать соседнюю синаптическую активность путем высвобождения глиотрансмиттеров, контролируя синхронную деполяризацию нейрональных групп, снижая порог синаптической пластичности и тормозя синаптическую передачу. Благодаря этим координирующим действиям, астроциты способствуют поддержанию баланса между возбуждением и торможением, специфически модулируя работу нейрональной сети и ее пластичность [8]. Как было сказано выше, дерегуляция баланса возбуждения/торможения синаптической передачи ассоциируется с эпилепсией. Пока неясно, является ли этот дисбаланс одной из причин заболевания или следствием патологических паттернов нейронной активности. Астроцитарно-нейрональная сеть представляет собой новый патогенетический ключ для объяснения изменений в синаптической пластичности, приводящих к возникновению дисбаланса возбуждения/торможения. Поэтому последующие экспериментальные подходы смогут дать объяснение роли астроглионейрональной сети в мозге и обнаружить новые терапевтические мишени для лечения судорожных заболеваний нервной системы.

РОЛЬ АКВАПОРИНА-4 В ЭПИЛЕПТОГЕННЫХ ПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Изменения водного и калиевого гомеостаза резко изменяет подверженность судорогам. Возбудимость ткани мозга крайне зависима от осмолярности и объема внеклеточного пространства (ВКП). Уменьшение объема ВКП гипоосмолярной обработкой вызывает гипервозбудимость и повышает эпилептиформную активность в результате возрастания внеклеточной концентрации нейромедиаторов и ионов, а также усиления эфаптических взаимодействий между нейронами из-за повышенного сопротивления ВКП [23]. Напротив, увеличение объема ВКП гиперосмолярной обработкой резко ослабляет эпилептиформную активность [24]. Эти экспериментальные результаты согласуются с клиническими данными, указывающими на то, что гипоосмолярные состояния, такие как гипонатриемия, снижают порог судорог, тогда как гиперосмолярные его повышают [25]. Кроме того, миллимолярное и даже субмиллимолярное увеличение концентрации внеклеточного калия значительно усиливает эпилептиформную активность в гиппокампе, а высокая концентрация калия индуцирует эту активность в срезах гиппокампа больных с фармакорезистентной височной эпилепсией [26].

Аквапорины (АКП) – семейство мембранных белков, функционирующих как водные каналы во многих типах клеток и тканей, в которых водный транспорт играет важную роль. АКП представляют собой малые гидрофобные интегральные мембранные белки (мономеры ~30 кДа), которые облегчают двунаправленный транспорт воды по осмотическим градиентам [27]. В нейробиологии особенный интерес представляет АКП-рецептор 4-го типа (АКП4), т.к. он экспрессируется в головном и спинном мозге на специализированных мембранных доменах глиальных клеток, прежде всего, на концевых астроглиальных ножках, контактирующих с кровеносными сосудами, и на астроцитарных мембранах, окружающих глутаматергические синапсы [28]. Показано, что радиальные водные токи в новой коре, индуцируемые нейронной активностью, представляют собой движение воды через АКП-каналы в ответ на физиологическую активность [29]. Морфологически АКП4 являются структурными компонентами ортогональных элементов частиц, видимых на электронограммах, полученных методом замораживания–скалывания [30]. АКП4 могут стать одной из терапевтических мишеней при травме головного и спинного мозга, ишемии и судорожных заболеваниях, поскольку являются потенциальными регуляторами отеков [31]. В этих разнообразных условиях патологии изменения экспрессии АКП4, водного транспорта, водного баланса и ионного гомеостаза могут играть важную роль в развитии эпилепсии.

Восстановление водного и ионного гомеостаза является новой концепцией терапии, в дополнение к стандартным подходам нейропротекции. Изменения водного и калиевого гомеостаза глиальных клеток при эпилепсии показаны в многочисленных экспериментах на животных и на ткани мозга человека [32]. В частности,

заметное снижение регуляции («даун-регуляция», down-regulation) АКП4 происходит в состоянии ЭС у животных и в ткани мозга больных эпилепсией. Показано, что такое снижение приводит не только к усилению нейрональной возбудимости вследствие патологических изменений водного и калиевого гомеостаза, но и непосредственно к нарушению процессов синаптической пластичности (LTP и LTD – длительная депрессия, long term depression) [33]. Этим, возможно, объясняется, почему астроцитарные изменения способствуют не только судорогам, но и когнитивному дефициту. Действительно, пациенты с височной эпилепсией страдают от многочисленных нарушений когнитивных функций, в частности, пространственной памяти [34].

Как уже говорилось выше, синаптическая пластичность во многом ассоциируется с эпилепсией. После инсульта или травмы возникновение хронических спонтанных судорог (постишемический или посттравматический эпилептогенез) связывают с различными формами пластичности, такими как потенциация глутаматергических путей в гиппокампе, реорганизация нейрональных цепей, изменения постнатального нейрогенеза. Участвуя в этих пластических перестройках, астроцитарный АКП4 может непосредственно вовлекаться в регуляцию эпилептогенеза [35]. В этом отношении устранение АКП4, вероятно, имеет определенную терапевтическую перспективу. С другой стороны, у мышей, нокаутных по АКП4, длительность судорог возрастает. Поэтому отсутствие АКП4 может осложнять течение эпилепсии, делая судороги хотя и менее частыми, но более продолжительными [36]. Обнаружена заметная даун-регуляция экспрессии АКП4 в гиппокампе во время эпилептогенеза [32], но ее влияние на синаптическую реорганизацию и нейрогенез во взрослом мозге при эпилепсии неизвестен. Таким образом, для выяснения роли АКП4 в модуляции процессов, лежащих в основе эпилептогенеза, необходимы дальнейшие эксперименты.

УЧАСТИЕ МИКРОГЛИИ В ПЛАСТИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЙКАХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТКАНИ МОЗГА

Микроглия играет важную роль как в норме, так и при различных формах патологии центральной нервной системы (ЦНС), тесно взаимодействуя с нейронами и модулируя нейротрансмиссию [37]. Во время развития микроглия участвует в удалении апоптотических нейронов [38], регулирует нейрогенез и олигодендрогенез [39], способствует развитию нейрональных предшественников и выживаемости нейронов [40]. Во взрослом мозге микроглия играет важную роль в процессах, вовлеченных в обучение и память, синаптической пластичности и когнитивных функциях [41]. При патологических состояниях микроглия активируется и, в зависимости от характера заболевания, может выполнять как нейротоксическую, так и нейропротекторную функцию. Таким образом, микроглия имеет прямое отношение и к физиологическим функциям, и к патофизиологическим пластическим процессам [42].

Показано, что степень морфологической активации микроглии при эпилепсии очень велика [43]. Так, анализ аутопсийного материала пациентов с фармакорезистентной эпилепсией выявил многократное усиление реактивности к специфическим микроглиальным антигенам MHC (major histocompatibility complex) класса II в областях CA1–CA3 эпилептического гиппокампа. Аналогично этому, повышенная микроглиальная иммунореактивность обнаружена у пациентов с фокально-кортикальной дисплазией, рассматриваемой как триггер эпилепсии. Кроме того, показана прямая корреляция между тяжестью эпилептических припадков и степенью микроглиальной активации, выявляемой по иммуногистохимической экспрессии специфических антигенов [43]. Таким образом, стойкая микроглиальная реактивность является клиническим признаком эпилепсии.

