

DOI: 10.7868/S0869813918100039

ГИППОКАМПАЛЬНЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ ПРИ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ

© *Е. В. Наслузова, М. В. Глазова, Е. В. Черниговская*

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург, Россия
E-mail: chern755@mail.ru

В обзоре представлены данные, касающиеся особенностей реорганизации гиппокампа, связанных с нарушением нейрогенеза при эпилептиформных состояниях различной этиологии. Приведены данные о влиянии судорожных состояний различной степени тяжести и частоты на уровень пролиферации, миграцию и встраивание новообразованных клеток в гиппокампальную нейрональную сеть, а также описаны аномалии вновь образованных гранулярных клеток. В этой статье делается акцент на возможных объяснениях существующих противоречий в оценке значения нейрогенеза при эпилепсии.

Ключевые слова: нейрогенез, эпилептогенез, гиппокамп, пролиферация.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 10. С. 1152—1162. 2018

E. V. Nasluzova, M. V. Glazova, E. V. Chernigovskaya. EPILEPSY AND HIPPOCAMPAL NEUROGENESIS. I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia; e-mail: chern755@mail.ru.

The review presents data on the features of the reorganization of the hippocampus associated with aberrant neurogenesis caused by status epilepticus of various etiologies. Presented data concern the effects of seizures of different severity and frequency on the proliferation, migration and incorporation of new-born cells in the hippocampal neuronal network. In the review we also described the anomalies of newly formed granular cells, which are characterized by an increasing number of basal dendrites, branching of mossy fibers and the formation of cyclic epileptic network.

Key words: neurogenesis, epilepsy, hippocampus, proliferation.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 10. P. 1152—1162. 2018

ГИППОКАМПАЛЬНЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ У ВЗРОСЛЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Долгое время считалось, что мозг практически неспособен к регенерации и нейрогенез у взрослых млекопитающих не происходит. Однако в 1962 г. J. Altman продемонстрировал, что митотически активные клетки-предшест-

венники сохраняются в мозге взрослых крыс и служат источником новых нейронов [1]. Ряд последующих исследований позволил продемонстрировать, что нейрогенез во взрослом состоянии происходит почти у всех млекопитающих, включая человека [2–4]. У млекопитающих описаны две основные нейрогенные ниши в мозге: субвентрикулярная зона латеральных желудочков и субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа.

Субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа — одна из ниш, содержащих стволовые клетки во взрослом мозге млекопитающих. В узкой полосе между гранулярным клеточным слоем и хилусом существует уникальная микросреда, которая позволяет поддерживать популяцию нейрональных стволовых клеток. Здесь происходит пролиферация нейрональных стволовых клеток и их последующая дифференцировка в гранулярные клетки зубчатой извилины. Образованные во взрослом организме гранулярные клетки зубчатой извилины проходят через несколько последовательных стадий развития, прежде чем становятся функционально интегрированными в гиппокампальную нейрональную сеть. Клетки первого типа, или глиоподобные клетки, представляют собой популяцию нейрональных стволовых клеток и дают начало пролиферирующим промежуточным клеткам-предшественникам (тип 2). Те в свою очередь дают начало нейробластам (тип 3), которые в дальнейшем дифференцируются в зрелые гранулярные клетки зубчатой извилины. Кроме популяции нейрональных клеток-предшественников эта область содержит и другие типы клеток, экспрессирующие цитокины, факторы роста и нейротрансмиттеры, в том числе ГАМК. Считается, что эти клетки создают необходимые условия для нейрогенеза [5].

Гиппокампальный нейрогенез у взрослых животных функционально связан с обучением и памятью. С возрастом уровень нейрогенеза снижается, что совпадает по времени с уменьшением способности мозга восстанавливаться после травмы. Считается, что нейрогенез играет существенную роль для поддержания психического здоровья и восстановления после инсульта, а также при депрессии, болезни Гентингтона и Паркинсона [6–10]. Однако роль нейрогенеза в патогенезе болезни Альцгеймера и при эпилепсии неоднозначна. Например, часть исследователей заявляет, что процесс нейрогенеза нарушается при болезни Альцгеймера, в то время как другие исследователи говорят об увеличении уровня нейрогенеза [11–13]. Возможно, противоречия объясняются тем, что уровень нейрогенеза разными исследователями анализировался на разных стадиях заболевания и в разном возрасте. Кроме того, существует предположение, что повышенный уровень нейрогенеза при болезни Альцгеймера носит компенсаторный характер [14]. При эпилепсии функциональное значение нейрогенеза в настоящее время до конца не определено.

ГИППОКАМПАЛЬНЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ У ВЗРОСЛЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ПРИ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ

Изменения в анатомической структуре зубчатой извилины и хилуса, связанные с эпилепсией, могут иметь первостепенное значение для инициации и развития судорожных состояний. В гиппокампе у пациентов, страдающих височной парциальной эпилепсией, наблюдаются многочисленные клеточные аномалии, включая уменьшение количества пирамидных клеток в СА1 и СА3, и гиппокампальный астроглиоз. Нарушения, наблюдаемые в хилусе, известные как эндосфорияльный склероз, являются одним из самых характерных признаков височной парциальной эпилепсии [15]. Кроме того, в зубчатой

извилине наблюдается ветвление мшистых волокон, дисперсия гранулярного слоя, появление эктопических клеток в хилусе, а также увеличение плотности базальных дендритов нейронов [16]. В гиппокампе у грызунов под действием пилокарпина, вызывающего эпилептический статус, наблюдаются сходные изменения: ветвление мшистых волокон, дисперсия гранулярного клеточного слоя, появление эктопических клеток, увеличение плотности базальных дендритов [17]. Повышенный уровень нейрогенеза также вносит вклад в развитие эпилепсии, однако функциональное значение нейрогенеза при развитии эпилептиформных состояний в настоящее время не установлено. Рассмотрим подробнее вероятные последствия аберрантного нейрогенеза, приводящие к нарушению в работе гиппокампа.

Для ряда экспериментальных моделей височной парциальной эпилепсии *in vivo* показано значительное увеличение пролиферативной активности клеток-предшественников и ускоренное созревание нейронов на начальных стадиях эпилептогенеза. Однако на более поздних стадиях происходит понижение уровня пролиферации. Показано, в частности, что клеточная пролиферация в зубчатой извилине возрастает в 5—10 раз спустя некоторый латентный период (продолжительностью в несколько дней или несколько недель) после судорожных припадков, вызванных введением пилокарпина или каината [18—20]. В зубчатой извилине это резкое увеличение уровня пролиферативной активности обусловлено активной пролиферацией глиоподобных нейрональных клеток-предшественников [21].

Показано, что 75—90 % вновь образованных после судорожного припадка клеток начинают экспрессировать маркеры зрелых нейронов в течение четырех недель [19, 22]. Кроме того, предполагается, что судорожные припадки ускоряют созревание и интеграцию вновь образованных нейронов [23].

Приблизительно через 3—4 недели после судорожного припадка уровень пролиферации возвращается к исходному [19]. Необходимо отметить, что хроническая височная парциальная эпилепсия сопровождается сниженным уровнем нейрогенеза. Показано, что пролиферативная активность существенно падает к пятому месяцу при введении каината [24].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ВНОВЬ ОБРАЗОВАННЫХ ГРАНУЛЯРНЫХ КЛЕТОК

Одним из способов понять, какую роль играет нейрогенез у взрослых млекопитающих в эпилептогенезе, является селективное ингибирование нейрогенного процесса, индуцированного эпилептиформной активностью. Если вновь образованные гранулярные клетки способствуют эпилептогенезу, тогда ингибирование нейрогенеза должно иметь протективный эффект. Эта гипотеза была проверена на модели эпилепсии — киндлинге, вызванном стимуляцией амигдалы. Известно, что присоединение полисиаловой кислоты к нейрональным молекулам клеточной адгезии важно для протекания нейрогенеза во взрослом мозге [25]. Эту реакцию можно заблокировать введением эндонейраминидазы (EndoN) [26, 27]. Введение EndoN в амигдалу действительно снижало уровень гиппокампальной пролиферации, но приводило к снижению судорожного порога. При этом количество эктопических гранулярных клеток в хилусе значительно уменьшалось [20, 27]. Это демонстрирует, что частичное ингибирование аберрантной миграции вновь образованных гранулярных клеток не препятствовало эпилептогенному процессу, по крайней мере при киндлинге, являющемся моделью эпилепсии у человека. Дальнейшие исследова-

дования, выполненные на этой же модели, продемонстрировали, что введение EndoN не предотвращает развитие спонтанных припадков [27].

С другой стороны, К. Н. Jung и соавт. [25] использовали длительную инфузию цитозин-b-D-арабинофуранозида, антимитотического агента, для того чтобы заблокировать пролиферацию нейронов в пилокарпиновой модели эпилепсии. Они продемонстрировали, что при этом вероятность развития спонтанных повторяющихся припадков достоверно снижалась, это указывает на важную роль вновь образованных клеток в развитии судорожной активности после введения пилокарпина. Однако интересно отметить, что снижение пролиферативной активности нейронов никак не сказывалось на таком явлении, как ветвление мшистых волокон.

