

АСТРОЦИТЫ И ПЛАСТИЧНОСТЬ СИНАПСОВ.
ЧАСТЬ II. ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС И ПЕРИНЕЙРОНАЛЬНАЯ СЕТЬВадим Николаевич Швалеv¹, Александр Алексеевич Сосунов², Юрий Александрович Челышев³¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии,
121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15А, e-mail: vadim.shvalev@mail.ru,²Колумбийский университет, Нью-Йорк, 10032, США, e-mail: aas190@cumc.columbia.edu,³Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49,
e-mail: chelyshev-kzn@yandex.ru

Реферат. Рассмотрено участие астроцитов в образовании внеклеточного матрикса (ВКМ) ЦНС, значение ВКМ и его специализированной формы, перинейрональной сети, в синаптогенезе и пластичности синапсов в зрелом мозге. В аспекте понимания механизмов шизофрении приведены данные об элиминации и пластичности синапсов, роли молекул комплемента и некоторых генов риска, которые экспрессируются астроцитами и влияют на синаптогенез и функцию синапсов.

Ключевые слова: синапс, астроциты, внеклеточный матрикс, перинейрональная сеть.

ASTROCYTES AND SYNAPTIC PLASTICITY. PART II.
EXTRACELLULAR MATRIX AND PERINEURONAL NET

Vadim N. Shvalev, Alexander A. Sosunov, Yuri A. Chelyshev

¹National medical research cardiology centre, 121552, Moscow,
3-rd Cherepkovskaya str. 15A, e-mail: vadim.shvalev@mail.ru,²Columbian University, New York, 10032, USA, e-mail: aas190@
cumc.columbia.edu, ³Kazan state medical university, 420012, Kazan,
Butlerov str., 49, e-mail: chelyshev-kzn@yandex.ru

Here we present modern data on astrocyte participation in the formation of extracellular matrix (ECM) and its specialization in the perineuronal nets (PNN) and significance of ECM/PNN in synaptogenesis and synaptic plasticity. Special attention was given to schizophrenia and ECM alterations as a critical mechanism in synaptic pathology in the schizophrenia.

Key words: synapse, astrocytes, extracellular matrix, perineuronal nets.

Важный аспект роли астроцитов в синаптогенезе и функционировании синапсов связан с внеклеточным матриксом (ВКМ). Он участвует во множестве физиологических, а также патологических процессов в ЦНС, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, эпилепсия и травма.

Категории внеклеточный матрикс и перинейрональная сеть. Внеклеточное пространство составляет около 20% объема мозга [34]. В нем присутствует комплекс внеклеточных белков, полисахаридов и липидов. Основными компонентами матрикса являются гиалуронат, хондроитинсульфат протеогликанов из семейства лектиканов, в том числе агрекан, нейрокан, версикан и бревикан, линкерные белки (Crtl1/Hapln1

и Bra2/Hapln4) и тенасцины R и C. Все молекулы матрикса синтезируются в основном нейронами и астроцитами [43] и присутствуют во всех частях ЦНС, хотя и в разных количествах [10]. Состав матрикса варьирует в разных частях ЦНС, что определяется особенностями синтеза и расщепления его молекул. Последнее регулируется матриксными металлопротеиназами (ММП), которые секретируются астроцитами в неактивной форме и активируются внеклеточными протеиназами.

Изначально внеклеточный матрикс был описан Камилло Гольджи в 1898 году и введен в научный лексикон как перинейрональная сеть (ПНС), выявляемая методом импрегнации серебром на поверхности только некоторых нейронов. Последующие исследования подтвердили наблюдение Гольджи и многое добавили к нашему пониманию организации внеклеточного компонента мозга. ПНС становится популярной темой в нейробиологии, но, к сожалению, во многих публикациях смешиваются понятия ПНС и ВКМ, что порождает непонимание и противоречие в интерпретации результатов.

Что можно считать ПНС *per se* в соответствии с современной точкой зрения? Прежде всего, ПНС определяется конкретным окрашиванием. Самым популярным классическим маркером ПНС является лектин *Wisteria floribunda agglutinin* (WFA), который связывается с остатками N-ацетилгалактозаминов в составе хондроитинсульфат протеогликанов. Только некоторые нейроны окрашиваются WFA, хотя слабое окрашивание может быть широко распространено. Другая важная особенность ПНС – тесные связи между молекулами, что требует применения более сильных детергентов для извлечения компонентов по сравнению с обычным ВКМ [11]. Таким образом, ПНС можно определить как фокальные области ВКМ с высоким содержанием хондроитинсульфат протеогликанов.