При моделировании судорог у грызунов обнаружены выраженные морфологические изменения микроглии. Так, при внутримозговом введении мышам каиновой кислоты в течение 48 ч после возникновения судорог происходило увеличение числа микроглиальных элементов в гиппокампе, возможно, в результате эксайтотоксического нейронального повреждения, а через 24–48 ч после внутрибрюшинного введения каиновой кислоты признаками активации микроглиальных клеток были укорочение и истончение их отростков с увеличением размеров сомы, что по времени совпадало с повреждением нейронов [44]. Таким образом, микроглиальная активация носит отсроченный характер и может быть результатом вторичной реакции на нейрональное повреждение после судорог.

С другой стороны, эта активация может возникать при судорогах до того, как начинают повреждаться нейроны, т.е. индуцироваться гиперактивностью, предшествующей нейрональной гибели. В поле CA1 гиппокампа быстрая реакция микроглии во время судорог заключалась в уменьшении ветвления отростков и в увеличении их числа. Эта ранняя реактивность микроглии зависела от активации нейрональных

NMDA-рецепторов, что было подтверждено в экспериментах на срезах мозга, показавших быструю (в течение 5–10 мин) реакцию микроглии на острую нейрональную гиперактивность, индуцированную активацией NMDA-рецепторов [45]. Механизм этой реакции может быть связан с зависимостью активации нейрональных NMDA-рецепторов от высвобождения ATP, которая стимулирует микроглиальные рецепторы P2Y12, что приводит к удлинению и новообразованию отростков клеток.

Подобно судорогам, индуцированным каиновой кислотой, пилокарпиновые судороги также вызывают активацию микроглии, которая возникает после их индукции в интервале 3–72 ч в различных областях мозга, причем усиленное ветвление отростков, сопровождающееся их утолщением, происходит уже через 3 ч после внутрибрюшинного введения пилокарпина. Позднее становятся заметными и другие признаки гипертрофии микроглии [46]. Таким образом, многочисленные экспериментальные модели эпилепсии указывают на быструю и устойчивую реакцию микроглии на судороги, которая представляет собой усиленную рамификацию, предшествующую нейрональной гибели, и сохраняется в течение дней и даже недель.

Недавно были получены новые данные о взаимодействии микроглии и нейронов, происходящем во время эпилептиформной активности, индуцированной удалением внеклеточного кальция, и обозначенным как «конвергенция микроглиальных отростков». Для него характерен спонтанный локальный направленный рост микроглиальных отростков в направлении нейрональных дендритов, независимо от метаболической активности астроцитов [47].

Для резидентной микроглии и периферических моноцитов/макрофагов характерны общие молекулярные маркеры [48]. Поэтому повышение количества микроглиальных клеток и макрофагов после обработки как каиновой кислотой, так и пилокарпином может быть результатом миграции/инфильтрации из других мест, например, из крови, чего не происходит в здоровом мозге, а также пролиферации резидентного пула и генерации микроглии *de novo* из нейрональных, в частности, нестин-позитивных предшественников [49]. Микроглиальная реакция сопровождается усилением экспрессии фракталкиновых рецепторов, выявляемой между 1 и 6 ч после судорог [50]. Кроме того, для эпилептогенеза большое значение имеет пуринергическая сигнализация, поскольку после судорог на микроглиальных клетках усиливается экспрессия пуринергических P2X7-, P2X4-, P2Y6- и P2Y12-рецепторов [44]. Помимо модуляции специфических рецепторов поверхности микроглиальных клеток, судороги усиливают экспрессию микроглиальных цитокинов, таких как TNF, TGFβ и IL-1β, и повышают активность микроглиальных протеаз (катепсина B, D и S) [51].

В последние годы опубликованы данные, полученные в экспериментах с генетическим удалением специфических микроглиальных белков и указывающие на тонкие взаимоотношения между микроглией и нейронами, благодаря которым она модулирует пластические перестройки нейронной активности. Были проведены генетические эксперименты с сигнализацией, опосредуемой фракталкиновыми рецепторами микроглиальных клеток в паренхиме ЦНС, которые связываются с фракталкином, экспрессируемым нейронами [52]. У мышей, нокаутных по фракталкиновым рецепторам, происходила задержка функционального созревания синапсов, а синаптическая пластичность нарушалась. Дефицит фракталкиновой сигнализации тормозил распространение микроглии по ЦНС, а также происходящее в процессе развития синапсов преобразование субъединицы GluN2B NMDA-рецептора в его GluN2A-субъединицу [53, 54]. Кроме того, этот дефицит приводил к нарушениям нейрогенеза, межнейронных связей, LTP, социального поведения и способности к моторному обучению [55]. По аналогии с фракталкиновым рецептором, DAP12 – микроглиальный специфический белок, генетическое удаление которого вызывало усиление LTP и активацию синаптической пластичности в результате, вероятно, изменений в составе глутаматного синаптического рецептора с участием микроглиального нейротрофического фактора головного мозга (brain derived neurotrophic factor, BDNF) [56]. В экспериментах *in vitro* питательная среда, кондиционированная микроглией, секретировавшей протеины и глицин, усиливала возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП) и токи в культивированных нейронах и срезах гиппокампа [57].

Микроглиальный контроль нейронной активности был показан в экспериментах с липополисахаридом (ЛПС), компонентом наружного слоя клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, идентифицируемым в мозге по толл-подобному рецептору 4-го типа (TLR4). Этот рецептор экспрессируется микроглиальными клетками здорового мозга, что позволяет считать микроглию непосредственным участником ЛПС-сигнализации. Так, действие ЛПС усиливает зависимые от микроглии спонтанные ВПСП в нейронах срезов гиппокампа по механизму, опосредуемому активацией TLR4. При этом происходит высвобождение ATP и активация астроцитарных P2Y1-рецепторов, которая, в

свою очередь, регулирует частоту нейрональных ВПСП в результате высвобождения глутамата, активирующего пресинаптические mGluR5 [9]. Введение ЛПС *in vivo* также усиливает нейрональную возбудимость и судороги путем активации TLR4 и последующей IL-1β-сигнализации с участием микроглии [58]. В то же время микроглиальная активация под действием ЛПС в сочетании с гипоксией подавляет синаптическую передачу, индуцируя LTD [59].

В мозге млекопитающих активация нейрональных NMDA-рецепторов вызывала выраженное усиление роста микроглиальных отростков, зависимое от P2Y12, что улучшало контакт микроглии с нейронами. Устранение микроглиальной реакции путем генетического нокаута P2Y12-рецептора сопутствовало ухудшению эпилептического фенотипа [45]. Следовательно, P2Y12-зависимый контакт микроглии с нейронами при эпилепсии может оказывать нейропротекторный эффект. Это предположение подтверждается результатами работ на развивающемся мозге рыбки *Danio Rerio*, в котором во время физиологической активности микроглиальные отростки усиливают контакты с гиперактивными нейронами, что приводит к снижению нейронной активности [60]. Таким образом, микроглия способна несколькими путями регулировать нейрональную пластичность, в т.ч. при эпилепсии.

Вклад микроглии в развитие приступов эпилепсии исследовали на мышах, нокаутных по микроглиальному рецептору P2Y12, который вовлечен в быструю хемотаксическую реакцию микроглии на ATP, предположительно высвобождаемую гиперактивными нейронами [45]. У таких мышей эпилептические судороги после введения каиновой кислоты были выражены намного сильнее по сравнению с контролем, что прямо указывает на участие микроглии в нейропротекторном механизме, опосредуемом P2Y12-рецепторами при эпилептических приступах. Полученные данные свидетельствуют о том, что микроглия претерпевает морфологические и биохимические изменения при судорогах, регулируя в то же время в этих условиях пластические перестройки нейронной активности.