Таким образом, в некоторых случаях ингибирование нейрогенеза уменьшает частоту судорожных припадков и способствует восстановлению когнитивных функций, что подтверждает предположение о том, что aberrantly встроенные вновь образованные клетки проэпилептогенны [28]. Однако в других случаях было показано, что ингибирование нейрогенеза, напротив, способствовало повышению судорожной готовности, увеличивая частоту судорожных припадков и их продолжительность [29]. Также отмена нейрогенеза после манифестации заболевания может уменьшать частоту припадков, но увеличивать их продолжительность [28]. Недавно было продемонстрировано, что судорожные припадки малой интенсивности снижают уровень нейрогенеза, в то время как интенсивные способствуют тому, что нейрональные стволовые клетки дифференцируются в глиальные, что приводит к глиозу [30]. Это подчеркивает, насколько важно понимать этиологию и патогенез заболевания, в частности эпилепсии.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ВНОВЬ ОБРАЗОВАННЫХ ЭКТОПИЧЕСКИХ ГРАНУЛЯРНЫХ КЛЕТОК ХИЛУСА

Одной из предполагаемых функций зубчатой извилины является функция «привратника». Благодаря высокой доле тормозной иннервации гранулярных клеток по сравнению с возбуждающей [31] зубчатая извилина ограничивает количество возбуждающих сигналов и таким образом контролирует уровень возбуждения. Фактически иннервация ГАМКергических интернейронов гранулярными клетками является механизмом отрицательной обратной связи, который контролирует возбудимость гиппокампа [32]. У грызунов, подверженных эпилептиформной активности, зубчатая извилина не справляется со своей задачей [33, 34]. Причиной нарушений в работе гиппокампа может быть реорганизация нейрональных связей, вызванная aberrantным нейрогенезом. В рамках концепции о том, что aberrantные гранулярные клетки вносят вклад в развитие нарушений нейрональной сети и эпилептогенез, предполагается функциональная интеграция этих клеток в гиппокампальные нейрональные сети. Сдвиг в соотношении возбуждения и торможения может происходить в результате встраивания вновь образованных клеток, обладающих различающимися электрофизиологическими характеристиками [35], а также aberrantным синаптогенезом.

Одной из характерных особенностей aberrantного нейрогенеза, вызванного судорожными припадками, является миграция аномальных вновь образованных гранулярных клеток в хилус зубчатой извилины, а не в гранулярный клеточный слой. Эти клетки называют ectopic гранулярными клетками хилуса. Ectopic клетки встраиваются в нейрональную сеть зубчатой

извилины и получают возбуждающую иннервацию от других гранулярных клеток. Показано, что коллатерали их аксонов образуют проекции в область СА3, формируя синаптические контакты с мшистыми волокнами гранулярных клеток и ГАМКергическими интернейронами, иннервирующими пирамидные клетки СА3 [36]. Таким образом, формируются циклические связи [37], приводящие к гипервозбуждению гиппокампа и усилению эпилептиформной активности. Кроме того, показано, что эктопические гранулярные клетки хилуса характеризуются постоянно повышенной активностью по сравнению с гранулярными клетками зубчатой извилины [36]. Несмотря на то что эктопические гранулярные клетки хилуса составляют небольшой процент от числа гранулярных клеток зубчатой извилины, их возбуждение может приводить к активации большей популяции гранулярных клеток зубчатой извилины и вызывать эпилептиформную активность за счет реципрокных синаптических контактов [36]. Было показано [38], что циклические связи также формируются между гранулярными клетками и в здоровом мозге, однако в меньшем количестве и, вероятно, только временно. Следовательно, образование циклических связей между гранулярными клетками, возможно, не является уникальной чертой зубчатой извилины в эпилептизированном мозге, но их относительное количество может быть увеличено из-за эпилептиформной активности или эпилептиформная активность может стабилизировать эти связи и, следовательно, циклические связи могут вносить значительный вклад в процесс эпилептогенеза [39]. Подробно эта гипотезой рассмотрена в обзоре Н. В. Гуляевой [40].

Н. Е. Scharfman и соавт. [41] на пилокарпиновой модели эпилепсии показали, что эктопические гранулярные клетки хилуса экспрессируют *c-fos* (ген раннего ответа) после спонтанных припадков, что подтверждает их активное участие в формировании эпилептических связей. Также на пилокарпиновой модели эпилепсии продемонстрировано, что число эктопических гранулярных клеток хилуса коррелирует с числом спонтанных судорожных припадков [17, 42].