Почему ПНС присутствует вблизи только некоторых нейронов, остается неясным и требует проведения дальнейших исследований. Другой открытый вопрос: покрывает ли ПНС весь нейрон с дистальными частями дендритов, включая шипики, или, как

указано во многих публикациях [например, Song, Dityatev, 2017], присутствует только вокруг перикариона нейрона с проксимальными дендритами и прилежащими аксо-соматическими синапсами. Выяснение этого вопроса имеет решающее значение для понимания влияния роли ПНС в функционировании нейронов, особенно в суммации и процессировании синаптических входов.

Локализация перинейрональной сети в ткани мозга. Наиболее выраженная ПНС окружает парвальбумин (PV)-иммуноположительные тормозные нейроны, которые служат классическим примером нейронов с ПНС. В зрительной коре мыши PV⁺-нейроны с ПНС составляют около 80% всех PV⁺-нейронов [7]. Электрофизиологически эти нейроны характеризуются высоким входным сопротивлением и интенсивной пиковой активностью. Последующие исследования показали, что ПНС окружает также возбуждающие глутаматергические нейроны в разных отделах головного и спинного мозга [29, 30]. В неокортексе нейроны с ПНС присутствуют в каждом слое, но функциональные и структурные различия между ПНС⁺- и ПНС⁻-нейронами неизвестны.

Интересные результаты были получены на гиппокампе мышей, где присутствие ПНС было показано вокруг многих, если не каждого пирамидного нейрона, но только в зоне СА2 [6]. Пирамидные нейроны в этой зоне проявляют ограниченную синаптическую пластичность (отсутствует LTP) в отличие от нейронов в зонах СА1 и СА3. Когда в срезах мозга ПНС была искусственно дезинтегрирована при помощи хондроитиназы ABC, СА2-нейроны стали проявлять LTP. По критерию интенсивности окрашивания срезов мозга при помощи лектина WFA было установлено более раннее созревание ПНС в СА2 у животных, находящихся в обогащенной среде обитания.

Стоит отметить две другие характерные особенности пирамидных нейронов СА2: 1) большую устойчивость к повреждению при перевозбуждении в экспериментальных условиях [12] и обычно сохранение в склеротическом гиппокампе у пациентов с эпилепсией [3, 41] и 2) способность генерировать спонтанную эпилептиформную активность [56]. Являются ли эти свойства связанными с ПНС, вопрос остается открытым.

Перинейрональная сеть и пластичность нейронов. Раннее развитие ПНС характеризуется периодом высокой пластичности (критический период), когда нейроны формируют и теряют синапсы достаточно быстро. Позднее происходит консолидация межнейрональных связей, что является признаком зрелого мозга. Этот переход от пластического периода к стабильному связан с резким увеличением количества протеогликанов и других компонентов ВКМ, что позволяет визуализировать ПНС с помощью лектина WFA. Эти наблюдения интерпретируются как указание на негативное влияние ВКМ на пластичность нейронов в

сформированном мозге, в отличие от ювенильного мозга, в котором ВКМ поддерживает миграцию предшественников нейронов, рост аксонов и формирование синапсов. Такое различие может указывать на то, что влияние ВКМ на пластичность нейронов напрямую зависит от количества и, возможно, качества различных компонентов ВКМ.

Монокулярная депривация является ярким примером влияния ВКМ/ПНС на пластичность нейронов в развитии [36]. Сенсорная депривация в одном глазу в критический период приводит к пожизненному ухудшению зрения вследствие реконструкции межнейрональных связей в зрительной коре в обоих полушариях (названном как сдвиг в окулярной доминантности [Wiesel, Hubel, 1965]). Такой сдвиг зависит от созревания тормозных нейронов, в частности генерирующих быстрые спайки PV⁺-нейронов, которые подавляют спонтанную активность возбуждающих нейронов и, таким образом, позволяют им получать и анализировать визуальную информацию после открытия глаз [15]. У взрослых животных монокулярная депривация не вызывает сдвига в окулярной доминантности из-за стабильности межнейрональных синапсов. Содержание животных в темноте значительно увеличивает пролонгацию критического периода и уменьшает иммунореактивность нейрона (хондроитинсульфат из семейства лектиканов) в зрительной коре. Введение хондроитиназы ABC в мозг зрелых животных восстанавливает способность нейронов к сдвигу окулярной доминантности [36].