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И ПЕРИНЕЙРОНАЛЬНОЙ СЕТИ В ДИСРЕГУЛЯЦИИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ И ПЛАСТИЧНОСТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Как сказано выше, для эпилепсии характерны возвратные судороги, вызывающие моторные, сенсорные, когнитивные, психические или вегетативные расстройства. Сами по себе судороги представляют собой клиническое проявление преходящего нарушения нейронной активности, и фенотипическая экспрессия каждого приступа определяется местом возникновения очага гипервозбудимости и степени его распространения по мозгу. Молекулы внеклеточного матрикса (ВКМ) регулируют многочисленные стороны развития и пластичности нервной системы в различных участках мозга, поэтому очевидно, что нарушения структуры ВКМ ассоциируются со многими формами эпилепсии. Кроме того, судороги усиливают экспрессию многочисленных молекул ВКМ и внеклеточных протеаз. Патологические перестройки ВКМ при эпилепсии могут запускать пластические процессы, приводящие к целому ряду длительных морфофункциональных изменений в ЦНС, влияющих на развитие заболевания [61].

В ЦНС основными компонентами ВКМ, большинство которых синтезируются глиальными клетками, в основном, астроцитами, являются гликопротеины (ламинины, фибронектин, тромбоспондины, тенасцины), а также различные протеогликаны (синдекан, глипикан, агрин, аггрекан, версикан, фосфакан), в которых центральный белок ковалентно связан с гликозаминогликанами, такими как гиалуронан, гепарансульфат, хондроитинсульфатные протеогликаны (CSPG) и др. [62].

Показано, что активация астроцитов при повреждении мозга приводит к изменению состава и нарушениям ВКМ, который, помимо поддерживающей функции, участвует в регуляции синаптической пластичности, модулируя структуру, созревание и функцию синапсов [63]. Локализуясь вокруг нейронов, ВКМ оказывает влияние на мобильность AMPA-рецепторов и синаптическую функцию. Для структурных перестроек синапсов критическим является изменение состава ВКМ в результате протеолиза. Так, известно, что тканеспецифический активатор плазминогена (tPA) в процессе развития опосредует зависимую от обучения элиминацию дендритных шипиков в зрительной коре [64].

Роль ВКМ в синаптической пластичности особенно важна в связи с перинейрональной сетью (perineuronal net, PNN), специализированной структуры ВКМ, которая плотно окружает тела нейронов, прежде всего те из них, которые генерируют быстрые спайки, а именно парвальбумин-позитивные (PV^+) тормозные интернейроны [65]. PNN обогащена некоторыми типами протеогликанов, в т.ч. нейроканом, аггреканом, тенасцином и гилауронаном, а также протеогликановыми линк-белками [61]. В настоящее время установлено, что PNN тесно охва-

тывает синапсы на теле нейрона, проксимальные дендриты и аксонный холмик [66]. Такая локализация PNN позволяет ей эффективно воздействовать на процессы развития, стабилизации и пластичности синапсов. Например, в культуре клеток гиппокампа ферментативное расщепление PNN хондроитиназой ABC (ChABC) или гиалуронидазой приводит к увеличению числа синаптических контактов на нейронах. Кроме того, после такого воздействия *in vitro* возрастает диффузионная константа GluR1-субъединицы AMPA-рецепторов и занимаемая ими площадь поверхности клетки [67]. Обработка ChABC после формирования глиального посттравматического рубца в спинном мозге способствует регенерации аксонов и восстановлению локомоторных реакций [68].

Из-за высокого содержания ингибиторного хондроитинсульфатного протеогликана PNN может тормозить новообразование синапсов и ограничивать их реорганизацию [69]. У взрослых животных генетическое устранение линк-белков активирует пластические процессы в зрительной коре [70], а ферментативное расщепление ВКМ вместе с PNN стирает в миндалине памятные следы страха [71]. В процессе постнатального онтогенеза появление PNN совпадает по времени с окончанием критического периода, когда вновь сформированные синапсы претерпевают стабилизацию после пластических перестроек, зависимых от функциональной активности [69].

Во время развития синапсы после формирования на мишенях проходят период зависимой от активности модификации, когда одни синапсы стабилизируются, а другие элиминируются. В этот период в ЦНС преобладает структурная пластичность. Созревший ВКМ ингибирует пластичность, зависимую от активности, однако повреждение взрослой ткани может реактивировать механизмы, действующие во время развития. Длительные судороги или ЭС вызывают синаптическую реорганизацию в гиппокампе, в т.ч. аксональный спраутинг, и увеличение числа и размеров шипиков, вероятно, в связи с усиленными пластическими процессами [72]. Эти изменения сопровождаются перестройками внеклеточного окружения, в т.ч. ВКМ, что способствует пластичности во время эпилептогенеза.

Повреждение ГАМКергической системы инициирует и поддерживает склонность мозга к судорожным состояниям. Поскольку PNN тесно окружает тормозные нейроны, изменения в ее экспрессии могут влиять на морфофункциональное состояние этой системы. У тормозных корзинчатых клеток зубчатой фасции, наиболее плотно из всех других клеток гиппокампа окруженных PNN, после ЭС, индуцированного пилокарпином, синаптические входы и выходы редуцированы. Учитывая роль PNN в синаптической стабильности и локализацию этой сети вокруг ГАМКергических интернейронов, можно полагать, что она способствует прогрессированию эпилепсии [73].

Нейрокан и фосфокан, которые являются преобладающими CSPG в развивающемся гиппокампе, обнаружены также в PNN. Их экспрессию связывают с формированием аксональных путей, клеточной адгезией, удлинением и ветвлением отростков, развитием и пластичностью синапсов [74–76] Нейрокан, экспрессирующийся вокруг развивающихся мшистых волокон, предположительно действует как барьер для их неуправляемого продвижения. Максимальная экспрессия нейрокана наблюдалась во время развития мозга, однако во взрослом гиппокампе при ЭС он реэкспрессировался [77]. Повышенная реэкспрессия нейрокана может способствовать спраутингу мшистых волокон и формированию новых синапсов в зернистом слое зубчатой фасции, что наблюдается у крыс линии Ihara с врожденной спонтанной эпилепсией, сопровождающейся развитием ЭС [78].

Нейрокан обнаружен не только в PNN, но также экспрессируется в ВКМ по всему нейропилю. В то время как в ВКМ присутствуют все компоненты семейства GSPG, аггрекан, в отличие от других GSPG и лектиканов, найден исключительно в PNN, экспрессируясь в гиппокампе, в первую очередь, вокруг PV^+-интернейронов [79]. Индукция ЭС каиновой кислотой в ранние периоды развития, до появления PNN, приводила к преходящей ускоренной экспрессии позитивных по аггрекану PV^+-интернейронов, которая снижалась к 21-му постнатальному дню. Возможно, что эта ранняя экспрессия PNN влияет на синаптическую пластичность, чему, однако, необходимо экспериментальное подтверждение. В то же время, индукция ЭС на ранних стадиях развития приводила к менее значительному повреждению нейронов, повышенной чувствительности к судорогам, менее выраженному спраутингу мшистых волокон, менее выраженной эпилепсии [59].

Напротив, индукция ЭС у взрослых животных вызывала тяжелые повреждения нейронов, гибель клеток, активный спраутинг мшистых волокон и эпилепсию. ЭС, индуцированный у взрослых, после созревания PNN, приводил к стойкому, до двух месяцев, уменьшению PNN, содержащей аггрекан [79]. При этом экспрессия PV не снижалась, хотя ее усиление имело место в первую неделю ЭС. Таким образом, отсутствие PV^+-клеток не способствует уменьшению PNN,

содержащей аггрекан. Исчезновение PNN через 2 мес. после индукции ЭС прямо коррелировало со снижением мРНК аггрекана, указывая на механизм, отличный от того, с участием которого сниженная транскрипция может способствовать изменениям PNN, обнаруживаемым через 1 нед. после ЭС. В дополнение к общему снижению PNN, экспрессирующей аггрекан, может нарушаться ее целостность, т.е. появляться деградированная PNN.