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ВНОВЬ ОБРАЗОВАННЫХ ГРАНУЛЯРНЫХ КЛЕТОК ЗУБЧАТОЙ ИЗВИЛИНЫ

Значительная часть вновь образованных клеток мигрирует в гранулярный слой зубчатой извилины, где интегрируется в существующую нейрональную сеть. Однако в эпилептизированном мозге эти клетки имеют ряд структурных и функциональных особенностей. R. Y. Pun и соавт. [43] показали, что вновь образованные гранулярные клетки играют ведущую роль в ветвлении мшистых волокон. Они использовали нокауты по гену, ответственному за синтез PTEN, который был выключен только во вновь образованных гранулярных клетках, что привело к гиперактивации mTOR-сигнального пути и аномальному развитию этих клеток. Увеличение числа таких нокаутированных клеток коррелировало с усилением ветвления мшистых волокон — аксонов эктопических гранулярных клеток. Необходимо отметить, что животные, у которых количество нокаутированных клеток было незначительным и ветвления мшистых волокон не наблюдалось, демонстрировали эпилептиформную активность [44]. Ветвление мшистых волокон показано во многих моделях эпилепсии [16, 45, 46]. Мшистые волокна образуют контакты с апикальными дендритами гранулярных клеток, и только небольшой их процент образует контакты с ГАМКергическими интернейронами [47]. Такая реорганизация зубчатой извилины способствует формированию эпилептогенного очага. Од-

нако существуют исследования, которые показывают, что вновь образованные гранулярные клетки максимально подвержены гипервозбуждению сразу после индукции судорожного припадка, до того как обнаруживается ветвление мшистых волокон [48], т. е. функциональное значение усиления ветвления мшистых волокон в эпилептогенезе до конца не установлено. Более того, показано, что у крыс линии WAR многократные судорожные припадки не привели к усилению ветвления мшистых волокон [49].

Второй морфологической характеристикой вновь образованных в эпилептизированном мозге гранулярных нейронов являются базальные дендриты нейронов зубчатой извилины, которые обычно исчезают во время развития клетки [50]. Увеличение количества базальных дендритов наблюдалось в различных моделях эпилепсии [47, 51, 52]. R. Ribak и соавт. [53] были первыми, кто указал на участие базальных дендритов гранулярных нейронов в циклических связях гиппокампа за счет формирования синаптических связей с мшистыми волокнами. В. L. Murphy и соавт. [54] обнаружили, что гранулярные клетки образуют базальные дендриты сразу после индукции судорожного припадка после введения каината. Однако в это время выявляется лишь небольшое число вновь образованных клеток. Это указывает на то, что базальные дендриты образуются и на тех гранулярных клетках, которые появились еще до приступа, и на то, что вновь образованные гранулярные клетки не единственный тип клеток, который претерпевает морфологические изменения в результате эпилептиформной активности.

Таким образом, описанные нарушения в путях миграции и в морфофункциональных характеристиках вновь образованных клеток при эпилепсии позволяют предположить их проэпилептическую роль. Однако некоторые исследователи заявили о протективной функции вновь образованных клеток при эпилептогенезе [55, 56]. Это противоречие отчасти объясняет предположение В. L. Murphy и соавт. [54], что вновь образованные гранулярные клетки, которые встраиваются в гранулярный клеточный слой, могут по-разному интегрироваться в существующую нейрональную сеть, образуя разное количество шипиков, а также формируя различные дендриты. Таким образом, часть этих клеток имеет протективную функцию, в то время как другие способствуют эпилептогенезу. Вновь образованные гранулярные клетки можно разделить на две группы, отличающиеся по месту встраивания и возбудимости. Первая группа, в которую входит большая часть вновь образованных клеток, отличается пониженной плотностью шипиков, что указывает на их сниженную возбудимость. Однако около 10 % вновь образованных нейронов отличаются повышенной плотностью шипиков, а также образуют длинные базальные дендриты. Клетки с базальными дендритами имеют больше синаптических контактов с мшистыми волокнами, т. е. большую степень интеграции в проэпилептогенные гиппокампальные сети. Несмотря на то что большая часть вновь образованных гранулярных клеток гиповозбудимы и мигрируют в гранулярный клеточный слой, где, вероятно, выполняют протективные функции, другая, меньшая, часть клеток гипервозбудимы. Они тоже встраиваются в существующую гиппокампальную сеть, образуя циклические глутаматергические нейрональные сети. Таким образом, суммарное влияние на эпилептогенный процесс может зависеть от относительного вклада каждой из этих двух различных клеточных популяций [54]. По-прежнему неизвестно, что направляет и регулирует развитие этих двух популяций клеток. Ряд авторов утверждает, что число и продолжительность судорожных припадков не влияют на скорость и другие характеристики нейрогенеза у взрослых животных [57, 58]. Однако другие исследователи обнаружили, что продолжительность и интен-