Значимость тормозных PV⁺-нейронов в феномене монокулярной депривации убедительно показана в эксперименте на живом мозге крыс с разрушением ВКМ и одновременной электрофизиологической регистрацией. Дезинтеграция ВКМ у взрослых крыс значительно уменьшала ингибирующую активность и сдвигала баланс между процессами возбуждения и торможения в сторону усиления возбуждения, таким образом возвращая мозг в незрелое состояние [30]. Блокирование в зрительной коре взрослых крыс тормозных нейронов при помощи ингибирования фермента, ответственного за синтез ГАМК, реактивирует окулярную доминантность, что сопровождается уменьшением содержания хондроитинсульфат протеогликанов [23].

Ряд других наблюдений с применением различных экспериментальных подходов подтверждает тезис о том, что созревание ВКМ отвечает за снижение пластичности нейронов. Так, в экспериментах с условным рефлексом на страх было показано, что деградация ВКМ в миндалевидном теле взрослых крыс приводит к утрате памяти на действие условного раздражителя, ассоциированного с безусловным стимулом отращения/страха [21]. По мнению авторов, значительно ослабленная LTP в таламусе может быть причиной потери памяти. Аналогичные результаты были получены в отношении воспоминаний визуального страха.

Было показано, что ВКМ/ПНС необходимы для сохранения отдаленной памяти, но не памяти на недавние события [48]. Напротив, искусственно интенсифицированная сенсорная стимуляция у молодых животных приводит к укорочению критического периода и более раннему созреванию ВКМ/ПНС [1, 2].

Интересно, что физические упражнения оказывают противоположное воздействие на спинной (поясничный отдел) и головной мозг у крыс. Бег мышей в колесе вызывал увеличение числа нейронов с ПНС при окраске лектином WFA в спинном мозге и снижение их в гиппокампе [42].

Анализ нокаутных животных. Значимость различных компонентов ВКМ была исследована у нокаутных мышей, и были получены убедительные доказательства их участия в функционировании нейронов. Мыши, у которых гены аггрекана и линкерного белка *Crt1* были удалены, погибают в перинатальном периоде из-за выраженных нарушений хряща [52, 53]. Для преодоления отрицательных эффектов делеции *Crt1* были получены трансгенные мыши, в которых *Crt1* экспрессируется под влиянием хрящевого специфического промотора и энхансера [9]. У этих мышей ген экспрессируется в хряще, но не в мозге. Животные имеют нормальный жизненный цикл, фертильны и не проявляют аномального поведения. Интенсивность окрашивания ткани мозга нокаутных мышей при помощи лектина WFA была снижена на 25%, а мононуклеарная депривация наблюдалась у взрослых мышей и напоминала ее у молодых животных [7]. Анализ периринальной коры у *Crt1* нокаутных мышей показал улучшенную долговременную память, связанную с изменениями ЛТР, аналогичными тем, которые наблюдались при дезинтеграции ПНС у контрольных здоровых мышей [37].

Удаление бревикана (хондроитинсульфат протеогликан из семейства лектиканов) не вызывало каких-либо явных изменений в анатомии мозга, продолжительности жизни и поведении, включая память, и приводило только к нарушению ЛТР в зоне CA1 гиппокампа [4]. Более детальный анализ выявил критическое значение бревикана и его сплайсинговых вариантов в функционировании глутаматергического входа в PV⁺-нейроны гиппокампа [16]. Прежде всего было установлено, что у контрольных мышей PV⁺/бревикан⁺-нейроны менее возбудимы и различались по другим электрофизиологическим характеристикам, связанным со спецификой K⁺-каналов. Анализ возбуждающих глутаматергических синапсов на PV⁺-нейронах у бревикан нокаутных мышей показал, что их число не изменяется в постнатальный день 15 (P15), но уменьшается к P30, что указывает на важную роль бревикана в созревании синапсов. При этом поведение и число тормозных синапсов на PV⁺-нейронах у этих нокаутных мышей не изменялось. Дальнейший анализ показал, что бревикан может быть вовлечен в процесс латерального перемещения субъединиц