Одной из причин разрушения PNN и появления ее деградированной формы в гиппокампе после ЭС могут быть изменения в поддерживающих ее структурах. Исчезновению аггрекана предшествует снижение иммунореактивности HAPLN1 (hyaluronan and proteoglycan link protein 1) и HAS3 (hyaluronan synthase 3), которые связывают аггрекан с гиалуронаном. Как при височной эпилепсии, так и при ее моделировании у животных, количество гиалуронана в мозге увеличено, что, как и снижение аггрекана, HAPLN1 и HAS3 приводит, вероятно, к повышению содержания внеклеточного несвязанного гиалуронана [79, 80]. Такие изменения во внеклеточном пространстве, сопутствующие ЭС, могут способствовать усиленному росту нейритов и синаптической пластичности.

В зрелой ЦНС эпилепсия приводит к таким изменениям состава внеклеточного пространства, как усиление экспрессии нейрокана, нарушение продукции фосфокана, снижение экспрессии аггрекана, что делает эти изменения сходными с теми, которые имеют место в незрелой ЦНС. У взрослых особей ЭС оказывает разрушительный эффект на PNN, экспрессирующую аггрекан. Одна из первоочередных функций PNN – связывание гиалуронана во внеклеточном пространстве. Сниженная экспрессия протеогликанов, приводящая к нарушению связывания избытка гиалуронана, может усиливать пластичность нейрональной сети и способствовать эпилептогенезу [79].

Еще одно объяснение исчезновения и появления разрушенных форм PNN в гиппокампе связано с ее ферментативным расщеплением. Полагают, что протеазы, расщепляющие лектиканы, при судорожной активности активируются. К ним относят ADAMTS (А дизинтегрин с металлопротеиназным и тромбоспондиновым мотивами) и MMP (матриксные металлопротеиназы). После ЭС отмечено появление PNN с нарушенной структурной целостностью, которая возникает в результате деградации в дополнение к дефициту HAPLN1 и HAS3. Показано, что различные лектиканы в ЦНС расщепляются под воздействием ADAMTS4/5. Высокие уровни экспрессии мРНК *ADAMTS4* локализованы в различных областях ЦНС, в т.ч. в гиппокампе. Судороги, индуцируемые каинатом, вызывают резкое усиление транскрипта *ADAMTS4*, которое прямо коррелирует с повышением содержания в гиппокампе продуктов расщепления бревикана, компонента семейства лектиканов [81].

MMP – цинк-зависимые протеазы, связанные с клеточной мембраной или секретируемые ею и участвующие в ремоделировании ЭКМ. Кроме того, они расщепляют лектиканы и вовлечены во многие патологические процессы в ЦНС. В патогенезе эпилепсии важную роль играет MMP-9 [80]. У мышей, нокаутных по *MMP-9*, снижена возбудимость, а судороги при эпилепсии, индуцированной пентилентетразолиевым (ПТЗ) киндлингом, менее тяжелы. У трансгенных мышей с оверэкспрессией MMP-9, наоборот, усилена подверженность ПТЗ-киндлингу и, кроме того, активность этого фермента повышается вблизи синапсов гиппокампа после ЭС, индуцированного каинатом. Экспрессия MMP-9 усиливается через 24 ч после приступа ЭС, достигает максимума через 72 ч и остается повышенной в течение последующих 7 дней. Дефицит MMP-9 препятствует вызванной судорогами элиминации дендритных шипиков после каинатного ЭС. Кроме того, MMP-9 участвует в деструкции PNN при эпилептогенезе.

Тканеспецифический активатор плазминогена (tPA) представляет собой сериновую протеазу с низким уровнем экспрессии в ЦНС. Мишенью tPA являются CSPG, и активация tPA вызывает сайт-специфическую деградацию лектикана, опосредуемую активацией MMP. Синтез tPA активируется при событиях, требующих синаптических пластических перестроек или усиленной нейронной активности, например, при моторном обучении, киндлинге и судорогах [82]. У мышей, нокаутных по tPA, редуцированы спраутинг мшистых волокон и отсроченное прогрессирование судорог. Последние приводят к повышению активности tPA, который либо напрямую расщепляет CSPG и активирует MMP, либо опосредовано расщепляет CSPG. Одновременно могут усиленно секретироваться ADAMTS, вызывая деградацию лектиканов.

При моделировании синдрома хрупкой Х-хромосомы (синдром Мартина–Белл) у мышей экспрессия tPA в глиальных клетках была аберрантно усилена и сопровождалась нарушениями миграции клеток и зависимых от активности кальциевых ответов [83]. Семейство устойчивых протеаз, дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS), регулирует морфологические свойства синапсов в нейромышечном соединении у *Caenorhabditis elegans*. Протеолиз протеогликанов, вызывае-

мый ADAMTS, ассоциируется с нейрональным ростом [84]. Неоднократно показана критическая роль MMP-9 в регуляции структуры синапсов и LTP, особенно при аберрантной синаптической реорганизации, происходящей при моделировании эпилепсии у грызунов [85].

Эпилептогенез представляет собой уникальное явление во взрослом мозге, когда имеет место активная пластическая синаптическая реорганизация, происходящая с участием ремоделируемого ВКМ, тесно связанного с эпилептической патологией [86]. Например, измененная экспрессия рецепторной системы активатора плазминогена урокиназного типа обнаружена как при лобной эпилепсии у человека, так и при ее моделировании у животных [87, 88]. Мутация реелина, молекулы в составе ВКМ, которая управляет стратификацией коры, вызывает спонтанные судороги у мышей [89]. Эти данные указывают на ведущую роль ВКМ в регуляции синаптического микроокружения при эпилептогенезе.

Несмотря на то что, как показано в экспериментах *in vitro*, ферментативное разрушение ВКМ может восстановить критический период пластичности и повысить возбудимость PV^+-клеток, деградация ВКМ или манипуляции с ним путем удаления некоторых его ключевых компонентов также приводит к нейросетевой дисфункции [90]. Например, обнаружено искажение LTP в синапсах у мышей, нокаутных по гликопротеину тенасцину-С или хондроитинсульфатному протеогликану бревикану. У нейронов гиппокампа *in vitro*, лишенных тенасцина-С, тенасцина-R, бревикана и нейрокана, нарушена морфология и синаптическая функция [91]. Однако поскольку ферментативное разрушение или генетическое устранение компонентов ВКМ влияет, по-видимому, на PNN не только вокруг нейронов, но также и на другие ее разновидности, в т.ч. на те, которые окружают возбуждающие синапсы, аберрантная синаптическая пластичность может быть связана не только исключительно с PNN-депривацией. Тем не менее приведенные выше данные свидетельствуют о том, что молекулы ВКМ, в т.ч. его основного компонента – PNN, играют центральную роль в тонкой регуляции пластичности и функциональной интеграции нейрональных сетей.