сивность судорожных припадков могут быть ключевыми факторами, определяющими характеристики вновь образованных гранулярных клеток [59, 60]. Гранулярные клетки, образовавшиеся в результате интенсивных судорожных припадков, вероятно, чаще становятся гипервозбудимыми, в то время как клетки, образованные в результате менее интенсивных судорожных припадков, преимущественно становятся гиповозбудимыми. Предполагается, что действие этих гипервозбудимых клеток противоположно по направленности действию тормозных нейронов в гиппокампе, что приводит к снижению тормозной иннервации и способствует эпилептогенному процессу [39].

Таким образом, соотношение гипо- и гипервозбудимых клеток, обусловленное интенсивностью судорожных припадков, может быть одним из ключевых факторов, определяющих последствия эпилептогенного процесса [39]. Подводя итог, можно сказать, что В. L. Murphy и соавт. [54] предложили необычайно интересную и перспективную гипотезу, которая, вероятно, поможет объяснить те многочисленные противоречия, которые возникают при изучении этого вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существует множество исследований, подтверждающих, что судорожная активность на начальных стадиях эпилептогенеза ассоциируется с увеличением уровня пролиферации в гиппокампе [18, 19]. Однако неизвестно, может ли повышенная пролиферативная активность гиппокампа предшествовать и способствовать развитию эпилептиформной активности. Накопленные данные свидетельствуют, что эпилептиформная активность нарушает тем или иным образом последующие стадии нейрогенеза, в частности может влиять на миграцию [36], скорость дифференцировки [23], изменять характер образования дендритов и, вероятно, аксонов [16, 61]. Также эпилептиформная активность нарушает интеграцию вновь образованных нейронов в существующие нейрональные сети и изменяет нормальные электрофизиологические характеристики вновь образованных гранулярных клеток зубчатой извилины [62]. Кроме того, в ряде случаев увеличивается количество астроцитов [15], это позволяет предполагать, что может изменяться и направленность дифференцировки вновь образованных клеток. Вопрос о том, почему и каким образом происходят все эти изменения, остается открытым.

Суммируя все известные данные, можно сказать, что вопрос о том, как влияют все наблюдаемые и предполагаемые нарушения на эпилептогенез, по-прежнему не имеет однозначного ответа. Часть исследований подтвердила протективный эффект нейрогенеза у взрослых животных [55, 56], в то время как другие обнаружили указания, что нейрогенез способствует эпилептогенному процессу [52, 56, 60, 62, 63]. Существуют также данные, что вновь образованные гранулярные клетки не играют существенной роли в эпилептогенезе [20, 27, 64], и все наблюдаемые клеточные аномалии лишь сопутствуют эпилептогенезу, но не имеют серьезных последствий. Таким образом, вопрос о том, каково значение нейрогенеза, индуцированного эпилептиформной активностью, также остается открытым. Как было указано выше, вероятно, вклад вновь образованных клеток в эпилептогенез зависит от соотношения клеток с различными электрофизиологическими характеристиками.