GluA1 рецептора глутамата и калиевых каналов Kv1.1 и последующего их накопления в активных зонах синапса. Особый интерес представляет установление влияния синаптической активности на уровень бревикана, ее чрезмерное увеличение вызывает снижение содержания этого лектикана. Известны два сплайсинговых варианта бревикана, растворимый белок BCAN1, и BCAN2, способный связываться с гликозил-фосфатидилинозитолом в плазматической мембране нейронов. За большинство вышеупомянутых эффектов отвечает именно BCAN2. Важно отметить, что астроциты также участвуют в продукции бревикана параллельно с нейронами.

Снижение концентрации и изменение характера распределения лектиканов, выявленное при помощи окрашивания ткани мозга лектином WFA, показано у тенацин R нокаутных мышей, которые были жизнеспособны, фертильны и у которых отсутствовали грубые анатомические изменения в головном мозге [54]. Эти мыши проявляли способность к более быстрому реверсивному обучению (что указывает на гибкость познавательной способности), улучшенную рабочую память и повышенную реактивность на новизну [33].

У гомозиготных мышей с делецией гена тенацина C выявлены заметные аномалии в неокортексе: увеличение плотности пирамидных нейронов и уменьшение количества PV⁺-нейронов, aberrantная форма дендритов с аномальными шипиками у пирамидных нейронов. Эти изменения сопровождались распространенным астроглиозом [25]. В гиппокампе были зафиксированы сокращения объема зоны CA1 с уменьшением количества тормозных нейронов, а также некоторые аномалии электрофизиологических реакций у свободно перемещающихся взрослых животных [22]. У этих мышей также обнаружен дефицит в пространственной памяти [44].

Как ВКМ/ПНС могут влиять на работу нейронов? Рассматривается несколько механизмов. Некоторые компоненты ВКМ могут быть непосредственно связаны с плазматической мембраной. Ферменты, ответственные за синтез гиалуроната, гиалуронатсинтазы, локализованы в цитоплазме, а также в плазматической мембране нейронов [18]. Хотя гиалуронат обычно высвобождается во внеклеточное пространство, кинетика этого процесса остается неясной. Некоторые и даже длинные молекулы гиалуроната могут быть присоединены к плазматической мембране в течение некоторого времени. Все лектиканы являются секретруемыми белками, кроме BCAN2, который может непосредственно связываться с плазматической мембраной.

Убедительное доказательство того, что гиалуронат влияет на синаптическую передачу, было получено в культуре нейронов. Связывание гиалуроната с плазматической мембраной дендритных шипиков коррелировало с уменьшением латеральной диффузии рецепторов AMPA и увеличением синаптической активности

[19]. Удаление гиалуроната приводит к ослаблению LTP в зоне CA1 гиппокампа, что, по мнению авторов, было связано с влиянием на Ca^{2+} каналы [27].

Идентифицировано несколько рецепторов хондроитинсульфат протеогликанов: *contactin-1* (также известный как NOGO-рецептор NgR), RPTP σ и LAR, хотя значение этих взаимодействий требует дальнейших исследований. У нокаутных по RPTP σ и LAR мышей показана более выраженная регенерация аксонов при травме спинного мозга [17, 39].

Включая в свой состав молекулы с высоким отрицательным зарядом, ВКМ/ПНС может действовать как эффективный буфер для катионов, например, таких как Ca^{2+} и Fe^{3+} и, таким образом уменьшать окислительное повреждение и, возможно, эффекты перевозбуждения [32, 46].

Хондроитинсульфат протеогликаны – очень крупные молекулы с многочисленными боковыми цепями. Они, включаясь в состав ПНС, могут связываться с многими секретруемыми нейроактивными молекулами и фиксировать их. Две такие молекулы, транскрипционный фактор *Otx2* (*orthodenticle homeobox 2*) и *Narp* (*neuronal activity-regulated pentraxin*) из семейства генов немедленного ответа являются значимыми для созревания PV⁺-тормозных нейронов.