Поскольку в основе патогенеза эпилепсии лежит дисбаланс возбуждения/торможения, большинство противосудорожных вмешательств направлено на модуляцию тормозных сигналов [92]. Принимая во внимание, что PNN ассоциирована преимущественно с тормозными быстро разряжающимися PV^+-интернейронами, изменения в ВКМ могут влиять на их синаптическую пластичность. В норме PV^+-нейроны генерируют синхронизованные γ-осцилляции, что позволяет координировать активацию ансамблей основных клеток для информационного процессинга [93]. В моделях посттравматической эпилепсии, так же, как и в других ее моделях *in vivo*, изменения в быстро разряжающихся ГАМК-ергических интернейронов сопровождаются функциональным дефицитом и структурной реорганизацией [94]. Оптогенетическая активация PV^+-нейронов в срезах коры мозга мышей выявила функциональную дихотомию этих клеток [95]. Их избирательная активация в эпилептическом очаге не только не блокировала генерацию иктальной активности, но запускала ее, индуцируя посттормозные спайки пирамидных нейронов. С другой стороны, активация PV^+-клеток в областях, отдаленных от очага, задерживало распространение судорог и укорачивало их длительность в очаге. Кроме того, активация PV^+-интернейронов инициировала низковольтные быстро возникающие судороги [96]. Хотя пока еще предстоит выяснить, достаточен ли эффект этой активации на генерацию судорог для возникновения хронической эпилепсии, критическую роль PV^+-интернейронов в нейрональной синхронизации благодаря этим данным можно считать первостепенной.

В ряде исследований было показано, что судороги возникают при изменениях в отдельных компонентах ВКМ, в частности, при усиленной экспрессии тенасцина-С и нейрокана и сниженной – аггрекана и HAPLIN 1-го типа [73]. Нарушение структурной целостности PNN показано в мозге крыс при ЭС, индуцированном пилокарпином [80]. Ферментативная обработка ВКМ хондроитиназой ABC снижала порог миоклонических пентилентетразолиевых судорог, но задерживала их возникновение и уменьшала длительность. У мышей, нокаутных по тенасцину-R, одному из основных компонентов PNN, снижалось перисоматическое торможение, усиливалась возбуждающая нейротрансмиссия и нарушалась LTP, а также замедлялась киндлинг-прогрессия [97, 98]. Все это свидетельствует о важной пластической роли PNN в патофизиологии судорог и эпилепсии.

Тесные взаимодействия между различными типами клеток в пределах нейроваскулярных модулей – ключ к полноценной активности нейрональных сетей. Повреждения различной природы, такие как мозговая травма или инсульт, вызывают разрушение гематоэнцефалического барьера с последующей активацией астроцитов, которые инициируют цепь патологических реакций, приводящих к эпилепсии. Поскольку астроциты являются ключевым звеном в

регуляции ВКМ, а модуляция ВКМ критична для синаптической пластичности во время развития и при повреждениях ЦНС, можно достаточно обоснованно предположить, что астроцитарная реакция на деструктивные процессы вызывает такие изменения в экстраклеточном пространстве, которые инициируют эпилепсию [99]. Нарушение состава и структурной интеграции ВКМ, в целом, и PNN, в частности, напрямую воздействует на нейронную активность и синаптическую стабилизацию, в особенности на быстро разряжающиеся тормозные интернейроны, что вызывает дисбаланс между возбуждением и торможением. Такая последовательность патологических состояний может лежать в основе отсроченного возникновения судорог, которое часто наблюдается при приобретенной посттравматической или постинсультной эпилепсии.

До недавнего времени считалось, что эпилепсия – состояние, обусловленное главным образом патологией нейронов. И только в последнее десятилетие это заболевание стали связывать с дисфункцией глиальных клеток, прежде всего астроцитов. В норме астроциты необходимы для сохранения в мозге водного и ионного баланса. Кроме того, благодаря тесному взаимодействию с нейронами, астроциты модулируют процессы пластичности синаптической передачи, в регуляции которой участвуют продуцируемые ими компоненты внеклеточного матрикса. Результаты исследований последних лет *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о вовлечении астроцитов, а также микроглии, участвующей в этих процессах, в пластические перестройки ткани мозга при эпилепсии. Хотя нейроны являются основными клетками нервной ткани, генерирующими судорожные разряды, появляется все больше доказательств того, что глия, когда ее гомеостатическая функция нарушена, способствует индукции, развитию и поддержанию эпилептогенеза.

Однако наши знания о функциональных взаимодействиях глиальных клеток и нейронов в условиях эпилептической патологии еще весьма ограничены. Не до конца решен вопрос о том, насколько велик вклад пластических процессов, опосредуемых глиальными клетками, в развитие эпилепсии, и какие средства необходимо применять для их коррекции. Остается не совсем понятным, являются ли пластические перестройки, опосредуемые глией, фактором, способствующим развитию эпилепсии, или представляют собой ее следствие. Предстоит выяснить, может ли глия опосредовать пластические перестройки нейронов и межнейронных связей при эпилепсии не только в эксперименте, но и у человека. Поиск ответов на эти вопросы может быть предметом будущих исследований, результаты которых должны способствовать разработке новых подходов к лечению эпилепсии.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-04-1263).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ransom, B., Behar, T., and Nedergaard, M. (2003) New roles for astrocytes (stars at last), *Trends Neurosci.*, **26**, 520–522.
2. Halassa, M.M., and Haydon, P.G. (2010) Integrated brain circuits: Astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior, *Annu. Rev. Physiol.*, **72**, 335–355.
3. de Lanerolle, N.C., and Lee, T. (2005) New facets of the neuropathology and molecular profile of human temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Behav.*, **7**, 190–203.
4. Tian, G.F., Azmi, H., Takano, T., Xu, Q., Peng, W., Lin, J., Oberheim, N., Lou, N., Wang, X., Zielke, H. R., Kang, J., and Nedergaard, M. (2005) An astrocytic basis of epilepsy, *Nat. Med.*, **11**, 973–981.
5. Binder, D.K., and Carson, M.J. (2013) Glial cells as primary therapeutic targets for epilepsy, *Neurochem. Int.*, **63**, 635–637.
6. Meldrum, B.S. (1992) Excitatory amino acids in epilepsy and potential novel therapies, *Epilepsy Res.*, **12**, 189–196.
7. Khazipov, R., Valeeva, G., and Khalilov, I. (2015) Depolarizing GABA and developmental epilepsies, *CNS Neurosci. Ther.*, **21**, 83–91.
8. Bonansco, C., and Fuenzalida, M. (2016) Plasticity of hippocampal excitatory-inhibitory balance: missing the synaptic control in the epileptic brain. *Neural Plast.*, 28607038.
9. Pascual, O., Ben Achour, S., Rostaing, P., Triller, A., and Bessis, A. (2012) Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, E197–E205.
10. Tang, F.-R., and Lee, W.-L. (2001) Expression of the group II and III metabotropic glutamate receptors in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy, *J. Neurocytol.*, **30**, 137–143.
11. Steinhauser, C., and Seifert, G. (2002) Glial membrane channels and receptors in epilepsy: impact for generation and spread of seizure activity, *Eur. J. Pharmacol.*, **447**, 227–237.
12. Nagaraja, R.Y., Becker, A., Reymann, K.G., and Balschun, D. (2005) Repeated administration of group I mGluR antagonists prevents seizure-induced long-term aberrations in hippocampal synaptic plasticity, *Neuropharmacology*, **49**, Suppl. 1,179–187.