Работа выполнена при поддержке госзадания по теме № АААА-А18-118012290371-3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Altman J.* Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*. 135 (3509): 1127—1128. 1962.
- [2] *Rakic P., Nowakowski R. S.* The time of origin of neurons in the hippocampal region of the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 196 (1): 99—128. 1981.
- [3] *Eriksson P. S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.-M., Nordborg C., Peterson D. A., Gage F. H.* Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 4 (11): 1313—1317. 1998.
- [4] *Spalding K. L., Bhardwaj R. D., Buchholz B. A., Druid H., Frisen J.* Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell*. 122 (1): 133—143. 2005.
- [5] *Goncalves J. T., Schafer S. T., Gage F. H.* Adult neurogenesis in the hippocampus: From stem cells to behavior. *Cell*. 167 (4): 897—914. 2016.
- [6] *Duman R. S., Li N.* A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 367 (1601): 2475—2484. 2012.
- [7] *Gil J. M., Mohapel P., Araujo I. M., Popovic N., Li J. Y., Brundin P., Petersen A.* Reduced hippocampal neurogenesis in R6/2 transgenic Huntington's disease mice. *Neurobiol. Dis.* 20 (3): 744—751. 2005.
- [8] *Hoglinger G. U., Rizk P., Muriel M. P., Duyckaerts C., Oertel W. H., Caille I., Hirsch E. C.* Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat. Neurosci.* 7 (7): 726—735. 2004.
- [9] *Jacobs B. L., van Praag H., Gage F. H.* Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol. Psychiatry*. 5 (3): 262—269. 2000.
- [10] *Peng L., Bonaguidi M. A.* Function and dysfunction of adult hippocampal neurogenesis in regeneration and disease. *Am. J. Pathol.* 188 (1): 23—28. 2018.
- [11] *Clelland C. D., Choi M., Romberg C., Clemenson G. D., jr., Fragniere A., Tyers P., Jessberger S., Saksida L. M., Barker R. A., Gage F. H., Bussey T. J.* A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*. 325: 210—213. 2009.
- [12] *Lazarov O., Mattson M. P., Peterson D. A., Pimplikar S. W., van Praag H.* When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends Neurosci.* 33: 569—579. 2010.
- [13] *Jin K., Peel A. L., Mao X. O., Xie L., Cottrell B. A., Henshall D. C., Greenberg D. A.* Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 101(1): 343—347. 2004.
- [14] *Mu Y., Gage F. H.* Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 6: 85. 2011.
- [15] *Margerison J. H., Corsellis J. A.* Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*. 89 (3): 499—530. 1966.
- [16] *Sutula T., He X. X., Cavazos J., Scott G.* Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science*. 239 (4844): 1147—1150. 1988.
- [17] *Mello L. E., Cavalheiro E. A., Tan A. M., Kupfer W. R., Pretorius J. K., Babb T. L., Finch D. M.* Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia*. 34 (6): 985—995. 1993.
- [18] *Gray W. P., Sundstrom L. E.* Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Brain Res.* 790 (1—2): 52—59. 1998.
- [19] *Parent J. M., Yu T. W., Leibowitz R. T., Geschwind D. H., Sloviter R. S., Lowenstein D. H.* Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 17 (10): 3727—3738. 1997.
- [20] *Pekcec A., Lupke M., Baumann R., Seifert H., Potschka H.* Modulation of neurogenesis by targeted hippocampal irradiation fails to affect kindling progression. *Hippocampus*. 21 (8): 866—876. 2011.
- [21] *Huttmann K., Sadgrove M., Wallraff A., Hinterkeuser S., Kirchhoff F., Steinhauser C., Gray W. P.* Seizures preferentially stimulate proliferation of radial glia-like astrocytes in the adult dentate gyrus: functional and immunocytochemical analysis. *Eur. J. Neurosci.* 18 (10): 2769—2778. 2003.

[22] *Jessberger S., Römer B., Babu H., Kempermann G.* Seizures induce proliferation and dispersion of doublecortin-positive hippocampal progenitor cells. *Exp. Neurology.* 196 (2): 342—351. 2005.

[23] *Overstreet-Wadiche L. S., Bromberg D. A., Bensen A. L., Westbrook G. L.* Seizures accelerate functional integration of adult-generated granule cells. *J. Neurosci.* 26 (15): 4095—4103. 2006.

[24] *Hattiangady B., Rao M. S., Shetty A. K.* Chronic temporal lobe epilepsy is associated with severely declined dentate neurogenesis in the adult hippocampus. *Neurobiol. Dis.* 17 (3): 473—490. 2004.

[25] *Jung K.-H., Chu K., Kim M., Jeong S.-W., Song Y.-M., Lee S.-T., Kim J.-Y., Lee S. K., Roh J.-K.* Continuous cytosine-b-D-arabinofuranoside infusion reduces ectopic granule cells in adult rat hippocampus with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. *Eur. J. Neurosci.* 19 (12): 3219—3226. 2004.

[26] *Kleene R., Schachner M.* Glycans and neural cell interactions. *Nat. Rev. Neurosci.* 5 (3): 195—208. 2004.

[27] *Pekcec A., Muhlenhoff M., Gerardy-Schahn R., Potschka H.* Impact of the PSA-NCAM system on pathophysiology in a chronic rodent model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 27 (1): 54—66. 2007.

[28] *Cho K. O., Lybrand Z. R., Ito N., Brulet R., Tafacory F., Zhang L., Good L., Ure K., Kernie S. G., Birnbaum S. G., Scharfman H. E., Eisch A. J., Hsieh J.* Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nat. Commun.* 6: 6606. 2015.