Аномалии синапсов и состава ВКМ могут иметь решающее значение в патогенезе ряда когнитивных нарушений, включая расстройства аутистического спектра (РАС), синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта и шизофрению.

Шизофрения, в отличие от РАС (рассмотренных в первой части), проявляется позже, как правило, в возрасте 15–25 лет, что совпадает со второй стадией синаптического прунинга (удаления функционально неактивных контактов) в префронтальной коре подростков [38]. Поскольку шизофрения характеризуется уменьшенным объемом серого вещества в префронтальной коре, было высказано предположение, что обширный синаптический прунинг может явиться одним из патогенетических факторов [57]. Данные МРТ указывают на ослабление связей в головном мозге, что также может быть связано с интенсивной элиминацией синапсов [49]. Плотность дендритных шипиков специфически снижается в слое 3, но не в слоях 5 и 6 префронтального неокортекса в мозге у пациентов с шизофренией [28].

Система комплемента может иметь центральное значение в патогенезе шизофрении [20]. Содержание компонентов комплемента C1q, C3, C4 увеличено при заболевании [31]. Геномный анализ возможных кандидатов, связанных с шизофренией, позволил идентифицировать ген *CSMD1*, кодируемый белок которого инактивирует компоненты комплемента C3 и C4 [14]. У мышей с дефицитом *CSMF1* выявлены некоторые особенности нейропсихических нарушений, в том числе фенотип, подобный тревожности [45].

Другой перспективный подход основан на понимании роли белка, связывающего жирные кислоты 7 (*FABP7*, *fatty acid binding protein 7*). *FABP7*, цитоплазматический белок, который связывает длинноцепочечные жирные кислоты и участвует в поглощении, транспорте и метаболизме жирных кислот. Этот белок главным образом экспрессируется в астроцитах. *FABP7* рассматривается как возможный ген риска шизофрении [40, 51]. Выключение действия *FABP7* у мышей вызывает аномальное поведение: характерное для шизофрении преимпульсное ингибирование и измененное эмоциональное поведение [51]. У *FABP7* нокаутных мышей обнаружена aberrантная морфология дендритов, уменьшенная плотность дендритных шипиков в медиальной префронтальной коре (соответствует дорсальной префронтальной коре головного мозга человека) параллельно с уменьшением количества возбуждающих нейронов и снижением частоты миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов при электрофизиологических наблюдениях [13]. Данные, полученные в культуре клеток, подтвердили наблюдения *in vivo*: добавление к нейронам астроцитов от *FABP7* нокаутных мышей или культуральной среды от *FABP7* астроцитов значительно изменяло морфологию нейронов, которые становились похожими на нейроны при шизофрении.

Мутации гена *DISC1* (*disrupted in schizophrenia-1*) часто наблюдаются при шизофрении [5]. Белок *DISC-1* был обнаружен в синапсах, хотя его функция не установлена. Он также экспрессируется в астроцитах. Астроциты с мутантным геном *DISC1* характеризуются более низким уровнем высвобождения D-серина, важного колиганда NMDA-рецепторов. Этот дефицит астроцитов может предрасполагать к снижению активности NMDA-рецепторов, что широко признано в качестве значимого клеточного механизма при шизофрении [24]. Было показано, что антипсихотический препарат клозапин увеличивает выделение D-серина из астроцитов [47].

Изменения в ВКМ/ПНС хорошо документированы при шизофрении. Так, при посмертном анализе миндалин тела было установлено уменьшение выраженности ПНС и увеличение присутствия хондроитинсульфат протеогликанов вокруг астроцитов [35]. Количество PV⁺-нейронов не отличалось от такового в контрольных образцах. Интересно, что фармакологическое лечение пациентов не повлияло на эти изменения в ПНС.