13. Carmignoto, G., and Fellin, T. (2006) Glutamate release from astrocytes as a non-synaptic mechanism for neuronal synchronization in the hippocampus, *J. Physiol. Paris*, **99**, 98–102.
14. Alvarez-Ferradas, C., Morales, J.C., Wellmann, M., Nualart, F., Roncagliolo, M., Fuenzalida, M., and Bonansco, C. (2015) Enhanced astroglial Ca^{2+} signaling increases excitatory synaptic strength in the epileptic brain, *Glia*, **63**, 1507–1521.
15. Fellin, T., Gomez-Gonzalo, M., Gobbo, S., Carmignoto G., and Haydon, P.G. (2006) Astrocytic glutamate is not necessary for the generation of epileptiform neuronal activity in hippocampal slices, *J. Neurosci.*, **26**, 9312–9322.
16. Navarrete, M., and Araque, A. (2008) Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication, *Neuron*, **57**, 883–893.
17. Coiret, G., Ster, J., Grewe, B., Wendling, F., Helmchen, F., Gerber, U., and Benquet P. (2012) Neuron to astrocyte communication via cannabinoid receptors is necessary for sustained epileptiform activity in rat hippocampus, *PLoS One*, **7**, e37320.
18. Mariotti, L., Losi, G., Sessolo, M., Marcon, I., and Carmignoto, G. (2016) The inhibitory neurotransmitter GABA evokes long-lasting Ca^{2+} oscillations in cortical astrocytes, *Glia*, **64**, 363–373.
19. Kogo, N., Dalezios, Y., Capogna, M., Ferraguti, F., Shigemoto, R., and Somogyi, P. (2004) Depression of GABAergic input to identified hippocampal neurons by group III metabotropic glutamate receptors in the rat, *Eur. J. Neurosci.*, **19**, 2727–2740.
20. Somogyi, P., Dalezios, Y., Lujran R., Roberts, J.D.B., Watanabe, M., and Shigemoto, R. (2003) High level of mGluR7 in the presynaptic active zones of select populations of GABAergic terminals innervating interneurons in the rat hippocampus, *Eur. J. Neurosci.*, **17**, 2503–2520.
21. Lalo, U., Palygin, O., Rasooli-Nejad, S., Andrew, J., Haydon, P.G., and Pankratov, Y. (2014) Exocytosis of ATP from astrocytes modulates phasic and tonic inhibition in the neocortex, *PLoS Biol.*, **12**, e1001747.
22. Ahumada, J., Fernrandez de Sevilla, D., Couve, A., Buno, W., and Fuenzalida, M. (2013) Long-term depression of inhibitory synaptic transmission induced by spike-timing dependent plasticity requires coactivation of endocannabinoid and muscarinic receptors, *Hippocampus*, **23**, 1439–1452.
23. Wetherington, J., Serrano, G., and Dingledine, R. (2008) Astrocytes in the epileptic brain, *Neuron*, **58**, 168–178.
24. Haglund, M.M., and Hochman, D.W. (2005) Furosemide and mannitol suppression of epileptic activity in the human brain, *J. Neurophysiol.*, **94**, 907–918.
25. Maa, E.H., Kahle, K.T., Walcott, B.P., Spitz, M.C., and Staley, K.J. (2011) Diuretics and epilepsy: will the past and present meet? *Epilepsia*, **52**, 1559–1569.
26. Feng, Z., and Durand, D.M. (2006) Effects of potassium concentration on firing patterns of low-calcium epileptiform activity in anesthetized rat hippocampus: Inducing of persistent spike activity, *Epilepsia*, **47**, 727–736.
27. Verkman, A.S. (2002) Physiological importance of aquaporin water channels, *Ann. Med.*, **34**, 192–200.
28. Nagelhus, E.A., Mathiisen, T.M., and Ottersen, O.P. (2004) Aquaporin-4 in the central nervous system: cellular and subcellular distribution and coexpression with Kir4.1, *Neuroscience*, **129**, 905–913.
29. Niermann, H., Amiry-Moghaddam, M., Holthoff, K., Witte, O.W., and Ottersen, O.P. (2001) A novel role of vasopressin in the brain: modulation of activity dependent water flux in the neocortex, *J. Neurosci.*, **21**, 3045–3051.
30. Wolburg, H., Wolburg-Buchholz, K., Fallier-Becker, P., Noell, S., and Mack, A.F. (2011) Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles, *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.*, **287**, 1–41.
31. Hsu, M.S., Seldin, M., Lee, D.J., Seifert, G., Steinhauser, C., and Binder, D.K. (2011) Laminar-specific and developmental expression of aquaporin-4 in the mouse hippocampus, *Neuroscience*, **178**, 21–32.
32. Binder, D.K., Nagelhus, E.A., and Ottersen, O.P. (2012) Aquaporin-4 and epilepsy, *Glia*, **60**, 1203–1214.
33. Scharfman, H.E., and Binder, D.R. (2013) Aquaporin-4 water channels and synaptic plasticity in the hippocampus, *Neurochem. Int.*, **63**, 702–711.
34. Chin, J., and Scharfman, H.E. (2013) Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer's disease and potential underlying mechanisms, *Epilepsy Behav.*, **26**, 343–351.
35. Szu, J.I., and Binder, D.K. (2016) The role of astrocytic aquaporin-4 in synaptic plasticity and learning and memory, *Front. Integrat. Neurosci.*, **10**, Art. 8.
36. Binder, D.K., Yao, X., Sick, T.J., Verkman, A.S., and Manley G.T. (2006) Increased seizure duration and slowed potassium kinetics in mice lacking aquaporin-4 water channels, *Glia*, **53**, 631–636.
37. Baalman, K., Marin, M.A., Ho, T.S., Godoy, M., Cherian, L., Robertson, C., and Rasband, M.N. (2015) Axon initial segment-associated microglia, *J. Neurosci.*, **35**, 2283–2292.
38. Ahlers, K.E., Karacay, B., Fuller, L., Bonthius, D.J., and Dailey, M.E. (2015) Transient activation of microglia following acute alcohol exposure in developing mouse neocortex is primarily driven by BAX-dependent neurodegeneration, *Glia*, **63**,1694–1713.
39. Shigemoto-Mogami, Y., Hoshikawa, K., Goldman, J.E., Sekino, Y., and Sato, K. (2014) Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone, *J. Neurosci.*, **34**, 2231–2243.
40. Arno, B., Grassivaro, F., Rossi, C., Bergamaschi, A., Castiglioni, V., Furlan, R., Greter, M., Favaro, R., Comi, G., Becher, B., Martino, G., and Muzio, L. (2014) Neural progenitor cells orchestrate microglia migration and positioning into the developing cortex, *Nat. Commun.*, **5**, 5611.
41. Sipe, G.O., Lowery, R.L., Tremblay, M.E., Kelly, E.A., Lamantia, C.E., and Majewska, A.K. (2016) Microglial P2Y12 is necessary for synaptic plasticity in mouse visual cortex, *Nat. Commun.*, **7**, 10905.
42. Eyo, U.B., Murugan, M., and Wu, L.-J. (2016) Microglia-neuron communication in epilepsy, *Glia*, in press, doi: 10.1002/glia.23006.
43. Boer, K., Spliet, W.G., Van Rijen, P.C., Redeker, S., Troost, D., and Aronica, E. (2006) Evidence of activated microglia in focal cortical dysplasia, *J. Neuroimmunol.*, **173**, 188–195.
44. Avignone, E., Lepleux, M., Angibaud, J., and Nagerl, U.V. (2015) Altered morphological dynamics of activated microglia after induction of status epilepticus, *J. Neuroinflammation*, **12**, 202.
45. Eyo, U.B., Peng, J., Swiatkowski, P., Mukherjee, A., Bispo, A., and Wu, L.J. (2014) Neuronal hyperactivity recruits microglial processes via neuronal NMDA receptors and microglial P2Y12 receptors after status epilepticus, *J. Neurosci.*, **34**, 10528–10540.
46. Jung, K.H, Chu, K., Lee, S.T., Kim, J.H., Kang, K.M., Song, E.C., Kim, S.J., Park, H.K., Kim, M., Lee, S.K., and Roh, J.K. (2009) Region-specific plasticity in the epileptic rat brain: A hippocampal and extrahippocampal analysis, *Epilepsia*, **50**, 537–549.
47. Eyo, U.B., Gu, N., De, S., Dong, H., Richardson, J.R., and Wu, L.J. (2015) Modulation of microglial process convergence toward neuronal dendrites by extracellular calcium, *J. Neurosci.*, **35**, 2417–2422.