[29] *Iyengar S. S., LaFrancois J. J., Friedman D., Drew L. J., Denny C. A., Burghardt N. S., Wu M. V., Hsieh J., Hen R., Scharfman H. E.* Suppression of adult neurogenesis increases the acute effects of kainic acid. *Exp. Neurol.* 264: 135—149. 2015.

[30] *Sierra A., Martín-Suárez S., Valcárcel-Martín R., Pascual-Brazo J., Aelvoet S.-A., Abiega O., Deudero J. J., Brewster A. L., Bernales I., Anderson A. E.* Neuronal hyperactivity accelerates depletion of neural stem cells and impairs hippocampal neurogenesis. *Cell Stem Cell.* 16 (5): 488—503. 2015.

[31] *Hsu D.* The dentate gyrus as a filter or gate: a look back and a look ahead. *Progr. Brain Res.* 163: 601—613. 2007.

[32] *Lawrence J. J., McBain C. J.* Interneuron diversity series: containing the detonation-forward inhibition in the CA3 hippocampus. *Trends Neurosci.* 26 (11): 631—640. 2003.

[33] *Heinemann U., Beck H., Dreier J. P., Ficker E., Stabel J., Zhang C. L.* The dentate gyrus as a regulated gate for the propagation of epileptiform activity. *Epilepsy Res. (Suppl. 7):* 273—280. 1992.

[34] *Lothman E. W., Stringer J. L., Bertram E. H.* The dentate gyrus as a control point for seizures in the hippocampus and beyond. *Epilepsy Res. (Suppl. 7):* 301—313. 1992.

[35] *Danzer S. C.* Depression, stress, epilepsy and adult neurogenesis. *Exp. Neurol.* 233 (1): 22—32. 2012.

[36] *Dashtipour K., Tran P. H., Okazaki M. M., Nadler J. V., Ribak C. E.* Ultrastructural features and synaptic connections of hilar ectopic granule cells in the rat dentate gyrus are different from those of granule cells in the granule cell layer. *Brain Res.* 890 (2): 261—271. 2001.

[37] *Scharfman H. E., Goodman J. H., Sollas A. L.* Granule-like neurons at the Hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: Functional implications of seizure-induced neurogenesis. *J. Neurosci.* 20 (16): 6144—6158. 2000.

[38] *Vivar C., van Praag H.* Functional circuits of new neurons in the dentate gyrus. *Front. Neural. Circuits.* 7: 15. 2013.

[39] *Bielefeld P., van Vliet E. A., Gorter J. A., Lucassen P. J., Fitzsimons C. P.* Different subsets of newborn granule cells: a possible role in epileptogenesis? *Eur. J. Neurosci.* 39 (1): 1—11. 2014.

[40] *Gulyaeva N. V.* Aberrant neurogenesis in adult epileptic brain: Compensatory or pathologic. *J. Neurochem.* 4 (2): 84—89. 2010.

[41] *Scharfman H. E., Sollas A. L., Goodman J. H.* Spontaneous recurrent seizures after pilocarpine-induced status epilepticus activate calbindin-immunoreactive hilar cells of the rat dentate gyrus. *Neuroscience.* 111 (1): 71—81. 2002.

[42] *Hester M. S., Danzer S. C.* Accumulation of abnormal adult-generated hippocampal granule cells predicts seizure frequency and severity. *J. Neurosci.* 33 (21): 8926—8936. 2013.

[43] Pun R. Y., Rolle I. J., Lasarge C. L., Hosford B. E., Rosen J. M., Uhl J. D., Schmeltzer S. N., Faulkner C., Bronson S. L., Murphy B. L., Richards D. A., Holland K. D., Danzer S. C. Excessive activation of mTOR in postnatally generated granule cells is sufficient to cause epilepsy. *Neuron*. 75 (6): 1022—1034. 2012.

[44] Gorter J. A., van Vliet E. A., Aronica E., Lopes da Silva F. H. Progression of spontaneous seizures after status epilepticus is associated with mossy fibre sprouting and extensive bilateral loss of hilar parvalbumin and somatostatin-immunoreactive neurons. *Eur. J. Neurosci*. 13 (4): 657—669. 2001.

[45] Okazaki M. M., Evenson D. A., Nadler J. V. Hippocampal mossy fiber sprouting and synapse formation after status epilepticus in rats: visualization after retrograde transport of biocytin. *J. Comp. Neurol*. 352 (4): 515—534. 1995.

[46] Represa A., Niquet J., Pollard H., Ben-Ari Y. Cell death, gliosis, and synaptic remodeling in the hippocampus of epileptic rats. *J. Neurobiol*. 26 (3): 413—425. 1995.