Следует отметить еще одну молекулу, которая вовлечена в ряд нейропсихических расстройств, включая РАС и шизофрению. Релин является секретруемым гликопротеином ВКМ, который имеет большое значение для развития и поддержания структур в ЦНС. В раннем развитии этот белок в основном продуцируется одним типом нейронов, расположенных вблизи поверхности *pia mater*, а в сформированном мозге основным его источником являются тормозные интер-

нейроны. Релин является важной молекулой, участвующей в контроле созревания и пластичности синапса [50]. В нескольких генетических исследованиях были обнаружены различные мутации по типу однонуклеотидного полиморфизма в гене релина (*RELN*) у пациентов с шизофренией и РАС [8]. При обеих патологиях зарегистрировано значительное снижение уровня релина. В моделях животных частичное уменьшение уровня релина вызвало нарушения поведения, подобные при шизофрении и РАС.

Следует отметить, что мы рассматривали только некоторую часть зависимых от астроцитов механизмов в развитии шизофрении. Так, нарушение баланса внеклеточного глутамата вследствие снижения его захвата астроцитами около синапсов также считается одним из важнейших механизмов патологии [26].

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-00252.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baroncelli L., Scali M., Sansevero G. et al. Experience affects critical period plasticity in the visual cortex through an epigenetic regulation of histone post-translational modifications // *J Neurosci*. 2016. Vol. 36, № 12. P. 3430–3440.
2. Bartoletti A., Medini P., Berardi N., Maffei L. Environmental enrichment prevents effects of dark-rearing in the rat visual cortex // *Nat Neurosci*. 2004. Vol. 7, № 3. P. 215–216.
3. Blumcke I., Thom M., Aronica E. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE commission on diagnostic methods // *Epilepsia*. 2013. Vol. 54, № 7. P. 1315–1329.
4. Brakebusch C., Seidenbecher C.I., Asztely F. et al. Brevican-deficient mice display impaired hippocampal CA1 long-term potentiation but show no obvious deficits in learning and memory // *Mol Cell Biol*. 2002. Vol. 22. P. 7417–7427.
5. Brandon N.J., Millar J.K., Korth C. et al. Understanding the role of *DISC1* in psychiatric disease and during normal development // *J Neurosci*. 2009. Vol. 29. P. 12768–12775.
6. Carstens K.E., Phillips M.L., Pozzo-Miller L. et al. Perineuronal Nets Suppress Plasticity of Excitatory Synapses on CA2 Pyramidal Neurons // *J Neurosci*. 2016. Vol. 36, № 23. P. 6312–6320.
7. Carulli D., Pizzorusso T., Kwok J.C. et al. Animals lacking link protein have attenuated perineuronal nets and persistent plasticity // *Brain*. 2010. Vol. 133, № 8. P. 2331–2347.
8. Chen N., Bao Y., Xue Y. et al. Meta-analyses of *RELN* variants in neuropsychiatric disorders // *Behav Brain Res*. 2017. Vol. 332. P. 110–119.
9. Czipri M., Otto J.M., Cs-Szabo G. et al. Genetic rescue of chondrodysplasia and the perinatal lethal effect of cartilage link protein deficiency // *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278, № 40. P. 39214–39223.
10. Dauth S., Grevesse T., Pantazopoulos H. et al. Extracellular matrix protein expression is brain region dependent // *J Comp Neurol*. 2016. Vol. 524, № 7. P. 1309–1336.
11. Deepa S.S., Carulli D., Galtrey C. et al. Composition of perineuronal net extracellular matrix in rat brain: a different disaccharide composition for the net-associated proteoglycans // *J Biol Chem*. 2006. Vol. 281, № 26. P. 17789–17800.
12. Dudek S.M., Alexander G.M., Farris S. Rediscovering area CA2: unique properties and functions // *Nat Rev Neurosci*. 2016. Vol. 17, № 2. P. 89–102.