48. Hickman, S.E., Kingery, N.D., Ohsumi, T.K., Borowsky, M.L., Wang L.C., Means, T.K., and El Khoury, J. (2013) The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing, *Nat. Neurosci.*, **16**, 1896–1905.
49. Elmore, M.R., Najafi, A.R, Koike, M.A., Dagher, N.N., Spangenberg, E.E., Rice, R.A., Kitazawa, M., Matusow, B., Nguyen, H., West, B.L., and Green K.N., (2014) Colony-stimulating factor 1 receptor signaling is necessary for microglia viability, unmasking a microglia progenitor cell in the adult brain, *Neuron*, **82**, 380–397.
50. Ali, I., Chugh, D., and Ekdahl, C.T. (2015) Role of fractalkine-CX3CR1 pathway in seizure-induced microglial activation, neurodegeneration, and neuroblast production in the adult rat brain, *Neurobiol. Dis.*, **74**, 194–203.
51. Banerjee, M., Sasse, V.A., Wang, Y., Maulik, M., and Kar, S. (2015) Increased levels and activity of cathepsins B and D in kainate-induced toxicity, *Neuroscience*, **284**, 360–373.
52. Lauro, C., Catalano, M., Trettel, F., and Limatola, C. (2015) Fractalkine in the nervous system: Neuroprotective or neurotoxic molecule? *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1351**, 141–148.
53. Hoshiko, M., Arnoux, I., Avignone, E., Yamamoto, N., and Audinat, E. (2012) Deficiency of the microglial receptor CX3CR1 impairs postnatal functional development of thalamocortical synapses in the barrel cortex, *J. Neurosci.*, **32**, 15106–15111.
54. Paolicelli, R.C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., Giustetto, M., Ferreira, T.A., Guiducci, E., Dumas, L., Ragozzino, D., and Gross, C.T. (2011) Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development, *Science*, **333**, 1456–1458.
55. Rogers, J.T., Morganti, J.M., Bachstetter, A.D., Hudson, C.E., Peters. M.M., Grimmig, B.A., Weeber, E.J., Bickford, P.C., and Gemma, C. (2011) CX3CR1 deficiency leads to impairment of hippocampal cognitive function and synaptic plasticity, *J. Neurosci.*, **31**, 16241–16250.
56. Roumier, A., Bechade, C., Poncer, J.C., Smalla, K.H., Tomasello, E., Vivier, E., Gundelfinger, E.D., Triller, A., and Bessis, A. (2004) Impaired synaptic function in the microglial KARAP/DAP12-deficient mouse, *J. Neurosci.*, **24**, 11421–11428.
57. Hayashi, Y., Ishibashi, H., Hashimoto, K., and Nakanishi, H. (2006) Potentiation of the NMDA receptor-mediated responses through the activation of the glycine site by microglia secreting soluble factors, *Glia*, **53**, 660–668.
58. Rodgers, K.M., Hutchinson, M.R., Northcutt, A., Maier, S.F., Watkins, L.R., and Barth, D.S. (2009) The cortical innate immune response increases local neuronal excitability leading to seizures, *Brain*, **132**, 2478–2486.
59. Zhang, J., Malik, A., Choi, H.B., Ko, R.W., Dissing-Olesen, L., and MacVicar, B.A. (2014) Microglial CR3 activation triggers long-term synaptic depression in the hippocampus via NADPH oxidase, *Neuron*, **82**, 195–207.
60. Li, Y., Du, X.F., Liu, C.S., Wen, Z.L., and Du, J.L. (2012) Reciprocal regulation between resting microglial dynamics and neuronal activity *in vivo*, *Dev. Cell*, **23**, 1189–1202.
61. Dityatev, A., and Fellin, T. (2008) Extracellular matrix in plasticity and epileptogenesis, *Neuron Glia Biol.*, **4**, 235–247.
62. Novak, U., and Kaye, A.H. (2000) Extracellular matrix and the brain: components and function, *J. Clin. Neurosci.*, **7**, 280–290.
63. Dansie, L.E., and Ethell, I.M. (2011) Casting a net on dendritic spines: the extracellular matrix and its receptors, *Dev. Neurobiol.*, **71**, 956–981.
64. Mataga, N., Mizuguchi, Y., Hensch, T.K. (2004) Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator, *Neuron*, **44**, 1031–1041.
65. Wintergerst, E.S., Faissner, A., and Celio, M.R. (1996) The proteoglycan DSD-1-PG occurs in perineuronal nets around parvalbumin-immunoreactive interneurons of the rat cerebral cortex, *Int. J. Dev. Neurosci.*, **14**, 249–255.
66. Wang, D., and Fawcett, J. (2012) The perineuronal net and the control of CNS plasticity, *Cell Tissue Res.*, **349**, 147–160.
67. Pyka, M., Wetzel, C., Aguado, A., Geissler, M., Hatt, H., and Faissner, A. (2011) Chondroitin sulfate proteoglycans regulate astrocyte-dependent synaptogenesis and modulate synaptic activity in primary embryonic hippocampal neurons, *Eur. J. Neurosci.*, **33**, 2187–2202.
68. Bradbury, E.J., Moon, L.D., Popat, R.J., King, V.R., Bennett, G.S., Patel, P.N., Fawcett, J.W., and McMahon, S.B. (2002) Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury, *Nature*, **416**, 636–640.
69. Hensch, T.K. (2005) Critical period plasticity in local cortical circuits, *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, 877–888.
70. Carulli D., Pizzorusso T., Kwok J.C., Putignano E., Poli A., Forostyak S., Andrews M.R., Deepa S.S., Glant T.T., and Fawcett, J.W. (2010) Animals lacking link protein have attenuated perineuronal nets and persistent plasticity, *Brain*, **133**, 2331–2347.
71. Gogolla, N., Caroni, P., Luthi, A., and Herry, C. (2009) Perineuronal nets protect fear memories from erasure, *Science*, **325**, 1258–1261.
72. Suzuki, F., Makiura, Y., Guilhem, D., Sorensen, J.C., and Onteniente, B. (1997) Correlated axonal sprouting and dendritic spine formation during kainate-induced neuronal morphogenesis in the dentate gyrus of adult mice, *Exp. Neurol.*, **145**, 203–213.
73. McRae, P.A., and Porter, B.E. (2012) The perineuronal net component of the extracellular matrix in plasticity and epilepsy, *Neurochem. Int.*, **61**, 963–972.
74. Garwood, J., Rigato, F., Heck, N., and Faissner, A. (2001) Tenascin glycoproteins and the complementary ligand DSD-1-PG/phosphacan-structuring the neural extracellular matrix during development and repair, *Restor. Neurol. Neurosci.*, **19**, 51–64.
75. Faissner, A., Heck, N., Dobbertin, A., and Garwood, J., 2006. DSD-1-Proteoglycan/ Phosphacan and receptor protein tyrosine phosphatase-beta isoforms during development and regeneration of neural tissues, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **557**, 25–53.
76. Okamoto, M., Sakiyama, J., Mori, S., Kurazono, S., Usui, S., Hasegawa, M., and Oohira, A. (2003) Kainic acid-induced convulsions cause prolonged changes in the chondroitin sulfate proteoglycans neurocan and phosphacan in the limbic structures, *Exp. Neurol.*, **184**, 179–195.
77. Heck, N., Garwood, J., Loeffler, J.P., Larmet, Y., and Faissner, A. (2004) Differential upregulation of extracellular matrix molecules associated with the appearance of granule cell dispersion and mossy fiber sprouting during epileptogenesis in a murine model of temporal lobe epilepsy, *Neuroscience*, **129**, 309–324.
78. Kurazono, S., Okamoto, M., Sakiyama, J., Mori, S., Nakata, Y., Fukuoka, J., Amano, S., Oohira, A., and Matsui, H., (2001) Expression of brain specific chondroitin sulfate proteoglycans, neurocan and phosphacan, in the developing and adult hippocampus of Ihara's epileptic rats, *Brain Res.*, **898**, 36–48.
79. McRae, P.A., Baranov, E., Rogers, S.L., and Porter, B.E. (2012) Persistent decrease in multiple components of the perineuronal net following status epilepticus, *Eur. J. Neurosci.*, **36**, 3471–3482.
80. Rankin-Gee, E.K., McRae, P.A., Baranov, E., Rogers, S., Wandrey, L., and Porter, B.E. (2015) Perineuronal net degradation in epilepsy, *Epilepsia*, **56**, 1124–1133.
81. Yuan, W., Matthews, R.T., Sandy, J.D., and Gottschall, P.E. (2002) Association between protease-specific proteolytic