[47] Buckmaster P. S., Dudek F. E. In vivo intracellular analysis of granule cell axon reorganization in epileptic rats. *J. Neurophysiol*. 81 (2): 712—721. 1999.

[48] Sloviter R. S. Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate-treated rats. *Neurosci. Lett*. 137 (1): 91—96. 1992.

[49] Romcy-Pereira R. N., Garcia-Cairasco N. Hippocampal cell proliferation and epileptogenesis after audiogenic kindling are not accompanied by mossy fiber sprouting or fluoro-jade staining. *Neuroscience*. 119 (2): 533—546. 2003.

[50] Seress L., Mrzljak L. Basal dendrites of granule cells are normal features of the fetal and adult dentate gyrus of both monkey and human hippocampal formations. *Brain Res*. 405 (1): 169—174. 1987.

[51] Shapiro L. A., Korn M. J., Ribak C. E. Newly generated dentate granule cells from epileptic rats exhibit elongated hilar basal dendrites that align along GFAP-immunolabeled processes. *Neuroscience*. 136 (3): 823—831. 2005.

[52] Dashtipour K., Wong A. M., Obenaus A., Spigelman I., Ribak C. E. Temporal profile of hilar basal dendrite formation on dentate granule cells after status epilepticus. *Epilepsy Res*. 54 (2—3): 141—151. 2003.

[53] Ribak C. E., Tran P. H., Spigelman I., Okazaki M. M., Nadler J. V. Status epilepticus-induced hilar basal dendrites on rodent granule cells contribute to recurrent excitatory circuitry. *J. Comp. Neurol*. 428 (2): 240—253. 2000.

[54] Murphy B. L., Hofacer R. D., Faulkner C. N., Loepke A. W., Danzer S. C. Abnormalities of granule cell dendritic structure are a prominent feature of the intrahippocampal kainic acid model of epilepsy despite reduced postinjury neurogenesis. *Epilepsia*. 53 (5): 908—921. 2012.

[55] Jakubs K., Nanobashvili A., Bonde S., Ekdahl C. T., Kokaia Z., Kokaia M., Lindvall O. Environment matters: synaptic properties of neurons born in the epileptic adult brain develop to reduce excitability. *Neuron*. 52 (6): 1047—1059. 2006.

[56] Wood J. C., Jackson J. S., Jakubs K., Chapman K. Z., Ekdahl C. T., Kokaia Z., Kokaia M., Lindvall O. Functional integration of new hippocampal neurons following insults to the adult brain is determined by characteristics of pathological environment. *Exp. Neurol*. 229 (2): 484—493. 2011.

[57] Jafari M., Soerensen J., Bogdanovic R. M., Dimou L., Gotz M., Potschka H. Long-term genetic fate mapping of adult generated neurons in a mouse temporal lobe epilepsy model. *Neurobiol. Dis*. 48 (3): 454—463. 2012.

[58] Parent J. M., Janumpalli S., McNamara J. O., Lowenstein D. H. Increased dentate granule cell neurogenesis following amygdala kindling in the adult rat. *Neurosci. Lett*. 247 (1): 9—12. 1998.

[59] Mohapel P., Ekdahl C. T., Lindvall O. Status epilepticus severity influences the long-term outcome of neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Neurobiol. Dis*. 15 (2): 196—205. 2004.

[60] Hung Y. W., Yang D. I., Huang P. Y., Lee T. S., Kuo T. B., Yiu C. H., Shih Y. H., Lin Y. Y. The duration of sustained convulsive seizures determines the pattern of hippocampal neurogenesis and the development of spontaneous epilepsy in rats. *Epilepsy Res*. 98 (2—3): 206—215. 2012.

[61] Babb T., Kupfer W., Pretorius J., Crandall P., Levesque M. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience*. 42 (2): 351—363. 1991.

[62] *Murphy B. L., Pun R. Y., Yin H., Faulkner C. R., Loepke A. W., Danzer S. C.* Heterogeneous integration of adult-generated granule cells into the epileptic brain. *J. Neurosci.* 31 (1): 105—117. 2011.

[63] *Zhan R. Z., Timofeeva O., Nadler J. V.* High ratio of synaptic excitation to synaptic inhibition in hilar ectopic granule cells of pilocarpine-treated rats. *J. Neurophysiol.* 104 (6): 3293—3304. 2010.

[64] *Radley J. J., Jacobs B. L.* 5-HT_{1A} receptor antagonist administration decreases cell proliferation in the dentate gyrus. *Brain Res.* 955 (1—2): 264—267. 2002.

Поступила 24 VII 2018
После доработки 6 IX 2018