13. Ebrahimi M., Yamamoto Y., Sharifi K. et al. Astrocyte-expressed *FABP7* regulates dendritic morphology and excitatory synaptic function of cortical neurons // *Glia*. 2016. Vol. 64. P. 48–62.
14. Escudero-Esparza A., Kalchishkova N., Kurbasic E. et al. The novel complement inhibitor human CUB and Sushi multiple domains 1 (*CSMD1*) protein promotes factor I-mediated degradation of C4b and C3b and inhibits the membrane attack complex assembly // *FASEB J*. 2013. Vol. 27. P. 5083–5093.
15. Fagiolini M., Hensch T.K. Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex // *Nature*. 2000. Vol. 404, № 6774. P. 183–186.
16. Favuzzi E., Marques-Smith A., Deogracias R. et al. Activity-dependent gating of parvalbumin interneuron function by the perineuronal net protein brevican // *Neuron*. 2017. Vol. 95. P. 639–655.
17. Fisher D., Xing B., Dill J. et al. Leukocyte common antigen-related phosphatase is a functional receptor for chondroitin sulfate proteoglycan axon growth inhibitors // *J Neurosci*. 2011. Vol. 31(40). P. 14051–14066.
18. Fowke T.M., Karunasinghe R.N., Bai J.Z. et al. Hyaluronan synthesis by developing cortical neurons in vitro // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. P. 44135.
19. Frischknecht R., Heine M., Perrais D. et al. Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and short-term synaptic plasticity // *Nat Neurosci*. 2009. Vol. 12. P. 897–904.
20. Gasque P., Dean Y.D., McGreal E.P. et al. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS // *Immunopharmacology*. 2000. Vol. 49. P. 171–186.
21. Gogolla N., Caroni P., Luthi A., Herry C. Perineuronal nets protect fear memories from erasure. *Science*. 2009. Vol. 325, № 5945. P. 1258–1261.
22. Gurevicius K., Kuang F., Stoenica L. et al. Genetic ablation of tenascin-C expression leads to abnormal hippocampal CA1 structure and electrical activity in vivo // *Hippocampus*. 2009. Vol. 19. P. 1232–1246.
23. Harauzov A., Spolidoro M., DiCristo G. et al. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity // *J Neurosci*. 2010. Vol. 30, № 1. P. 361–371.
24. Hardingham G.E., Do K.Q. Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis // *Nat Rev Neurosci*. 2016. Vol. 17. P. 125–134.
25. Irintchev A., Rollenhagen A., Troncoso E. et al. Structural and functional aberrations in the cerebral cortex of tenascin-C deficient mice // *Cereb Cortex*. 2005. Vol. 15. P. 950–962.
26. Kim R., Sepulveda-Orengo M.T., Healey K.L. et al. Regulation of glutamate transporter 1 (*GLT-1*) gene expression by cocaine self-administration and withdrawal // *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 128. P. 1–10.
27. Kochlamazashvili G., Henneberger C., Bukalo O. et al. The extracellular matrix molecule hyaluronic acid regulates hippocampal synaptic plasticity by modulating postsynaptic L-type Ca^{2+} channels // *Neuron*. 2010. Vol. 67. P. 116–128.
28. Kolluri N., Sun Z., Sampson A.R., Lewis D.A. Lamina-specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia // *Am J Psychiatry*. 2005. Vol. 162. P. 1200–1202.
29. Lensjo K.K., Christensen A.C., Tennoe S. et al. Differential expression and cell-type specificity of perineuronal nets in hippocampus, medial entorhinal cortex, and visual cortex examined in the rat and mouse // *eNeuro*. 2017. Vol. 4. P. 3.
30. Lensjo K.K., Lepperod M.E., Dick G. et al. Removal of perineuronal nets unlocks juvenile plasticity through network mechanisms of decreased inhibition and increased gamma activity // *J Neurosci*. 2017. Vol. 37, № 5. P. 1269–1283.
31. Mayilyan K.R., Weinberger D.R., Sim R.B. The complement system in schizophrenia // *Drug News Perspect*. 2008. Vol. 21. P. 200–210.
32. Morawski M., Reinert T., Meyer-Klaucke W. et al. Ion exchanger in the brain: Quantitative analysis of perineuronally fixed