cleavage of brevican and synaptic loss in the dentate gyrus of kainate-treated rats, *Neuroscience*, **114**, 1091–1101.
82. Yepes, M., Sandkvist, M., Coleman, T.A., Moore, E., Wu, J.Y., Mitola, D., Bugge, T. H., and Lawrence, D.A. (2002) Regulation of seizure spreading by neuroserpin and tissue-type plasminogen activator is plasminogen-independent, *J. Clin. Invest.*, **109**, 1571–1578.
83. Achuta, V.S., Rezov, V., Uutela, M., Louhivuori, V., Louhivuori, L., and Castren, M.L. (2014) Tissue plasminogen activator contributes to alterations of neuronal migration and activity-dependent responses in fragile X mice, *J. Neurosci.*, **34**,1916–1923.
84. Kurshan, P.T., Phan, A.Q., Wang, G.J., Crane, M.M., Lu, H., and Shen, K. (2014) Regulation of synaptic extracellular matrix composition is critical for proper synapse morphology, *J. Neurosci.*, **34**, 12678–12689.
85. Takacs, E., Nyilas, R., Szepesi, Z., Baracskay, P., Karlsen, B., Rosvold, T., Bjorkum, A. A., Czurko, A., Kovacs, Z., Kekesi, A.K., and Juhasz, G. (2010) Matrix metalloproteinase-9 activity increased by two different types of epileptic seizures that do not induce neuronal death: a possible role in homeostatic synaptic plasticity, *Neurochem. Int.*, **56**, 799–809.
86. Pitkanen, A., Ndode-Ekane, X.E., Lukasiuk, K., Wilczynski, G.M., Dityatev, A., Walker, M.C., Chabrol, E., Dedeurwaerdere, S., Vazquez, N., and Powell, E.M. (2014) Neural ECM and epilepsy, *Prog. Brain Res.*, **214**, 229–262.
87. Iyer, A.M., Zurolo, E., Boer, K., Baayen, J.C., Giangaspero, F., Arcella, A., Di Gennaro, G.C., Esposito, V., Spliet, W.G., Van Rijen, P.C., Troost, D., Gorter, J.A., and Aronica, E. (2010) Tissue plasminogen activator and urokinase plasminogen activator in human epileptogenic pathologies, *Neuroscience*, **167**, 929–945.
88. Lahtinen, L., Huusko, N., Myohanen, H., Lehtivarjo, A. K., Pellinen, R., Turunen, M.P., Yla-Herttuala, S., Pirinen, E., and Pitkanen, A. (2009) Expression of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased during epileptogenesis in the rat hippocampus, *Neuroscience*, **163**, 316–328.
89. Kopjas, N.N., Jones, R.T., Bany, B., and Patrylo, P.R. (2006) Reeler mutant mice exhibit seizures during recovery from isoflurane-induced anesthesia, *Epilepsy Res.*, **69**, 87–91.
90. Slaker, M., Chuchill, L., Todd, R.P., Blacktop, J.M., Zuloaga, D.G., Raber, J., Darling, R.A., Brown, T.E., and Sorg, B.A. (2015) Removal of perineuronal nets in the medial prefrontal cortex impairs the acquisition and reconsolidation of a cocaine-induced conditioned place preference memory, *J. Neurosci.*, **35**, 4190–4202.
91. Geissler, M., Gottschling, C., Aguado, A., Rauch, U., Wetzel, C.H., Hatt, H., and Faissner, A. (2013) Primary hippocampal neurons, which lack four crucial extracellular matrix molecules, display abnormalities of synaptic structure and function and severe deficits in perineuronal net formation, *J. Neurosci.*, **33**, 7742–7755.
92. Schousboe, A., Madsen, K.K., Barker-Haliski, M.L., and White, H.S. (2014) The GABA synapse as a target for antiepileptic drugs: a historical overview focused on GABA transporters, *Neurochem. Res.*, **39**, 1980–1987.
93. Fries, P., Nikolic, D., and Singer, W. (2007) The gamma cycle, *Trends Neurosci.*, **30**, 309–316.
94. Ma, Y., and Prince D.A. (2012) Functional alterations in GABAergic fastspiking interneurons in chronically injured epileptogenic neocortex, *Neurobiol. Dis.*, **47**, 102–113.
95. Sessolo, M., Marcon, I., Bovetti, S., Losi, G., Cammarota, M., Ratto, G.M., Fellin, T., and Carmignoto, G. (2015) Parvalbumin-positive inhibitory interneurons oppose propagation but favor generation of focal epileptiform activity, *J. Neurosci.*, **35**, 9544–9557.
96. Shiri, Z., Manseau, F., Levesque, M., Williams, S., and Avoli, M. (2015) Interneuron activity leads to initiation of low-voltage fast-onset seizures, *Ann. Neurol.*, **77**, 541–546.
97. Saghatelyan, A.K., Nikonenko, A.G., Sun, M., Rolf, B., Putthoff, P., Kutsche, M., Bartsch, U., Dityatev, A., and Schachner, M. (2004) Reduced GABAergic transmission and number of hippocampal perisomatic inhibitory synapses in juvenile mice deficient in the neural cell adhesion molecule L1, *Mol. Cell. Neurosci.*, **26**,191–203.
98. Hoffmann, K., Sivukhina, E., Potschka, H., Schachner, M., Loscher, W., and Dityatev, A. (2009) Retarded kindling progression in mice deficient in the extracellular matrix glycoprotein tenascin-R, *Epilepsia*, **50**, 859–869.
99. Kim, S.Y., Porter, B.E., Friedman, A., and Kaufer, D. (2016) A potential role for glia-derived extracellular matrix remodeling in postinjury epilepsy, *J. Neurosci. Res.*, **94**, 794–803.

MOLECULAR MECHANISMS MEDIATING INVOLVEMENT OF GLIAL CELLS IN PLASTIC BRAIN REORGANIZATION IN EPILEPSY

L. G. Khaspekov* and L. E. Frumkina

Research Center of Neurology, 105064 Moscow, Russia; E-mail: khaspekleon@mail.ru

Received October 29, 2016
Revision received November 28, 2016

We reviewed the literature data on the role of molecular mechanisms in plastic brain reorganizations occurring with the participation of glial cells in epilepsy. In this review, astrocytes as glial elements of pathological plasticity in epilepsy are presented. The involvement of aquaporin-4 in epileptogenic plastic changes is shown. Data concerning participation of microglia and extracellular matrix in deregulation of synaptic transmission and plastic reorganization in epileptic brain tissue are presented.

Keywords: glial cells, neurons, epilepsy, plasticity