anionic binding sites suggests diffusion barriers with ion sorting properties // *Sci Rep*. 2015. Vol. 5. P. 16471.

33. Morellini F., Sivukhina E., Stoenica L. et al. Improved reversal learning and working memory and enhanced reactivity to novelty in mice with enhanced GABAergic innervation in the dentate gyrus // *Cereb Cortex*. 2010. Vol. 20. P. 2712–2727.

34. Nicholson C., Sykova E. Extracellular space structure revealed by diffusion analysis // *Trends Neurosci*. 1998. Vol. 21, № 5. P. 207–215.

35. Pantazopoulos H., Woo T.U., Lim M.P. et al. Extracellular matrix-glia abnormalities in the amygdala and entorhinal cortex of subjects diagnosed with schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry*. 2010. Vol. 67. P. 155–166.

36. Pizzorusso T., Medini P., Berardi N. et al. Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex // *Science*. 2002. Vol. 298, № 5596. P. 1248–1251.

37. Romberg C., Yang S., Melani R. et al. Depletion of perineuronal nets enhances recognition memory and long-term depression in the perirhinal cortex // *J Neurosci*. 2013. Vol. 33. 7057–7065.

38. Selemon L.D., Zecevic N. Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development // *Transl Psychiatry*. 2015. Vol. 5. e623.

39. Shen Y., Tenney A.P., Busch S.A. et al. PTPsigma is a receptor for chondroitin sulfate proteoglycan, an inhibitor of neural regeneration // *Science*. 2009. Vol. 326. P. 592–596.

40. Shimamoto C., Ohnishi T., Maekawa M. et al. Functional characterization of FABP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies // *Hum Mol Genet*. 2014. Vol. 23. P. 6495–6511.

41. Sloviter R.S. Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the “dormant basket cell” hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy // *Hippocampus*. 1991. Vol. 1, № 1. P. 41–66.

42. Smith C.C., Mauricio R., Nobre L. et al. Differential regulation of perineuronal nets in the brain and spinal cord with exercise training // *Brain Res Bull*. 2015. Vol. 111. P. 20–26.

43. Song I., Dityatev A. Crosstalk between glia, extracellular matrix and neurons // *Brain Res Bull*. 2018. Vol. 136. P. 101–108.

44. Stamenkovic V., Milenkovic I., Galjak N. et al. Enriched environment alters the behavioral profile of tenascin-C deficient mice // *Behav Brain Res*. 2017. Vol. 331. P. 241–253.

45. Steen V.M., Nepal C., Erslund K.M. et al. Neuropsychological deficits in mice depleted of the schizophrenia susceptibility gene CSMD1 // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. e79501.

46. Suttkus A., Rohn S., Weigel S. et al. Aggrecan, link protein and tenascin-R are essential components of the perineuronal net to protect neurons against iron-induced oxidative stress // *Cell Death Dis*. 2014. Vol. 5. P. 1119.

47. Tanahashi S., Yamamura S., Nakagawa M. et al. Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes // *Br J Pharmacol*. 2012. Vol. 165. P. 1543–1555.

48. Thompson E.H., Lensjo K.K., Wigstrand M.B. et al. Removal of perineuronal nets disrupts recall of a remote fear memory // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018. Vol. 115, № 3. P. 607–612.

49. Tomasi D., Volkow N.D. Mapping small-world properties through development in the human brain: disruption in schizophrenia // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. e96176.

50. Wasser C.R., Herz J. Reelin: Neurodevelopmental architect and homeostatic regulator of excitatory synapses // *J Biol Chem*. 2017. Vol. 292. P. 1330–1338.

51. Watanabe A., Toyota T., Owada Y. et al. Fabp7 maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotyp // *PLoS Biol*. 2007. Vol. 5. e297.

52. Watanabe H., Yamada Y. Chondrodysplasia of gene knockout mice for aggrecan and link protein // *Glycoconj J*. 2002. Vol. 19, № 4. P. 269–273.

53. Watanabe H., Yamada Y. Mice lacking link protein develop dwarfism and craniofacial abnormalities // *Nat Genet*. 1999. Vol. 21, № 2. P. 225–229.

54. Weber P., Bartsch U., Rasband M.N. et al. Mice deficient for tenascin-R display alterations of the extracellular matrix and decreased axonal conduction velocities in the CNS // *J Neurosci*. 1999. Vol. 19. P. 4245–4262.

55. Wiesel T.N., Hubel D.H. Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens // *J Neurophysiol*. 1965. Vol. 28, № 6. P. 1060–1072.

56. Wittner L., Huberfeld G., Clemenceau S. et al. The epileptic human hippocampal cornu ammonis 2 region generates spontaneous interictal-like activity in vitro // *Brain*. 2009. Vol. 132, № 11. P. 3032–3046.

57. Woo T.U. Neurobiology of schizophrenia onset. // *Curr Top Behav Neurosci*. 2014. Vol. 16. P. 267–295.

Поступила 19.04.18.